

Ätiologie und Pathogenese der Thyreoiditiden mit Fallbeispiel

W. A. Scherbaum

Thyreoiditiden können klinisch durch Schilddrüsenschmerzen, eine Struma, Schilddrüsenfunktionsstörungen oder durch Allgemeinsymptome in Erscheinung treten. Die Einteilung der Thyreoiditiden ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Die den einzelnen Formen der Thyreoiditis zugrundeliegenden Pathomechanismen sind sehr unterschiedlich.

Tab. 1: Einteilung der Thyreoiditiden

Bezeichnung	Synonyme
Akute eitrige Thyreoiditis	
Subakute Thyreoiditis	Granulomatöse Thyreoiditis Riesenzellthyreoiditis Thyreoiditis de Quervain
Chronische lymphozytäre Thyreoiditis a) mit Struma b) ohne Struma	Autoimmunthyreoiditis (AIT) Hashimoto-Thyreoiditis Struma lymphomatosa atrophische AIT primäres Myxödem
Chronische parathyreoidale Thyreoiditis	Riedel-Struma
Chron. spezifische Thyreoiditis	
zusätzliche Entitäten: Post-partum-Thyreoiditis Stumme („silent“) Thyreoiditis Zytokin-induzierte Thyreoiditis	

Akute eitrige Thyreoiditis

Die akute eitrige Thyreoiditis ist durch die typischen Entzündungszeichen Rubor, Dolor, Calor, Tumor und Functio laesa ausgezeichnet und kommt meist durch Septikopyämien oder durch das Übergreifen einer bakteriellen Infektion von den Nachbarorganen zustande. Sie wird allerdings in der internistischen, allgemeinärztlichen oder nuklearmedizinischen Praxis äußerst selten gesehen und soll daher nicht weiter besprochen werden.

Riedelsche Thyreoiditis

Auch die chronische parathyreoidale Thyreoiditis soll hier nur kurz erwähnt werden. Diese äußerst seltene Erkrankung ist auch als eisenharte Struma Riedel bekannt.

Aufgrund der vorherrschenden parathyreoidalen Infiltration und des Schilddrüsenschmerzes wird immer eine Biopsie zur Abgrenzung gegenüber einem malignen Tumor erforderlich sein, wobei die Diagnose histologisch gestellt wird. Durch eine Teilresektion der Schilddrüse oder die Gabe von Glukokortikosteroiden können langanhaltende Remissionen erzielt werden. Die Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung sind noch völlig unklar. Es ist jedoch auffällig, daß bei dieser Erkrankung in nahezu der Hälfte der Fälle fibröse Prozesse auch außerhalb der Schilddrüse (Retroperitoneum, Mediastinum, Retroorbitalraum, Tränendrüsen, sklerosierende Cholangitis) beschrieben sind (De Lange et al. 1989, Westhoff 1988). Obwohl Fälle von koexistenter Riedel-Thyreoiditis und Hashimoto-Thyreoiditis beschrieben sind (Best et al. 1991), muß man hier von verschiedenen Entitäten ausgehen. Einige der frühen Berichte könnten auch eine Fehldeutung der fibrösen Variante der Hashimoto-Thyreoiditis darstellen.

Spezifische granulomatöse Thyreoiditis

Diese Thyreoiditisform ist äußerst selten; sie zeichnet sich durch eine granulomatöse Entzündung aus. Die zugrundeliegenden Ursachen sind heterogen und umfassen u. a. Sarkoidose, Lues, Tuberkulose, Chlamydien, Pneumocystis carinii, Kandida-Mykose, Aspergillose, Kokzidiomykose und Kryptokokken.

Nichteitrige subakute Thyreoiditis (de Quervain)

Bei der nichteitrigen subakuten Thyreoiditis (SAT) handelt es sich um eine Erkrankung der Schilddrüse, bei der meist Halsschmerzen und allgemeine Entzündungszeichen im Vordergrund stehen. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist eine Tage bis Wochen vorausgegangene Infektionskrankheit der oberen Luftwege zu eruieren. Die SAT tritt meist in den Sommermonaten auf und ist dann oft mit Enterovirusinfektionen (Coxsackie-, Adeno- oder Echoviren) assoziiert (Volpe et al. 1967). Es sind sogar Epidemien von SAT beschrieben worden (Greene 1971). Die Klinik der SAT wird in diesem Band von Herrn Hüfner besprochen.

Pathologisch-anatomisch zeichnet sich die Schilddrüse bei der SAT durch ein gemischtes Infiltrat mit abgeschilferten Epithelien und durch ein Ödem aus. Der Name Riesenzellthyreoiditis stammt von der Anhäufung von Histiozyten, die von Follikeln desquamiertes Kolloid phagozytieren. In der Schilddrüse (Totterman 1978) und auch im peripheren Blut (Galluzzo et al. 1980, Wall et al. 1977) sind T-Lymphozyten nachzuweisen, die gegenüber Schilddrüsenantigenen spezifisch sensibilisiert sind. In über der Hälfte der Fälle sind Schilddrüsenantikörper nachzuweisen, wobei meist niedrige Titer von Thyreoglobulin-Antikörpern und eventuell mikrosomalen Schilddrüsenantikörpern (Volpe 1979), selten auch TSH-Rezeptorantikörper, vorkommen.

Die mit der SAT assoziierten immunologischen Erscheinungen sind passager und stellen wahrscheinlich unspezifische Reaktionen auf den lokalen Entzündungsprozeß und die Freisetzung von Schilddrüsenantigenen dar. In allen ethnischen Gruppen ist eine Assoziation zwischen der SAT und dem HLA-Typ BW35 gefunden worden (Bech et al. 1977, Tamai et al. 1984, Yeo et al. 1981), so daß angenommen werden kann, daß dieses HLA-Molekül die Empfänglichkeit gegenüber der SAT vermittelt.

Dies geschieht wahrscheinlich über ein sogenanntes molekulares Mimikry, wobei die durch die o.g. Virusinfektionen induzierten zytotoxischen T-Zellen mit Schilddrüsenantigenen kreuzreagieren.

Post-partum-Thyreoiditis und stumme („silent“) Thyreoiditis

Die Post-partum-Thyreoiditis mit ihren verschiedenen klinischen Erscheinungsformen wird von Herrn Bogner besprochen werden. Sie ist heute meines Erachtens als spezielle Ausdrucksform einer chronischen lymphozytären Thyreoiditis anzusehen. Auch die „silent Thyroiditis“, also die stumme, schmerzlose Thyreoiditis, die in Lehrbüchern meist mit der SAT abgehandelt wird, als ob sie nur eine schmerzlose Variante der SAT wäre, weist in den meisten Fällen von seiten der Immunpathologie und der Antikörperserologie die Merkmale der chronischen lymphozytären Thyreoiditis auf. Die stumme Thyreoiditis wird in der Regel durch eine Hyperthyreose bei einem niedrigen ^{131}J -Uptake und eine fehlende Anamnese von Jodkontamination diagnostiziert. Die genaue Diagnosestellung ist wichtig, da die Erkrankung innerhalb von Wochen oder Monaten spontan ausheilt und nur einer symptomatischen Therapie bedarf. Es ist aber auffällig, daß die Schilddrüsenpunktionen der meisten bisher untersuchten Patienten mit einer stummen Thyreoiditis lymphozytäre Infiltrate aufgezeigt haben (Gorman et al. 1978, Greene 1971). Die Zuordnung der stummen Thyreoiditis als eine unabhängig von einer Schwangerschaft auftretende Post-partum-Thyreoiditis ist jedoch umstritten.

Die chronische lymphozytäre Thyreoiditis

Obwohl auch der M. Basedow zu den autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zu rechnen ist und mit einer fokalen Thyreoiditis einhergeht, unterscheidet er sich nicht nur klinisch, sondern auch von seiten der pathologisch-anatomischen und der immunologischen Befunde von der Autoimmunthyreoiditis (AIT) (Doniach et al. 1979). Die chronische lymphozytäre Thyreoiditis, also die Autoimmunthyreoiditis im engeren Sinne, ist durch diffuse oder fokale lymphozytäre Schilddrüseninfiltrate sowie eventuell durch morphologische Veränderungen der Thyreozyten mit einem vakuolenreichen eosinophilen Zytoplasma (Hürthle- oder Askanazy-Zellen) oder mit einer Fibrose verbunden.

T-Lymphozyten spielen für die Pathogenese der Autoimmunthyreoiditis eine hervorragende Rolle. Im Tierversuch vermögen aus dem Schilddrüseninfiltrat gewonnene CD4-positive T-Zellen die Thyreoiditis auf gesunde Tiere zu übertragen (Romball und Weigle 1987). Die Infiltrate bestehen überwiegend aus CD8-positiven T-Zellen (zytotoxisch/Suppressortyp) (Bene et al. 1983). Der Großteil der intrathyreoidalen T-Zellen von Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen ist in vivo aktiviert und exprimiert den Interleukin-2-Rezeptor. Im Gegensatz zu peripheren Blutlymphozyten sind schilddrüseninfiltrierende B-Lymphozyten von Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen in der Lage, im Beisein autologer T-Zellen in vitro spontan Schilddrüsenantikörper zu produzieren (Weetman et al. 1982, McLachlan et al. 1983).

Bei den autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen kann ein breites Spektrum von schilddrüsen-spezifischen Autoantikörpern nachgewiesen werden. Die wichtigsten sind die Antikörper gegen die Schilddrüsenperoxidase (TPO), die insbesondere für die Destruktion der Follikelzellen bei der Autoimmunthyreoiditis verantwortlich

gemacht werden, und die Antikörper gegen den TSH-Rezeptor, die die vom TSH-Rezeptor vermittelten spezifischen Schilddrüsenfunktionen beeinflussen. Die Thyreoglobulinantikörper und andere schilddrüsen-spezifische Antikörper spielen wahrscheinlich für die Pathogenese autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen eine untergeordnete Rolle.

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis hat zirkulierende mikrosomale (TPO-)Schilddrüsenantikörper, während diese beim primären Myxödem nur in etwa der Hälfte der Fälle positiv sind (Scherbaum et al. 1982, Mariotti et al. 1990, Doullay et al. 1991, Bornet et al. 1990). Dies hängt mit dem Verschwinden des thyreoidalen Antigens und dem damit verbundenen Verlust des spezifischen immunologischen Stimulationsreizes beim primären Myxödem zusammen. Nachweis und Titer der mikrosomalen Schilddrüsenantikörper korrelieren gut mit der lymphozytären Infiltration der Schilddrüse (Yoshida 1978, Baker et al. 1983) und mit der Aktivität der Erkrankung (Jansson 1986).

Antikörper gegen den TSH-Rezeptor können nicht nur beim M. Basedow, sondern auch bei der AIT nachgewiesen werden. Die Unfähigkeit der Schilddrüse, bei der hypothyreoten Hashimoto-Thyreoiditis auf die erhöhten TSH-Spiegel mit einer vermehrten Hormonproduktion zu reagieren, hat zur Entdeckung blockierender Autoantikörper geführt, die mit TSH um dessen Rezeptor konkurrieren und die biologischen Effekte von TSH auf cAMP-Produktion, Jodidaufnahme und -einbau, T3-Sekretion und das Schilddrüsenzellwachstum beeinträchtigen. Antikörper, die die TSH-induzierte Stimulation der Adenylatcyklase blockieren, kommen nicht nur bei der atrophischen AIT, sondern auch bei der Hashimoto-Thyreoiditis mit Hypothyreose vor (Chiovato et al. 1990). Daher darf heute als gesichert gelten, daß die o.g. Autoantikörper an der Pathogenese der Schilddrüsenatrophie und der Hypothyreose bei der AIT beteiligt sind.

Bei der Autoimmunthyreoiditis und dem Morbus Basedow sind histologisch Ablagerungen von Komplement an der Basalmembran der Schilddrüse nachweisbar (Kalderon und Boggars 1977). Mikrosomale Schilddrüsenantikörper sind im wesentlichen für die Komplementbindung an den Schilddrüsenzellen verantwortlich. Das mikrosomale Schilddrüsenantigen ist auf der Oberfläche der Thyreozyten exprimiert (Khoury et al. 1984). Daher wird auch verständlich, daß mikrosomale Schilddrüsenantikörper Thyreozyten durch zytotoxische Mechanismen über Killerzellen schädigen können (Bogner et al. 1984, McLachlan et al. 1987). Außerdem können die von infiltrierenden Lymphozyten produzierten Zytokine die Thyreozyten direkt schädigen (Weetman et al. 1992). Interleukin-2, Tumor-Nekrose-Faktor-alpha und Interferon-gamma können außerdem normale Thyreozyten zur Hyperexpression von Adhäsionsmolekülen (Tolosa et al. 1991) anregen. Interferon-gamma kann Thyreozyten zur aberranten Expression von HLA-Klasse-II-Molekülen anregen und so den Autoimmunprozeß stimulieren (Todd et al. 1985).

Hashimoto-Thyreoiditis und primäres Lymphom der Schilddrüse

Primäre Lymphome der Schilddrüse (meist Non-Hodgkin-Lymphome) sind relativ selten. Trotzdem ist ihre Abgrenzung gegenüber anderen Schilddrüsenerkrankungen wichtig, da durch eine frühe Therapie die Prognose erheblich gebessert wird.

Leitsymptome sind eine schnell wachsende Halsschwellung, Heiserkeit und Schilddrüsenschmerz sowie eine lymphozytäre Thyreoiditis in der Anamnese.

Fallbeispiel:

Bei einer 30jährigen Krankenschwester fiel zunächst eine Struma diffusa auf, die mit Levothyroxin behandelt wurde. Im April des folgenden Jahres klagte die Patientin erstmals über Schmerzen im Bereich der Schilddrüse, eine Schluckbehinderung, Globusgefühl sowie leichte Heiserkeit. Der untere Pol des linken Schilddrüsenlappens wurde als druckempfindlich angegeben. T3, T4, FT4 und TSH-Werte im TRH-Test waren acht Tage nach Absetzen der Levothyroxin-Therapie unauffällig. Im ^{99m}Tc-Szintigramm war die Schilddrüse leicht vergrößert mit einer stark verminderten und unregelmäßigen Anreicherung im unteren Schilddrüsenpol. Die auswärtige Verdachtsdiagnose lautete „subakute Thyreoiditis“, und es wurde Indometacin (3 × 50 mg/d) verordnet. Da sich die Beschwerden innerhalb von zwei Wochen nicht besserten, wurden weitere diagnostische Schritte eingeleitet: bei der Ultraschalluntersuchung zeigten sich unregelmäßige echoarme Strukturen der Schilddrüse. Die Zytologie ergab „keinen sicher malignitätsverdächtigen Befund“. Der Nachweis von niedrigtitrigen Thyreoglobulinantikörpern wurde als Bestätigung der SAT gewertet. Ein Therapieversuch mit Prednisolon (60 mg/d) wurde eingeleitet, jedoch sprachen die Beschwerden innerhalb von vier Wochen nicht an. Die Patientin setzte daraufhin ihre Medikamente ab und suchte einen Heilpraktiker auf, der eine Substanz in beide Schilddrüsenlappen injizierte – ohne eine Linderung der Beschwerden zu erreichen. Eine Röntgenuntersuchung der Halsweichteile zeigte eine erhebliche konzentrische Trachealeinengung, worauf die Indikation zur Strumaresektion gestellt wurde.

Bei der internistischen Beurteilung der Operationsindikation fanden wir die 30jährige Patientin in einem leicht reduzierten Allgemeinzustand. Ausgeprägtes Globusgefühl. Seit zehn Tagen verschluckte sie sich, und sie müsse sofort husten, wenn sie feste oder flüssige Speisen zu sich nehme. Seit einigen Tagen grünliches Sputum. Gewichtsabnahme von 8 kg in den letzten drei Monaten. Deutliche multinodöse Struma beidseits mit allseits spontan und insbesondere auf Druck schmerzhaften derben Knoten von 3–4 cm Größe, die nicht sicher gegeneinander abgrenzbar sind. Außerdem Halslymphknoten.

BSG 120/142 mm n.W., Leukozyten 10200/mm³ mit Linksverschiebung. Röntgenologisch Verbreiterung des oberen Mediastinums. Verlagerung und Einengung der Trachea. Mit Kontrastmittel Darstellung einer ösophagotrachealen Fistelbildung in Höhe des Jugulums. Daraufhin erfolgten Bronchoskopie und Ösophagoskopie mit Biopsien. Histologisch fand sich ein Non-Hodgkin-Lymphom vom Typ des polymorphen zentroblastischen Lymphoms.

Kommentar:

Der Schilddrüsenschmerz wird häufig als pathognomonisch für die subakute Thyreoiditis angesehen. Er kann aber auch bei der chronischen Thyreoiditis (Shigemasa et al. 1990) und insbesondere bei Malignomen der Schilddrüse vorkommen.

Außerdem ist zu beachten, daß der Nachweis von Schilddrüsenantikörpern nicht etwa den Tumor ausschließt, sondern ihn sogar wahrscheinlich macht (Übersicht in Hamburger et al. 1983). Die histologischen Befunde in unserem Fall und in der Litera-

tur (Sirota und Segal 1979, Auscombe und Wright 1985) zeigen ein enges Nebeneinander von lymphozytärer Thyreoiditis und Lymphom der Schilddrüse, so daß man bei klinischem Verdacht auf ein Malignom die zytologisch nachgewiesene Thyreoiditis nicht im Sinne eines Ausschlusses des Lymphoms werten darf.

Folgende Befundkonstellation legt den Verdacht auf ein primäres Lymphom der Schilddrüse nahe:

- lymphozytäre Thyreoiditis in der Anamnese
- schnell zunehmende Halsschwellung
- szintigraphisch sehr schwache Darstellung der Schilddrüse mit „kalten“ Bezirken und fleckiger Anreicherung
- Heiserkeit mit oder ohne Stimmbandlähmung.

Die Zytokin-induzierte Thyreoiditis

Die Gabe von Interferon- α führt zu einer erhöhten Expression von HLA-Klasse-I-Molekülen auf Schilddrüsenepithelien in vitro und in vivo. Diese HLA-Klasse-I-Expression ist für ein Erkennen von Strukturen durch zytotoxische T-Lymphozyten essentiell (s. o.). Patienten, die z. B. zur Tumorthherapie mit Interferon- α , mit Interleukin-2 (IL-2) oder mit Lymphokin-(IL-2-)aktivierten Killerzellen behandelt werden, entwickeln nicht selten eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Es können Schilddrüsenantikörper verbunden mit zellulären Schilddrüseninfiltraten und leichten Funktionsstörungen der Schilddrüse in Form einer Hyper- oder einer Hypothyreose auftreten (Atkins et al. 1988, Karlsson et al. 1991). Auffällig ist, daß die Schilddrüsenantikörper in der Hälfte der positiven Fälle schon vor der Zytokintherapie nachzuweisen sind und daß bei den meisten dieser Patienten die Antikörperspiegel unter der Therapie ansteigen. Daher muß angenommen werden, daß sich die Zytokin-induzierte Thyreoiditis auf dem Boden einer vorbestehenden autoimmunen Schilddrüsenerkrankung entwickelt. Außerdem wurde nachgewiesen, daß Interferon-gamma die Expression des TPO-Gens supprimiert (Ashizawa et al. 1989) und damit auch direkt die Hormonproduktion beeinträchtigen kann.

Beziehungen zwischen Jodzufuhr und Autoimmunthyreoiditis

Epidemiologische Studien beim Menschen sowie Untersuchungen an Tiermodellen belegen eindeutig, daß Jod eine Autoimmunthyreoiditis hervorrufen kann (Tab. 2). In Jodmangelgebieten findet man selten Thyreoiditiden (Weaver 1966). Bei Menschen, bei denen die Jodzufuhr deutlich erhöht wird, steigt die Prävalenz von Autoimmunphänomenen der Schilddrüse an (Boyages et al. 1989, Gaitan et al. 1991). In einer Studie mit einer retrospektiven Evaluation von Schilddrüsenpräparaten im Mittelwesten der USA konnte nach Einführung von jodiertem Speisesalz eine Zunahme von lymphozytären Schilddrüseninfiltraten nachgewiesen werden (Weaver et al. 1969). In einem Jodmangelgebiet in Griechenland wurde der Einfluß von Jod auf die Prävalenz von Schilddrüsenantikörpern gemessen. Nach Applikation von Jod in Form von jodiertem Öl i. m. oder Kaliumjodid p. o. (Koutras et al. 1990) stieg die Prävalenz der Schilddrüsenantikörper an. Einen weiteren Hinweis auf Einflüsse von Jod auf die Entwicklung einer Autoimmunthyreoiditis ergibt die Beobachtung von Fällen, in denen das jodhaltige Antiarrhythmikum Amiodaron zur Therapie schwererer Herzrhythmusstörungen eingesetzt wurde. Dabei steigt die Prävalenz der Schilddrüsen-

antikörper an, und es treten häufiger Hyper- und Hypothyreosen auf (Martino et al. 1984). Andererseits beeinflusst Jodrestriktion in der Nahrung den Verlauf der Autoimmunthyreoiditis beim Menschen (Yoshinari et al. 1983, Tajiri et al. 1986). Bei der chronischen lymphozytären Thyreoiditis Hashimoto scheint ein Organisationsdefekt des Jods vorzuliegen, wobei Jodrestriktion bei diesen Patienten die Schilddrüsenfunktion normalisieren und eine erneute Jodzufuhr eine Hypothyreose induzieren kann (Tajiri et al. 1986). Der kausale Zusammenhang zwischen der Verabreichung hoher Joddosen und der Entwicklung von Autoimmunthyreoiditiden wird durch zahlreiche Tierversuche belegt (Follis et al. 1964, Allen et al. 1986, Baghi et al. 1985, Sundick et al. 1990).

Tab. 2: Jodinduzierte Autoimmunthyreoiditis (AIT)

Evidenz	Literaturhinweise
- AIT in Jodmangelgebieten selten	Weaver 1966
- Prävalenz lymphozytärer Schilddrüseninfiltrate steigt nach Einführung einer Jodprophylaxe	Boyages et al. 1991 Gaitan et al. 1991
- Prävalenz der TPO-Antikörper steigt nach Jodapplikation	Weaver et al. 1969
- Amiodaron indiziert TPO-Antikörper	Martino et al. 1984
- Hochdosierte Jodzufuhr bewirkt Struma und evtl. Hypothyreose	Koutras et al. 1990
- Die Hypothyreose ist reversibel nach Jodrestriktion	Yoshinari et al. 1983 Tajiri et al. 1986
- Tierversuche: Induktion einer AIT durch hohe Joddosen	Follis et al. 1964 Baghi et al. 1985 Allen et al. 1986 Sundick et al. 1990

Die meisten der o.g. Studien wurden mit exzessiv hohen Dosen von Jod vorgenommen. Es ist allerdings fraglich, ob Jod in therapeutischen Dosen von 100–200 µg/Tag, wie sie zur Strumaprophylaxe und -therapie verwendet werden, eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse hervorrufen kann.

Literatur

- Allen, E. M., Appel, M. C., Bravermann, L. E.:
The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the diabetes-prone BB/W rat.
Endocrinol 118 (1986): 1977
- Amino, N.:
Autoimmunity and hypothyroidism.
Clin Endocrinol Metab 2 (1989): 591
- Anscombe, A., Wright, D. H.:
Primary malignant lymphoma of the thyroid, a tumor of mucosa-associated lymphoid tissue: review of 76 cases.
Histopathology 9 (1985): 81
- Ashizawa, K., Yamashita, S., Nagayama, Y., et al.:
Interferon-γ inhibits thyrotropin-induced thyroidal peroxidase gene expression in cultured human thyrocytes.
J Clin Endocrinol Metab 69 (1989): 475

5. Atkins, M. B., Mier, M. W., Parkinson, D. R., et al.:
Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells.
N Engl J Med 318 (1988): 1557
6. Bagchi, N., Brown, T. R., Urdanivia, E., et al.:
Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine.
Science 230 (1985): 325
7. Baker, B. A., Gharib, H., Markowitz, H.:
Correlation of thyroid antibodies and cytologic features in suspected autoimmune thyroid disease.
Am J Med 74 (1983): 941
8. Bech, K., Nerup, J., Thomsen, J., et al.:
Subacute thyroiditis de Quervain: a disease associated with HLA-B antigen.
Acta Endocrinol 86 (1977): 504
9. Bene, M.-C., Derennes, V., Faure, G., et al.:
Graves' disease: in situ localization of lymphoid T cell subpopulations.
Clin Exp Immunol 52 (1983): 311
10. Best, T. B., Munro, R. E., Burwell, S., Volpe, R.:
Riedel's thyroiditis associated with Hashimoto's thyroiditis, hypoparathyroidism, and retroperitoneal fibrosis.
J Endocrinol Invest 14 (1991): 767
11. Bogner, U., Schleusener, H., Wall, J. R.:
Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against human thyroid cells in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease.
J Clin Endocrinol Metab 59 (1984): 734
12. Bornet, H., Medac, A. M., Rodien, P., et al.:
Evaluation of anti-TPO antibody determination in various clinical situations.
In: *Thyroperoxidase and Thyroid Autoimmunity*. Ed. by Carayon, P., Ruf, J., Colloque INSERM/John Libbey Eurotext 207 (1990): 315
13. Boyages, S. C., Bloot, A. M., Maberly, G. F., et al.:
Thyroid autoimmunity in endemic goitre caused by excessive iodine intake.
Clin Endocrinol 31 (1989): 453
14. Chiovato, L., Vitti, P., Santini, F., et al.:
Incidence of antibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis.
J Clin Endocrinol Metab 71 (1990): 40
15. De Lange, W. E., Freling, N. J. M., Molenaar, W. M., Doorenbos, H.:
Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma): A manifestation of multifocal fibrosclerosis? A case report with review of the literature.
Quart J Med 72 (1989): 709
16. Doniach, D., Bottazzo, G. F., Russell, R. C. G.:
Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease)
Clin Endocrinol 8 (1979): 63
17. Follis, R. H.:
Further observations on thyroiditis and colloid accumulation in hyperplastic thyroid glands of hamsters receiving excess iodine.
Lab Invest 13 (1964): 1590
18. Gaitan, E., Cooksey, R. C., Gaitan, D., et al.:
Goiter and autoimmune thyroiditis in iodine sufficient areas.
In: *Autoimmune Thyroiditis*. Scherbaum, W. A., Bogner, U., Weinheimer, B., Bottazzo, G. F. (Hrsg.), pp 175-181. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1991
19. Galluzzo, A., Giordano, C., Andronica, F., et al.:
Leukocyte migration test in subacute thyroiditis: hypothetical role of cell-mediated immunity.
J Clin Endocrinol Metab 59 (1980): 1038
20. Gorman, C. A., Duick, D. S., Woolner, L. B., et al.:
Transient hyperthyroidism in patients with lymphocytic thyroiditis.
Mayo Clin Proc 53 (1978): 359
21. Greene, J. N.:
Subacute thyroiditis.
Am J Med 51 (1971): 97
22. Hamburger, J. I., Miller, J. M., Kini, S. R.:
Lymphoma of the thyroid.
Ann Intern Med 99 (1983): 685

23. Hay, I. D.:
Thyroiditis: A clinical update.
Mayo Clin Proc 60 (1985): 836
24. Jansson, R., Thompson, P. M., Clark, F., McLachlan, S. M.:
Association between thyroid microsomal antibodies of subclass IgG-1 and hypothyroidism in autoimmune postpartum thyroiditis.
Clin Exp Immunol 63 (1986): 80
25. Kalderon, A. E., Boggard, H. A.:
Immune complex deposits in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis.
Am J Med 63 (1977): 729
26. Karlsson, F. A., Burman, P., Öberg, K., Karlsson-Parra, A.:
Thyroid Autoimmunity Induced by Interferon Therapy.
In: *Autoimmune Thyroiditis – Approaches Towards its Etiological Differentiation*. Ed. by Scherbaum, W. A., Bogner, U., Weinheimer, B., Bottazzo, G. F., Springer Verlag, Berlin – New York (1991): 293–298
27. Khoury, E. L., Bottazzo, G. F., Roitt, J.:
The thyroid "microsomal" antibody revisited: its paradoxical binding in vivo to the apical surface of the follicular epithelium.
J Exp Med 159 (1984): 577
28. Koutras, D. A., Karaiskos, K. S., Evangelopoulos, K., et al.:
Iodine deficiency, iodine excess, endemic goitre and autoimmunity.
In: *Drexhage H. A., De Vijlder, J. J. M., Wiersinga, W. M. (eds): The Thyroid Gland, Environment and Autoimmunity*, Excerpta Medica Amsterdam (1990): 211–212
29. Mariotti, S., Caturegli, P., Barbesino, G., Pinchera, A.:
Serum anti-thyroid peroxidase autoantibody in autoimmune thyroid disease.
In: *Thyroid Peroxidase and Thyroid Autoimmunity*. Ed. by Carayon, P., Ruf, J., Colloque INSERM/John Libbey Eurotext 207 (1990): 315
30. McLachlan, S. M., Pegg, C. A. S., Atherton, M. C., Middleton, S. L., Dickinson, A., Clark, F., Rees Smith, B.:
The thyroid microenvironment in autoimmune thyroid disease: effects of TSH and lymphokines on thyroid lymphocytes and thyroid cells.
Acta Endocrinol (Copenh.) 281 (1987): 125
31. Romball, C. G., Weigle, W. O.:
Transfer of experimental autoimmune thyroiditis with T cell clones.
J Immunol 138 (1987): 1092
32. Scherbaum, W. A., Stöckle, G., Wichmann, J., Berg, P. A.:
Immunological and clinical characterization of patients with untreated euthyroid and hypothyroid autoimmune thyroiditis. Antibody spectrum, response to TRH and clinical study.
Acta Endocrinol (Copenh.) 100 (1982): 373
33. Shigemasa, C., Ueta, Y., Mitani, Y., et al.:
Chronic thyroiditis with painful tender thyroid enlargement and transient thyrotoxicosis.
J Clin Endocrinol Metab 70 (1990): 385
34. Sirota, D. K., Segal, R. L.:
Primary lymphomas of the thyroid gland.
JAMA 16 (1979): 1743
35. Sundick, R. S., Herdegen, D. M., Brown, T. M.:
The incorporation of dietary iodine into thyroglobulin increases its immunogenicity.
Endocrinology 120 (1987): 2078
36. Tajiri, J., Tamai, H., Goto, H., Uno, H., et al.:
HLA in Japanese patients with subacute (de Quervain's) thyroiditis.
Tissue Antigens 24 (1984): 58
37. Tamai, H., Uno, H., Hirota, Y., et al.:
Immunogenetics of Hashimoto's and Grave's diseases.
J Clin Endocrinol Metab 60 (1985): 62
38. Tolosa, E., Marti, M., Roura, C., et al.:
Regulation of ICAM-1 Expression on Human Thyroid Follicular Cells.
In: *Autoimmune Thyroiditis – Approaches Towards its Etiological Differentiation*. Ed. by Scherbaum, W. A., Bogner, U., Weinheimer, B., Bottazzo, G. F., Springer Verlag, Berlin – New York (1991): 223–230
39. Totterman, T. H.:
Distribution of T, B and thyroglobulin-binding lymphocytes infiltrating the thyroid gland in Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis and de Quervain's thyroiditis.
Clin Immunol Immunopathol 10 (1978): 270

40. Volpe, R.:
Subacute (de Quervain's) thyroiditis.
Clin Endocrinol Metab 8 (1979): 81
41. Volpe, R., Row, V. V., Ezrin, C.:
Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis.
J Clin Endocrinol Metab 27 (1967): 1275
42. Wall, J. R., Gravy, B., Greenwood, D. M.: Total and "activated" peripheral blood T lymphocytes in patients with thyroid disorders.
Acta Endocrinol 85 (1977): 753
43. Weaver, D. K., Batsakis, J. G., Nishiyama, R. H.:
Relationship of iodine to "lymphocytic goiters".
Arch Surg 98 (1969): 183
44. Weaver, D. K.:
Surgical thyroid disease: A survey before and after iodine prophylaxis.
Arch Surg 92 (1966): 796
45. Weetman, A. P., McGregor, A. M., Lazarus, J. H., Hall, R.:
Thyroid antibodies are produced by thyroid-derived lymphocytes.
Clin Exp Immunol 48 (1982): 196
46. Weetman, A. P., Tandon, N., Morgan, B. P.:
Antithyroid drugs and release of inflammatory mediators by complement-attacked thyroid cells.
Lancet 340 (1992): 633
47. Westhoff, M.:
Riedel-Struma und fibröse Mediastinitis. Ihre Beziehungen zur multifokalen Fibrose.
Dtsch med Wschr 113 (1988): 348
48. Yeo, P. P. B., Chan, S. H., Aw, T. C., et al.:
HLA in Chinese patients with subacute (de Quervain's) thyroiditis.
Tissue Antigens 17 (1981): 249
49. Yoshida, H., Amino, N., Yagawa, K., et al.:
Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: study of seventy autopsied cases.
J Clin Endocrinol Metab 46 (1978): 859
50. Yoshinari, M., Okamura, K., Tokuyama, T., et al.:
Clinical importance of reversibility in primary goitrous hypothyroidism.
Br Med J 287 (1983): 720

Diskussion

zum Beitrag Scherbaum

Pfannenstiel, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Lieber Herr Scherbaum, ich danke Ihnen sehr, daß Sie in Ihrem Referat so deutlich herausgestellt haben, daß die Schilddrüsenentzündungen sowohl ätiologisch-pathogenetisch als auch in ihrer klinischen Symptomatik eine sehr heterogene Krankheitsgruppe darstellen. Heute kann die Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto auf molekularer Grundlage durch Nachweis von Antikörpern gegen die thyreoidale Peroxydase (TPO), dem wichtigsten Enzym für die Generation von Schilddrüsenhormonen, und durch Antikörper gegen Thyreoglobulin definiert werden.

Zu keiner Zeit ist wie in den letzten fünf Jahren genausoviel Neues an faszinierenden Erkenntnissen über die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen bekannt geworden wie in den hundert Jahren zuvor. Dies betrifft nicht nur neue Einblicke in die Pathogenese der verschiedenen Formen der Thyreoiditis, sondern hat auch unmittelbaren Einfluß auf unser ärztliches Handeln, z. B. hinsichtlich der Klassifizierung einzelner Krankheitsgruppen und ihrer therapeutischen Beeinflussung.

Während die Immunthyreoiditis früher als selten galt, ist der in den letzten Jahren beobachtete Anstieg der Inzidenz wahrscheinlich verbesserten Untersuchungsmöglichkeiten und der Einbeziehung klinisch stummer Verlaufsformen zuzuschreiben.

Während in den Frühstadien häufig eine euthyreote Stoffwechsellage vorliegt, kommt es aufgrund der langsamen Zerstörung des Organs mit der Zeit zur Manifestation einer Hypothyreose, v. a. bei der atrophischen Verlaufsform.

Wenn auch entscheidend für die Pathogenese der Autoimmunthyreoiditis ähnliche Pathomechanismen wie für den Morbus Basedow angenommen werden und eine bekannte familiäre Häufung eine genetische Prädisposition nahelegt, dürften auch Umweltfaktoren, v. a. eine vermehrte Jodaufnahme, eine Rolle für die Entwicklung der Hashimoto-Thyreoiditis spielen.

Können Sie, Herr Scherbaum, bezüglich der verschiedenartigen Einflüsse des Jodids auf die Schilddrüsen-Antigene und das Immunsystem eingehen und die zahlreichen Befunde und Spekulationen zu den bisher vorliegenden Daten noch genauer interpretieren?

Scherbaum, Leipzig: Unter den Faktoren, welche die Entwicklung und den Verlauf der Hashimoto-Thyreoiditis beeinflussen können, spielt das Jod eine hervorragende Rolle. In einer früheren Untersuchung aus Japan war eine initial eindeutig primäre Hypothyreose mit Schilddrüsen-Antikörpern in über der Hälfte der Fälle ohne spezifische Therapie reversibel, wobei sich die Schilddrüsenhormonwerte meistens innerhalb von zwei bis zwölf Wochen normalisierten. Dabei konnte nachgewiesen werden, daß die reversible Hypothyreose durch eine überhöhte Zufuhr von Jodid infolge Genusses von jodhaltigem Seegrass bedingt war mit der Folge einer reversiblen

Hemmung der Jodid-Organifikation. Solche Verläufe sind auch nach Gabe von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln oder von jodhaltigen Medikamenten wie Amiodaron beschrieben worden. Außerdem kann die Organifikation des Jodids durch Medikamente wie Sulfonylharnstoffe oder Phenylbutazon reversibel gehemmt werden.

Wissmann, Ludwigsburg: Ist zu erwarten, daß durch die jetzt zunehmende Behandlung von Jodmangel-Strumen mit Jodid die Häufigkeit der Thyreoiditis zunimmt?

Scherbaum, Leipzig: Nein, das ist meines Erachtens nicht zu erwarten. Wir wollen dies gerade durch eine Studie belegen. Die Dosen von Jod, um die es in den Studien aus anderen Ländern, z. B. von Koutras in Griechenland oder in den erwähnten japanischen Studien geht, liegen um den Faktor 10 bis 1000 höher als die Jodmengen, die üblicherweise für die Behandlung der Struma mit Jodid hierzulande eingesetzt werden. Es wird angenommen, daß eine exzessive Jodzufuhr den Jodgehalt des Thyreoglobulins erhöht, wodurch die immunogene Potenz des Thyreoglobulins erheblich gesteigert wird. Daß diese Entwicklung bei den im Rahmen der Jodprophylaxe üblichen Dosierungen von 100–200 µg Jodid nicht auftritt, konnte in größeren Studien eindeutig belegt werden.

Pfannenstiel, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Was würden Sie als eine hohe Jodiddosis bezeichnen?

Scherbaum, Leipzig: Zum Beispiel den hohen Jodgehalt des Antiarrhythmikums Amiodaron. Für dieses Medikament wurde ein Kausalzusammenhang zwischen Jodexposition und Entwicklung einer Autoimmunthyreoiditis nachgewiesen. Patienten mit schwer beeinflussbaren Herzrhythmusstörungen weisen nach Behandlung mit Amiodaron einen Anstieg der Schilddrüsen-Antikörper auf, z. T. in Verbindung mit einer Störung der Schilddrüsenfunktion im Sinne einer Hyper- oder einer Hypothyreose. Patienten sowohl mit Jodmangel-Struma als auch aus ausreichend mit Jod versorgten Gebieten, die mit Amiodaron behandelt wurden, zeigten eine erhöhte Inzidenz der thyreoidalen Autoimmunität. Die Ergebnisse dieser epidemiologischen Studien sind für die tägliche Praxis daher sehr relevant.

Pfannenstiel, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Welche Jodid-Dosis würden Sie als Grenzwert angeben, die therapeutisch bedenkenlos im Rahmen der Behandlung einer Jodmangel-Struma mit Jodid eingesetzt werden kann?

Scherbaum, Leipzig: Es besteht kein Zweifel, daß eine exzessive Zufuhr von Jod eine Autoimmunthyreoiditis auslösen und verstärken kann. Da bei der Jodprophylaxe wesentlich niedrigere Dosen von 100 bis maximal 300 µg/Tag gegeben werden, haben die bisherigen Beobachtungen meines Erachtens keinen Einfluß auf unser Vorgehen bei der Jodsubstitution. Ab Jodmengen zwischen 1000 und 2000 µg/Tag ist jedoch mit entsprechenden Effekten zu rechnen. Derartige Jodmengen können durch jodhaltige Röntgenkontrastmittel, jodhaltige Medikamente oder Desinfizienzien appliziert werden. In solchen Fällen können histologisch entsprechende lymphozytäre Infiltrate und erhöhte Schilddrüsen-Antikörper im zirkulierenden Blut nachgewiesen werden. Bei Restriktion der Jodzufuhr sind diese Veränderungen im allgemeinen reversibel.

Ach, Ludwigshafen: Ich hatte schon befürchtet, daß das, was Sie jetzt gesagt haben, nicht kommen würde, sondern daß vielmehr in den ärztlichen Zeitungen demnächst stehen würde: „Durch Jodidtherapie induzierte Autoimmunthyreoiditis“. Ich bin Ihnen für Ihre Klarstellung im Hinblick auf die in Deutschland leider immer noch notwendige Prophylaxe mit dem Hormonbaustein Jod in Form von Jodidtabletten dankbar.

Pfannenstiel, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Sind eine Schädigung der Thyreozyten und die dadurch bedingte Entwicklung einer Autoimmunthyreopathie nicht doch auch schon bei niedrigeren Joddosen möglich? Meines Wissens hat die griechische Arbeitsgruppe unter Koutras nach Gabe von 150 µg Jodid/Tag über sechs Monate in 12% der Fälle eine Erhöhung der Antikörper-Titer gefunden. Nach 300 µg Jodid täglich fanden sich bei 30% und nach einmaliger intramuskulärer Gabe von 480 µg Jodid sogar bei 43% der untersuchten Personen erhöhte Schilddrüsenantikörper. Herr Kahaly, Mainz, hat 60 jungen Erwachsenen mit einer Jodmangel-Struma sechs Monate lang entweder 125 µg Levothyroxin/Tag oder 500 µg Jodid/Tag verabreicht und bei sechs der 31 mit Jodid behandelten Probanden im Verlauf der Behandlung erhöhte Antikörper-Titer festgestellt. Eine Feinnadelpunktion der Schilddrüse ergab bei diesen Patienten eine lymphozytäre Infiltration des Organs. Nach Absetzen der Jodidtherapie nahmen die Antikörper-Titer wieder ab, so daß es sich offenbar um eine reversible Autoimmunstörung handelt. Sicher müssen weitere Studien wie die Ihre belegen, ob sich die Ergebnisse bestätigen lassen.

Scherbaum, Leipzig: Herr Pfannenstiel, Sie haben einleitend gesagt, daß „durch wissenschaftliche Untersuchungen das praktische Handeln von morgen geprägt wird“. Das hat mir gut gefallen. Da nicht alles, was heute als „Jodmangel-Struma“ angesehen wird, tatsächlich eine Jodmangel-Struma ist und da sehr viel häufiger Autoimmunphänomene bei der Schilddrüse bei entsprechender Diagnostik nachgewiesen werden können, erscheint es mir wichtig, daß wir uns mit diesen Fragen auseinandersetzen. Würde z. B. ein Präparat wie Amiodaron erst jetzt eingeführt, wüßten wir wahrscheinlich heute wenig über den Zusammenhang zwischen Jodexzeß und der Induktion einer Autoimmunthyreoiditis. Andererseits sollten wir aufgrund der bisher bekannten Daten unseren Patienten im Jodmangelgebiet die Substitution mit physiologischen Joddosen nicht vorenthalten, solange die Befunde und Spekulationen bezüglich der verschiedenen Einflüsse des Jodids auf die Schilddrüsen-Antigene und das Immunsystem noch nicht einheitlich zu interpretieren sind.

Jacq, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Würden Sie eine Jodid-Behandlung absetzen, wenn sich Zeichen einer Autoimmunthyreoiditis finden, aber trotzdem bei der Bestimmung der Jodausscheidung im Harn ein Jodmangel zu dokumentieren ist?

Scherbaum, Leipzig: Bei einer eindeutig festgestellten Hashimoto-Thyreoiditis gibt es keine rationale Grundlage, Jodid zu substituieren. Aus experimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß eine Autoimmunthyreoiditis unter Jodgabe eher exazerbiert. Roti und Mitarbeiter konnten nachweisen, daß bei Patienten mit einer Autoimmunthyreoiditis unter Gabe von Jodid eine Euthyreose in eine Hypothyreose überführt wurde. Die übliche Empfehlung zur Behandlung einer Hashimoto-Thyreoiditis ist die zeitlebens erforderliche Substitution von Schilddrüsenhormonen. Grundlage für dieses Regime ist die Annahme, daß die Schilddrüse durch den Krankheits-

prozeß progredient und irreversibel zerstört wird und daß daraus ein bleibender Mangel an körpereigenen Schilddrüsenhormonen resultiert.

Pfannenstiel, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Die Japaner Takasu und Mitarbeiter haben vor wenigen Jahren einen Test beschrieben, mit dem Patienten identifiziert werden können, die keiner Dauersubstitution mit Levothyroxin bei einer Autoimmunthyreoiditis bedürfen. Sie diskutierten die Möglichkeit, daß diese Normalisierung durch die Substitutionstherapie herbeigeführt wurde oder daß sie eine spontane Erholung der Schilddrüsenfunktion widerspiegelt.

Scherbaum, Leipzig: Durch kasuistische Berichte ist belegt, daß sich die Schilddrüsenfunktion bei der Autoimmunthyreoiditis nach einer hypothyreoten Phase spontan erholen kann. Die japanischen Autoren haben diese Beobachtung bei einer größeren Patientengruppe systematisch überprüft und zu zeigen versucht, daß die Hypothyreose bei der Hashimoto-Thyreoiditis nach einer Phase der Substitutionstherapie offenbar sehr viel häufiger reversibel ist als ursprünglich angenommen. Demnach müßte mit einer Reihe von „überbehandelten“ Patienten gerechnet werden. Meines Erachtens lohnt es sich auch bei einer einmal festgelegten primären Hypothyreose ohne entsprechende klinische Symptomatik, mit dem Beginn einer Substitutionstherapie etwas zuzuwarten, denn es könnte sich z. B. um eine adaptive, meist reversible Hypothyreose im Rahmen einer Allgemeinerkrankung handeln, die keine Substitutionstherapie rechtfertigt. Eine passagere Hypothyreose wird z. B. auch nach Schwangerschaften im Rahmen einer Post-partum-Thyreoiditis, nach einer Tumortherapie mit Interferon-Alpha und Interleukin-2 beobachtet. Diesen Verläufen liegt wahrscheinlich eine Autoimmunthyreoiditis zugrunde. Man sollte daher daran denken, daß eine Hypothyreose bei Autoimmunthyreoiditis manchmal nur passager auftritt und daß man die laufende Substitutionstherapie in einigen Fällen versuchsweise absetzen kann. Langzeitstudien haben ergeben, daß bei Hashimoto-Thyreoiditis die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen wahrscheinlich auf den Spontanverlauf, die Strumagröße und den Antikörperstatus keinen Einfluß hat. Allerdings ist die Frage, ob die genuine Schilddrüsenfunktion unter laufender Levothyroxin-Therapie ohne Auslaßversuch durch die alleinige Messung der peripheren Schilddrüsenhormone im TRH-Test beurteilt werden kann, meines Erachtens mit den von Takasu und Mitarbeitern vorgelegten Daten nicht zu beantworten.

Ach, Ludwigshafen: Wir haben bei Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis die Erfahrung gemacht, daß bei einer Feinnadelpunktion die Aspiate zytologisch meist nicht ergiebig sind. Können Sie dies bestätigen?

Scherbaum, Leipzig: Ohne Zweifel ist die histologische Untersuchung aussagekräftiger als die zytologische. Bei der Feinnadelpunktion muß man gezielt vorgehen und v. a. die schmerzhaften Bezirke der Schilddrüse punktieren, d. h., die Gewebsveränderung sollte möglichst tastbar sein. Darüber hinaus benötigt der Zytologe für die Beurteilung der Schilddrüsenpunktate anamnestiche Angaben und klinische Daten. Für den Nachweis einer Hashimoto-Thyreoiditis sind mikroskopisch diffuse oder disseminierte herdförmige lympho-plasmazelluläre Infiltrate zu fordern. Im Endstadium der Erkrankung kommt es häufig zu ausgedehnten Vernarbungen. Gerade bei blutreichen und zellarmen Punktaten ist eine Abgrenzung oft nicht

möglich. Besonders bei der atrophischen Thyreoiditis ist die Punktation infolge der Fibrose häufig nicht ergiebig. Gelegentlich können mehrkernige Riesenzellen eine subakute Thyreoiditis vortäuschen. Bei der Hashimoto-Thyreoiditis fehlen jedoch Histozyten oder Epitheloidzellen, die dem Punktat einen granulomatösen Charakter verleihen. Die Zytologie kann immer nur ein Mosaikstein im Rahmen der Gesamtdiagnose durch den behandelnden Arzt sein.

Pfannenstiel, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Aus der Praxis kann ich bestätigen, daß die Punktate bei der subakuten Thyreoiditis sich in der Zellmenge stark unterscheiden. Bei ausgedehnter Fibrosierung erhält man zellarme Punktate, auch „leere“ Punktate kommen vor. Man findet nicht immer die typischen mehrkernigen Riesenzellen, die granulomähnlich in Haufen angeordnet sein sollten, mit Histozyten und Epitheloidzellen in der Umgebung. Bei epitheloidzellreichen Punktaten, die keine Riesenzellen enthalten, entstehen oft differentialdiagnostische Probleme, die nicht allein morphologisch zu lösen sind. So kann eine Thyreoiditis de Quervain mit einer Begleitentzündung bei papillären Karzinomen verwechselt werden. Man sollte also immer auf die Klinik achten, z. B. bei der subakuten Thyreoiditis eine deutlich erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit als weiteren Mosaikstein bei der Diagnostik mit einbeziehen.

Jacq, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Uns stellt sich oft das Problem der Differentialdiagnose zwischen einer chronischen Autoimmunthyreoiditis und einer subakuten Thyreoiditis. Nicht selten sehen wir Patienten, die zunächst über Schmerzen im vorderen Halsbereich klagen. Die Blutsenkung ist erhöht. Bei der Bestimmung der Schilddrüsen-Antikörper finden sich deutlich erhöhte TSH-Rezeptor-Antikörper, erhöhte mikrosomale Antikörper und auch erhöhte Thyreoglobulin-Antikörper. Im Verlauf der Krankheit entwickelt sich eine Hypothyreose. Sonographisch finden sich im Bereich der Schilddrüse Herde verminderter Echogenität, die durchaus mit einer subakuten Thyreoiditis vereinbar sind. Die Langzeitbeobachtung belegt dann aber, daß eine chronische Autoimmunthyreoiditis vom Typ Hashimoto vorliegt, die initial mit lokalen Beschwerden und entsprechenden Entzündungszeichen einhergeht.

Scherbaum Leipzig: Bei der Thyreoiditis de Quervain sind im histologischen Bild Histozyten erkennbar, die das Schilddrüsenkolloid verdauen. Als Kreuzreaktion nach einer Virusinfektion reagieren T-Zellen mit dem Schilddrüsenengewebe. Spezifische Antikörper, v. a. gegen das Thyreoglobulin, sind nachweisbar, sind aber nicht Zeichen einer Autoimmunthyreoiditis im engeren Sinne. Die Thyreoiditis vom Typ de Quervain ist stets mit HLA-BW35 assoziiert. Die Assoziation scheint sehr wesentlich zu sein für die Kreuzreaktivität der zytotoxischen T-Zellen zwischen Virusantigenen und Antigenen der Schilddrüsen. Auch bei der Autoimmunthyreoiditis im engeren Sinne sind Infiltrate in der Schilddrüse vorhanden. Überwiegend handelt es sich dabei um lymphozytäre Infiltrate, mehr CD8- und weniger CD4-positive T-Zellen sowie B-Zellen. Die meisten Lymphozyten sind spontan aktiviert, bei T-Zellen u. a. erkennbar am Rezeptor für Interleukin-2. Die B-Zellen des Infiltrats produzieren im Gegensatz zu den peripheren B-Zellen spontan Antikörper gegen Schilddrüsen-Antigene. Antikörper gegen den TSH-Rezeptor, die die Funktion des TSH blockieren, sind an der Pathogenese der Hypothyreose bei Autoimmunthyreoiditis beteiligt. Es ist richtig, daß die chronische Autoimmunthyreoiditis in ihrer schmerzhaften Form

nicht selten verkannt wird. Man denkt zunächst an eine subakute Thyreoiditis, obwohl auch die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis mit schmerzhaften Attacken einhergehen kann, oft verbunden mit initialen Phasen einer Hyperthyreose. Leider steht nicht allen Untersuchern zur Differenzierung die Untersuchung der HLA-Assoziation zur Verfügung. Hier kann, wie Sie es beschrieben haben, letztlich nur die Verlaufsuntersuchung weiterhelfen. In meiner persönlichen Erfahrung ist bei der chronisch lymphozytären Thyreoiditis der Schmerz nicht so lokalisiert wie bei der subakuten Thyreoiditis. Bei der subakuten Thyreoiditis sind zumindest initial lokal verhärtete und sehr druckschmerzhaft Areale festzustellen, während bei der chronisch lymphozytären Thyreoiditis die Schilddrüse bei der Palpation insgesamt schmerzhaft ist.

Jacq, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Wie sind dann die Antikörper-Befunde und die sich entwickelnde peripher hypothyreote Stoffwechsellage zu interpretieren, wenn bei der Palpation lokalisierte Schmerzherde mit entsprechenden sonographischen Veränderungen des Schilddrüsenparenchyms festzustellen sind, der Befund also eher für eine subakute Thyreoiditis spricht?

Scherbaum, Leipzig: Erhöhte TSH-Rezeptor-Antikörper sind bei der subakuten Thyreoiditis extrem selten zu beobachten. Da Sie zusätzlich erhöhte mikrosomale und Thyreoglobulin-Antikörper fanden, sprechen diese Befunde eher für eine Autoimmunthyreoiditis. In solchen Fällen kann eine Behandlung mit Glukokortikosteroiden ex juvantibus weiterhelfen. Wenn Sie z. B. 60 mg Prednisolon geben, sind bei der subakuten Thyreoiditis die Patienten innerhalb von 2 bis 3 Tagen schmerz- und fieberfrei, während bei der chronisch lymphozytären Thyreoiditis meist die Symptome der Schmerzhaftigkeit persistieren.

Happ, Frankfurt: Jeder, der Schilddrüsen-Patienten über viele Jahre betreut, weiß, daß die Initialdiagnose nach einiger Zeit ins Wanken kommen kann. Wir erleben immer wieder klassische Fälle einer subakuten Thyreoiditis, die später in eine chronische Hashimoto-Thyreoiditis überzugehen scheinen. Andererseits finden wir Verläufe einer chronischen Thyreoiditis, bei der sich später bei der Zytologie Riesenzellen finden, d. h. typische Merkmale für eine subakute Thyreoiditis. In solchen Situationen ist es immer wieder schwierig, eine eindeutige Diagnose zu stellen.

Scherbaum, Leipzig: Ich kann das nur bestätigen. Gerade in Situationen, wie sie von Ihnen beschrieben wurden, sollte man vermeiden, eine eindeutige Diagnose zu formulieren, sondern besser die Widersprüche aufzeigen. Es ist durchaus nicht so, daß eine subakute Thyreoiditis immer völlig ausheilt und die Patienten bei einer Langzeitbeobachtung euthyreot sind. Lymphozyteninfiltrate können das histologische Bild der Krankheit bereits im akuten Stadium beherrschen. Die subakute Thyreoiditis ist eine dynamische Krankheit, die im Verlauf eine Vielzahl verschiedener Befundkonstellationen erkennen läßt. Diese erklären sich zum einen aus dem stadienhaften Verlauf, zum anderen aus der unterschiedlich starken Ausdehnung des entzündlichen Prozesses und dem Auftreten von Rezidiven. Der Defekt für die Organifizierung des Jodids bleibt meist bestehen. Daher sind Patienten mit subakuter Thyreoiditis anfälliger für die spätere Entwicklung einer Autoimmunthyreoiditis. Das haben entsprechende Verlaufsbeobachtungen in Japan gezeigt. Umgekehrt kennen wir alle Struma-Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis, deren Schilddrüse allmählich

atrophiert. Auch kennen wir Spontanheilungen bei Morbus Basedow. Ein Morbus Basedow kann aber auch in eine Hypothyreose infolge Atrophie der Schilddrüse übergehen. Gerade solche Patienten sollten im Rahmen der Langzeitbetreuung möglichst immer von demselben Schilddrüsenspezialisten untersucht und nicht einfach schematisch mit einer festen Diagnose und einer daraus abgeleiteten Dauertherapie belegt werden.

Dyck, Aschaffenburg: Ist bei Patienten, die mit Interferon behandelt werden sollen, vorher ein eingehender Schilddrüsenstatus einschließlich der Bestimmung der Schilddrüsen-Antikörper sinnvoll?

Scherbaum, Leipzig: Gamma-Interferon hat vermutlich mit dem Thyreotropin-Rezeptor strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit und ist vermutlich an der Pathogenese der Autoimmunthyreoiditis und der Basedow-Hyperthyreose beteiligt. Ich würde zuvor die Schilddrüsenantikörper bestimmen, da sich die Zytokin-induzierte Thyreoiditis in den allermeisten Fällen auf dem Boden einer vorbestehenden autoimmunen Schilddrüsenkrankheit entwickelt. Außerdem sind Regulationsstörungen der Schilddrüse die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung der Interferon-Behandlung. 10 bis 15% der Patienten mit Interferon entwickeln eine Hypothyreose, während bei 25% der Patienten Antikörper gegen Schilddrüsengewebe und bei einer kleinen Zahl eine Hyperthyreose zu beobachten sind. Die durch die Autoimmunaktivierung der Schilddrüse bedingte Schilddrüsendysfunktion ist in der Regel reversibel. Mit wenigen Ausnahmen erfolgt die Therapie mit Zytokinen heute noch überwiegend im Rahmen klinischer Studien. Eine breite therapeutische Anwendung hat in Deutschland bislang nur das Interferon- α gefunden, das z. B. bei metastasierenden Nierenzellkarzinomen, bei fortgeschrittenem malignem Melanom, der chronisch myeloischen Leukämie, dem Non-Hodgkin-Lymphom, dem Plasmozytom und dem Karposi-Sarkom (bei AIDS-Patienten) eingesetzt wird. Da sich bei mehr als der Hälfte der Patienten vor der Therapie Antikörper gegen die Schilddrüsenperoxydase, d. h. die mikrosomalen Antikörper, nachweisen ließen, würde ich vor einer solchen Behandlung die Schilddrüsen-Antikörper bestimmen, selbst wenn es bei einem Teil der Antikörper-negativen Patienten unter der Behandlung zusätzlich zur Entwicklung von Schilddrüsen-Autoantikörpern, vorwiegend von TPO-Antikörpern, kommt. Bei den Antikörper-positiven Patienten steigt unter der Behandlung meist der Antikörper-Titer. Um Risikopatienten rechtzeitig zu erkennen, sollten bei allen Patienten vor einer Zytokin-Therapie die mikrosomalen Antikörper und das TSH bestimmt werden. Bei dieser Risikogruppe sollten unter und nach der Therapie TSH und mikrosomale Antikörper regelmäßig überprüft und bei Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion eine weitere Diagnostik angeschlossen werden.

In Absprache mit dem behandelnden Hämato-Onkologen ist die Frage eines Abbruchs der Zytokin-Therapie zu diskutieren, wobei im wesentlichen die Grundkrankheit und der Erfolg der Zytokin-Therapie den Ausschlag zu dieser Entscheidung geben sollten. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß Atkins und Mitarbeiter festgestellt haben, daß vor Therapie nachweisbare Schilddrüsen-Antikörper einen prädiktiven Wert für den Erfolg einer Zytokin-Therapie haben können. Bei Patienten mit positiven Antikörpern kam es zu einer Tumorregression beim malignen Melanom, während dieser Erfolg bei Patienten mit negativen Schilddrüsen-Antikörpern seltener beobachtet wurde. Ob der Nachweis von Schilddrüsen-Antikörpern

Ausdruck der veränderten immunologischen Reaktionslage oder auch als ein Indikator für eine erfolgreiche Zytokin-Therapie ist, müssen größere kontrollierte Studien zeigen.

Bickel, Marburg: Kann eine Therapie mit Lithiumchlorid bei endogener Depression eine Autoimmunthyreoiditis auslösen?

Scherbaum, Leipzig: Bei vorbestehender asymptomatischer Autoimmunthyreoiditis kann die Behandlung mit Lithiumchlorid eine Struma und Hypothyreose induzieren. Lithium verlängert die thyreoidale Halbwertszeit von Jod, hemmt die Hormonfreisetzung sowie die periphere Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin. Lithium-induzierte Hypo- oder Hyperthyreosen mit lymphozytärer Infiltration der Schilddrüse sind bekannt, so daß man bei der Gabe von Lithium die Entwicklung einer Schilddrüsenfunktionsstörung beachten und eine entsprechende Behandlung einleiten sollte.

Pfannenstiel, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Oft tritt eine asymptomatische Immunthyreoiditis mit anderen Krankheiten des immunologischen Formenkreises wie der chronischen Gastritis, der perniziösen Anämie, dem Diabetes mellitus, der aggressiven Hepatitis, der rheumatoiden Arthritis, dem Lupus erythematodes oder der Immunadrenalitis auf, so daß angenommen werden muß, daß ein weiter zu fassendes, anormales Verhalten der genetischen Immunüberwachung besteht. Würden Sie bei Patienten, bei denen Autoimmunkrankheiten anderer Genese bekannt sind, grundsätzlich auch die Untersuchung auf eine Autoimmunthyreoiditis durchführen, z. B. bei Schwangeren?

Scherbaum, Leipzig: Dies wird immer wieder propagiert. Auch ich schreibe das immer wieder, jedoch sieht die Realität anders aus. Eigentlich sind es nur Patienten mit Morbus Addison, die relativ häufig eine assoziierte Autoimmunthyreoiditis haben. Diese Patienten sind in einer Schilddrüsenprechstunde allerdings eine Rarität.

Pfannenstiel, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Kann eine angeborene Hypothyreose durch von der Mutter diaplazentar übertragene Schilddrüsen-Antikörper hervorgerufen werden?

Scherbaum, Leipzig: Angeborene Hypothyreosen beruhen in rund Dreiviertel der Fälle auf einer Mißbildung der Schilddrüse im Sinne einer Athyreose, einer Schilddrüsenektomie oder einer Hypoplasie. In den übrigen 25% sind Enzymdefekte, die zu einer Störung der Schilddrüsenhormonsynthese führen, verantwortlich zu machen. In der Tat weisen neuere Untersuchungen insbesondere aus der Gruppe um Prof. Schleusener in Berlin, darauf hin, daß auch mütterliche thyreozytotoxische Autoantikörper als mögliche Ursache einer angeborenen Athyreose in Betracht gezogen werden müssen. Die diaplazentar übergehenden zytotoxischen Schilddrüsen-Antikörper können die Schilddrüsenfunktion stören und bisweilen auch die kindliche Schilddrüse zerstören.

Pfannenstiel, Wiesbaden/Mainz-Kastel: Herr Scherbaum, Sie konnten eindrucksvoll zeigen, daß die klinisch orientierte Forschung unser Verständnis von der Pathogenese und dem Verlauf der Thyreoiditiden durch interessante neue Ergebnisse bereichert hat. Wegen der erforderlichen Spezialkenntnisse und des z. T. hohen personellen und finanziellen Aufwandes ist es jedoch verständlich, daß nicht alle von

Ihnen genannten Tests in die Routinediagnostik von Schilddrüsenkrankheiten Eingang gefunden haben.

Wichtig ist jedoch, daß zur Erstellung eines Therapiekonzepts und zur Beurteilung der Prognose die genaue Einordnung der zunächst vielgestaltigen Formen der Thyreoiditis erforderlich ist.

Durch wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten Jahre ist die Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten bezüglich der Schilddrüsenentzündungen revidiert und ergänzt worden.

Aufgrund der aktualisierten Empfehlungen über die Schilddrüsenfunktionsdiagnostik und die Diagnose von Schilddrüsenkrankheiten, die von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie im November letzten Jahres eingehend beraten wurde, wird Herr Grußendorf, Stuttgart, im folgenden Referat über klinische und technische Untersuchungsmethoden zur Differenzierung und Verlaufskontrolle entzündlicher Schilddrüsenkrankheiten referieren.