

W. A. SCHERBAUM

## Neue Ergebnisse zur Differenzierung entzündlicher Schilddrüsenerkrankungen\*

Abteilung für Innere Medizin I, Klinikum der Universität Ulm

### Zusammenfassung:

Epidemiologische, immunogenetische und immunologische Studien haben zu neuen Erkenntnissen über die Thyreoiditiden geführt. Die Diagnose einer entzündlichen Schilddrüsenerkrankung kann durch das atypische Fehlen oder Vorhandensein von Schilddrüsenschmerzen verschleiert werden. Heute muß die schmerzlose und insbesondere die postpartale Thyreoiditis in

das differentialdiagnostische Repertoire der Funktionsstörungen aufgenommen werden. Durch immunologische Tests konnte der Verlauf verschiedener Formen der Thyreoiditis einschließlich des Morbus BASEDOW und der asymptomatischen Autoimmunthyreoiditis im Detail studiert werden. Diffizile immunologische Tests sind noch nicht in der Routinediagnostik einsetzbar.

### Summary:

Through epidemiological, immunogenetic and immunological investigations new data on thyroiditis have been obtained. The diagnosis of thyroiditis may be obscured by the atypical absence or presence of thyroid pain. Painless and especially post-partum thyroiditis are now well recognized entities which have to be included in the dif-

ferential diagnosis of thyroid dysfunction. Immunological tests have allowed to study in detail the course of various forms of thyroiditis including GRAVES' thyrotoxicosis and asymptomatic autoimmune thyroiditis. Many of these immunological tests are difficult and therefore not all of them are available in routine laboratories.

### Einleitung

Die klinisch orientierte Forschung hat unser Verständnis von der Pathogenese und dem Verlauf der Thyreoiditiden geprägt. Wegen der erforderlichen Spezialkenntnisse und des zum Teil hohen personellen und finanziellen Aufwands ist es verständlich, daß nicht alle verfügbaren Tests in die Routinediagnostik von Schilddrüsenerkrankungen Eingang gefunden haben. Dazu gehören immunogenetische Untersuchungen sowie insbesondere spezielle immunologische Tests, die unten besprochen werden.

Zur Erstellung eines Therapiekonzepts und zur Beurteilung der Prognose ist die genaue Einordnung der zunächst vielgestaltigen Formen der Thyreoiditis erforderlich. Aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse der letzten zehn bis 15 Jahre ist die Klassifikation der Schilddrüsenerkrankungen von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie im Jahre 1985 revidiert und ergänzt worden (37). Insbesondere sind der Morbus BASEDOW, die stumme Thyreoiditis und die postpartale Thyreoiditis in die Liste der Schilddrüsenentzündungen aufgenommen worden (Tabelle 1).

### Schilddrüsenschmerz als Kriterium der Thyreoiditis

Das Vorhandensein oder Fehlen des Schilddrüsenschmerzes spielt in der Einteilung der Thyreoiditiden eine große Rolle. Die heute äußerst seltene akute Thyreoiditis wird durch bakterielle Entzündungen meist vom Mundboden her ausgelöst und verursacht heftige Schmerzen, verbunden mit lokalen und allgemeinen Entzündungszeichen. Die zweite klassische Form der schmerzhaften Thyreoiditis ist die Thyreoiditis DE QUERVAIN. Diese sogenannte subakute Thyreoiditis kann akut oder auch blande verlaufen. Die Sicherung der Diagnose erfordert im letzteren Fall den Einsatz der unten zu besprechenden Zusatzuntersuchungen.

### Abgrenzung gegenüber nicht-entzündlichen Schilddrüsenerkrankungen

Auch chronische autoimmune Schilddrüsenentzündungen wie die HASHIMOTO-Thyreoiditis und der Morbus BASEDOW können akut exazerbieren und sich durch Schmerzen über der Schilddrüse äußern (17,68). In diesen Fällen sind weitere Untersuchungen zur Abgrenzung gegenüber anderen Schilddrüsenerkrankungen erforderlich. Schließlich kann eine maligne Infiltration der Schilddrüse primär durch einen Schilddrüsenschmerz klinisch manifest werden (52). Bei Patienten mit einer HASHIMOTO-Thyreoiditis scheint das Ri-

\* Meinem geschätzten Lehrer, Herrn Professor Dr. med. Dr. h.c. mult. ERNST FRIEDRICH PFEIFFER, zum 65. Geburtstag gewidmet

nen Patientinnen tragen ein erhöhtes Risiko einer Post-Partum-Thyreoiditis nach der nächsten Schwangerschaft (59).

### Chronische Thyreoiditiden

Unter den chronischen Thyreoiditiden sind die autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen am häufigsten. In der klinischen Diagnostik müssen mindestens vier Formen der Autoimmunthyreoiditis unterschieden werden:

- ◆ chronisch-lymphozytäre Thyreoiditis mit Struma = HASHIMOTO-Thyreoiditis,
- ◆ primär atrophische Autoimmunthyreoiditis = primäres Myxödem,
- ◆ Morbus BASEDOW (fakultativ mit infiltrativer Orbitopathie),
- ◆ asymptomatische Autoimmunthyreoiditis.

### HLA-Antigene und autoimmune Schilddrüsenerkrankungen

Die natürliche Hauptrolle der Histokompatibilitäts(HLA)-Antigene besteht darin, daß sie als Erkennungssignale zwischen Zellen des Immunsystems dienen und Interaktionen auslösen, die für die Ausbildung einer sinnvollen Immunantwort wichtig sind (56). Die Klasse-II-Antigene (HLA-DR, -DP, -DQ) sind an der „Präsentation“ von Antigenen gegenüber dem Immunsystem beteiligt. Sie sind normalerweise nur auf bestimmten immunkompetenten Zellen wie Monozyten, Makrophagen und aktivierten T-Lymphozyten exprimiert. Sie scheinen ein Ankerpunkt für den zellulären Kontakt zu sein und damit zu einer suffizienten Immunantwort beizutragen (69,26). Der Anwesenheit zytotoxischer T-Lymphozyten in der Schilddrüse von Patienten mit HASHIMOTO-Thyreoiditis (16) ist daher mit Sicherheit eine pathogenetische Rolle beizumessen.

Interessant ist, daß in Strumen von Patienten mit HASHIMOTO-Thyreoiditis und mit Morbus BASEDOW eine pathologische Expression von HLA-DR-Antigenen auf den Thyreozyten nachgewiesen werden kann (30). Dies könnte für die Amplifikation und die Organspezifität der Autoimmunreaktion eine wichtige Rolle spielen (13). Bisher ist nicht ganz klar, weshalb bestimmte HLA-Antigene bei verschiedenen autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen überzufällig häufig zu finden sind. Die Assoziationen hierzu sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Die autoimmune Pathogenese der chronischen Schilddrüsenerkrankungen wurde andernorts im Detail dargestellt (48). Hier sollen nun einige spezielle diagnostisch und klinisch relevante Befunde beschrieben und diskutiert werden.

### TSH-Rezeptor-Antikörper zur Differenzierung von Hyperthyreosen

TSH-Rezeptor-Antikörper sind spezifische Marker der Autoimmunthyreoiditis. Diese Immunglobuline werden über-

wiegend bei Patienten mit Morbus BASEDOW gefunden. Mit den Radioliganden-Assays (50), die auch kommerziell verfügbar sind (29), wird die Bindung von Autoantikörpern an TSH-Rezeptoren gemessen. Sie geben jedoch keine Auskunft über die Reaktion des Erfolgsorgans, und sie gehen leider nicht immer parallel mit dem klinischen Verlauf von Remission und Rezidiven.

Die Bestimmung von Schilddrüsen-stimulierenden Immunglobulinen (TSIg) durch den hochempfindlichen zytochemischen Bioassay (19) oder durch Messung des Anstiegs der Adenylzyklase in Schilddrüsenmembran-Präparationen, Schilddrüsenstückchen oder Schilddrüsen-Zellkulturen (10,45,57,65) ist nur in wenigen Forschungslaboratorien möglich. Das gleiche gilt für das Studium der Autoantikörper-Effekte durch Messung der Jodaufnahme in Schilddrüsen-Zellkulturen, oder die Bestimmung der Freisetzung von Schilddrüsenhormon aus Thyreozyten nach Zugabe von Patientenserum in vitro (6,22,24).

### Nachweis zellulärer Immunreaktionen bei Autoimmunthyreoiditis

Der Nachweis zellulärer Immunreaktionen gegen Schilddrüsengewebe kann wesentlich zur Erkennung einer Autoimmunthyreoiditis beitragen. Nach Zugabe von Serum eines Patienten mit HASHIMOTO-Thyreoiditis sind normale Lymphozyten in der Lage, Schilddrüsenzellen in vitro zu lysieren (12). Mit antikörperhaltigen Seren von Patienten mit Morbus BASEDOW kann dieser Effekt nicht nachgewiesen werden. Die Stärke dieser Antikörper-vermittelten zellulären Zytotoxizität (ADCC) korreliert mit den Titern zirkulierender mikrosomaler Schilddrüsen-Antikörper, während die Thyreoglobulin-Antikörper für diese Reaktion keine Rolle spielen.

Ähnliche Befunde konnten an Patienten mit HASHIMOTO-Thyreoiditis auch mit dem Lymphozyten-Migrationshemmtest oder dem Lymphozyten-Transformationstest erhoben werden (14,38). Frühere In-vitro-Befunde, die beim Morbus BASEDOW einen Schilddrüsenantigen-spezifischen T-Suppressorzell-Defekt beschrieben haben, ließen sich durch neuere Ergebnisse nicht bestätigen (39).

### Verlauf der Autoimmunthyreoiditiden

#### HASHIMOTO-Thyreoiditis

Die Verläufe der chronisch-lymphozytären Thyreoiditis HASHIMOTO sind sehr variabel (17). Die Struma ist meist das initiale Symptom, das eine weitere Abklärung erfordert. Die Diagnose wird gesichert durch den Nachweis von mikrosomalen Schilddrüsen-Antikörpern und Thyreoglobulin-Antikörpern sowie durch die Aspirationszytologie, die reichlich Lymphozyten, Plasmazellen sowie Onkozyten erkennen läßt.

Eine Hypothyreose ist auch mit dem TRH-Test nur in maximal der Hälfte der Fälle aufzudecken (47). Die Wahrscheinlichkeit einer Hypothyreose steigt nur sehr langsam mit der Dauer der Erkrankung (1,31). Ist einmal eine Hypothyreose

siko für Schilddrüsenkarzinome (41) und insbesondere für maligne Lymphome stark erhöht zu sein (33). Entgegen einer weit verbreiteten Meinung kommen maligne Lymphome der Schilddrüse auch bei Patienten mit Morbus BASEDOW vor (67).

## Subakute Thyreoiditis DE QUERVAIN

### Symptomatik

Die Häufigkeit der subakuten Thyreoiditis ist schwer abzuschätzen, da die Krankheit den Patienten nur dann zum Arzt führt, wenn sie deutliche Beschwerden verursacht. Die subakute Thyreoiditis DE QUERVAIN beginnt in der Regel zehn Tage bis drei Wochen nach einer Virusinfektion der oberen Luftwege (58) mit einem allgemeinen Krankheitsgefühl, Schweißneigung, Fieber und Halsschmerzen mit Ausstrahlung hinter die Ohren. Die Schilddrüse ist asymmetrisch geschwollen, leicht vergrößert. Die entzündeten Bezirke sind fest und äußerst druckempfindlich.

### Sicherung der Diagnose

Die Diagnose wird gesichert durch eine deutlich erhöhte BSG bei normalem Blutbild und Differentialblutbild, einen negativen TRH-Test (27) und eine stark reduzierte Radionuklid Aufnahme in die Schilddrüse (28). Als Ausdruck der Schädigung von Follikelzellen ist der Thyreoglobulin-Spiegel im Serum erhöht (34). Bei 20 % der Patienten sind vorübergehend niedrigtitrige Thyreoglobulin-Antikörper und bei 10 % mikrosomale Schilddrüsen-Antikörper im Serum nachweisbar (49). Der charakteristische Befund bei der Aspirationszytologie ist der Nachweis einer granulomatösen Entzündung mit Epitheloidzellen und histiozytären Riesenzellen.

### Krankheitsverlauf

Nach VOLPE (58) können mehrere Phasen der subakuten Thyreoiditis unterschieden werden: Die akute Krankheitsphase, die über wenige Tage bis Wochen anhält, eine Zwischenphase, in der Schmerzen und Fieber verschwinden und die Hormonwerte sowie die Jodaufnahme der Schilddrüse zur Norm zurückkehren. Anschließend kann dann eine passagere Hypothyreose auftreten, die in den meisten Fällen nach wenigen Monaten spontan ausheilt.

### HLA-Merkmale bei subakuter Thyreoiditis

Die Bestimmung der HLA-Antigene kann einen wichtigen Baustein zur Diagnosesicherung liefern. Insbesondere bei schmerzlosen Verlaufsformen der Thyreoiditis DE QUERVAIN. Trotz der bekannten Unterschiede der HLA-Merkmale in verschiedenen ethnischen Gruppen ist bei Patienten mit subakuter Thyreoiditis in der Tschechoslowakei, in Dänemark, Österreich, China und Japan jeweils eine stark erhöhte Häufigkeit von HLA-Bw35 gefunden worden (2,8,40,44,54,63). Das Vorhandensein des HLA-Bw35-Gens

scheint also die Empfänglichkeit für die Thyreoiditis DE QUERVAIN zu erhöhen.

## Schmerzlose Thyreoiditis und Post-Partum-Thyreoiditis

### Häufigkeit, Symptomatik und Diagnostik

Die schmerzlose Thyreoiditis ist bisher im deutschen Raum noch nicht systematisch erforscht worden. Nach Studien insbesondere aus Japan (4), Kanada (23), den USA (43,51) und Schweden (35) handelt es sich um eine Erkrankung, die insbesondere im Anschluß an Schwangerschaften auftritt und meist einen blanden Verlauf nimmt. Etwa drei Monate nach der Entbindung tritt bei bis zu 5 % der Frauen eine leichte Hyperthyreose auf, die durch eine reduzierte Radiojodaufnahme in die Schilddrüse charakterisiert ist. Die meisten dieser Patienten haben eine Struma, die im Gegensatz zur subakuten Thyreoiditis auch nach Abklingen der akuten Phase fortbesteht. Zytologisch kann eine fokale oder diffuse lymphozytäre Thyreoiditis nachgewiesen werden. Bei etwa 80 % dieser Patienten sind die mikrosomalen Schilddrüsen-Antikörper und bei einem Drittel die Thyreoglobulin-Antikörper im Serum positiv, meist in niedrigen bis mittleren Titerstufen (4).

### Therapie und Prognose

Die Post-Partum-Thyreoiditis hat eine gute Prognose. Die Hyperthyreose bedarf meist nur einer Behandlung mit Beta-blockern, und sie verschwindet in der Regel nach drei Monaten. In wenigen Fällen kann dann allerdings eine hypothyreote Phase nachfolgen, die durch eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen behandelt wird und meist nach weiteren drei bis vier Monaten spontan abklingt. Das Krankheitsbild kann durch eine alleinige klinische Untersuchung kaum erkannt werden, weil die Symptome der leichten Hyper- bzw. Hypothyreose uncharakteristisch sind und die vermehrte Müdigkeit und Antriebsarmut oft einer erhöhten Belastung der Frauen in der Stillperiode zugeschrieben wird. Die betroffene

- ◆ akute Thyreoiditis
  - altig
  - nichtaltig (z. B. strahlenbedingt)
- ◆ akut-subakute Thyreoiditis DE QUERVAIN
- ◆ chronische Thyreoiditis
  - Struma lymphomatosa HASHIMOTO
  - atrophische Thyreoiditis
  - Morbus BASEDOW
  - invasiv-sklerosierend (RIEDEL-Struma)
  - spezifisch (z. B. Tuberkulose, Sarkoidose)
- ◆ andere Thyreoididen
  - (sogenannte silent thyroiditis, postpartale Thyreoiditis)

Tabelle 1: Klassifikation der Schilddrüsenentzündungen (neue Fassung der „Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie“, verabschiedet am 30. November 1984 in Göttingen [37])

| Art der Thyreoiditis                                   | gehäufte HLA-Typ | Literatur                          |
|--------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------|
| subakute Thyreoiditis (DE QUERVAIN)                    | Bw 35            | (2), (8), (40)<br>(44), (54), (62) |
| stumme Thyreoiditis ohne Beziehung zur Schwangerschaft | DR 3             | (20)                               |
| Post-Partum-Thyreoiditis                               | DR 5             | (20)                               |
| <u>Autoimmunthyreoiditis</u>                           |                  |                                    |
| HASHIMOTO-Thyreoiditis                                 | DR 5             | (60)                               |
| atrophische Autoimmunthyreoiditis                      | DR 3             | (21)                               |
| BASEDOW-Hyperthyreose                                  | DR 3             | (9)                                |

Tabelle 2: HLA-Assoziationen bei Schilddrüsenerkrankungen

entstanden, müssen die Patienten in der Regel lebenslang Schilddrüsenhormon substituiert bekommen. In seltenen Fällen können bei der primären Hypothyreose auch hyperthyreote Phasen auftreten (42).

### Primäres Myxödem

Der Verlauf der atrophischen Autoimmunthyreoiditis ist langsam progredient. Wird die Diagnose erst im Vollbild der Hypothyreose gestellt, so sind die mikrosomalen Schilddrüsen-Antikörper und Thyreoglobulin-Antikörper infolge des Verlustes an Autoantigenen nur noch in der Hälfte der Fälle nachweisbar (46). Früher wurde angenommen, daß die HASHIMOTO-Thyreoiditis ein genereller Vorläufer der atrophischen Autoimmunthyreoiditis ist; dies scheint jedoch nicht zuzutreffen (7). Dagegen sprechen die immunogenetischen Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen (Tabelle 2).

Als Ursache für die Atrophie der Schilddrüse bei Patienten mit primärem Myxödem gelten Schilddrüsenwachstumsblockierende Autoantikörper, die sich bei ihnen nachweisen ließen (18). Trotz der erhöhten TSH-Spiegel verhindern sie eine kompensatorische Hypertrophie der Schilddrüse. Patienten mit der atrophischen Autoimmunthyreoiditis haben in der Regel eine deutliche Hypothyreose. Dafür spielen neben der Schilddrüsenentzündung und -atrophie Autoantikörper eine Rolle, die die Bindung von TSH an seinen Rezeptor blockieren (36,53).

### Morbus BASEDOW

Der Verlauf der Hyperthyreose des Morbus BASEDOW ist durch spontane Remissionen und Exazerbationen gekennzeichnet (61). Die unten beschriebenen Schilddrüsen-stimulierenden Immunglobuline sind direkt für die Entstehung der Hyperthyreose verantwortlich. In der Gravidität steigen bei Frauen mit einem kompensierten Morbus BASEDOW zunächst die FT<sub>4</sub>-Index-Werte an. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft remittiert die Hyperthyreose infolge einer natürlichen Suppression der Autoantikörper (3). Ein Großteil dieser Patientinnen erleidet jedoch nach der Entbin-

dung ein Rezidiv. Mit dem Radioliganden-Assay waren in diesen Fällen die TSH-Rezeptor-Antikörper erst zwei Monate nach Auftreten der Hyperthyreose nachzuweisen (5).

### Neugeborenen-Hyperthyreose

Die passagere Hyperthyreose des Neugeborenen entsteht durch die Übertragung Schilddrüsen-stimulierender Autoantikörper von der Mutter auf das Kind. Auffälligerweise erliden nur 10 % bis 15 % der Kinder von Müttern mit einem Morbus BASEDOW diese Erkrankung. Die Hyperthyreose entsteht verzögert und hält länger an, als nach der Halbwertszeit der plazenta übertragenen IgG-Moleküle zu erwarten wäre (32). Eine direkte Wirkung Schilddrüsen-stimulierender IgG-Antikörper schien daher zunächst unwahrscheinlich. Nach neueren Erkenntnissen enthält das Serum dieser Mütter jedoch verschiedene Populationen von IgG-Antikörpern gegen die Oberfläche von Schilddrüsenzellen, die zum Teil die Bindung von TSH an den TSH-Rezeptor blockieren und andere, die stimulieren. Die blockierenden Antikörper werden rascher abgebaut als die stimulierenden, die dann die Hyperthyreose induzieren (66).

### Asymptomatische Autoimmunthyreoiditis

Die Prävalenz einer asymptomatischen Autoimmunthyreoiditis wird in Autopsiestudien mit etwa 25 % angegeben. Sie ist bei Frauen viermal häufiger als bei Männern und steigt mit zunehmendem Alter an (62). Das Vorhandensein mikrosomaler Schilddrüsen-Antikörper im Serum korreliert mit dem histologischen Nachweis lymphozytärer Infiltrate in der Schilddrüse (64). Der serologische Befund einer Autoimmunthyreoiditis darf jedoch nicht mit einer manifesten Krankheit gleichgesetzt werden. Das Hypothyreoserisiko steigt in Langzeitstudien mit zufällig entdeckten Schilddrüsen-Antikörpern erst dann an, wenn gleichzeitig die TSH-Spiegel im Serum erhöht sind (55). In epidemiologischen Untersuchungen von Schilddrüsen-Antikörpern erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, eine zuvor unentdeckte Hypothyreose zu diagnostizieren, mit zunehmenden Titern mikrosomaler Schilddrüsen-Antikörper (11).

### Literatur

- [1] AHO, K., GORDIN, A., PALOSUO, T., TAKALA, J.: Development of thyroid autoimmunity. *Acta Endocrinol.* 108, 61, 1985.
- [2] AIGINGER, P., WEISSEL, M., FRITZSCHE, H., KROISS, A., HÖFER, R., MAYR, W. R.: HLA antigens and DE QUERVAIN's thyroiditis. *Tiss. Antigens* 11, 59, 1978.
- [3] AMINO, N., TANIZAWA, O., MORI, H., et al.: Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in GRAVES' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55, 108, 1982.
- [4] AMINO, N., MORI, H., YWATANI, Y., TANIZAWA, O., KAWASHIMA, M., TSUGE, I., IBARAGI, K., KUMAHARA, Y., MIYAI, K.: High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *New Engl. J. Med.* 306, 849, 1982.
- [5] AMINO, N., IWATANI, Y., TAMAKI, H.: Post-partum autoimmune thyroid syndromes. In: WALFISH, P. G., WALL, J. R., VOLPE, R. (Hrsg.): *Autoimmunity and the thyroid*. Orlando Florida Academic Press, 289, 1985.
- [6] ATKINSON, S., KENDALL-TAYLOR, P.: The stimulation of thyroid hormone secretion in vitro by thyroid-stimulating antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 53, 1283, 1981.
- [7] BASTENIE, P. A., BONYNS, M., VANHAELST, L.: Natural history of primary myxedema. *Amer. J. Med.* 79, 91, 1985.
- [8] BECH, K., NERUP, J., THOMSEN, M., PLATZ, P.

- RYDER, L. P., SVEJGAARD, A., SIERSBÄCK-NIELSEN, K., MOLHOLM HANSEN, J.: HLA antigens in de QUERVAIN's thyroiditis. Symposium HLA and Disease, Paris 1976. — [9] BECH, K., LUMHOLTZ, B., NERUP, J.: HLA antigens in GRAVES' disease. *Acta Endocrinol.* 86, 510, 1977. — [10] BIDEY, S. P., MARSHALL, N. J., EKINS, R. P.: Bioassay of thyroid stimulating immunoglobulins using human thyroid cell cultures: Optimization and clinical assessment. *Clin. Endocrinol.* 18, 193, 1983. — [11] BJÖRO, T., GAARDER, P. I., SMELAND, E. B., KORNSTAD, L.: Thyroid antibodies in blood donors: prevalence and clinical significance. *Acta Endocrinol.* 105, 324, 1984. — [12] BOGNER, U., SCHLEUSENER, H., WALL, J. R.: Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity against human thyroid cells in HASHIMOTO's thyroiditis but not GRAVES' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 59, 734, 1984. — [13] BOTTAZZO, G. F., PUJOL-BORRELL, R., HANAFUSA, T., FELDMANN, M.: Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* II, 1115, 1983. — [14] CALDER, E. A., MCLEMAN, D., BARNES, E. W., IRVINE, J. W.: The effect of thyroid antigens on the in vitro migration of leucocytes from patients with HASHIMOTO's thyroiditis. *Clin. Exp. Immunol.* 12, 429, 1972. — [15] CONNORS, M. H., STYNE, D. M.: Transient neonatal 'athyreosis' resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. *Pediatrics* 78, 287, 1986. — [16] DEL PRETE, G. F., VERCELLI, D., TIRI, A., MAGGI, E., MARIOTTI, S., PINCHERA, A., RICCI, M., ROMAGNANI, S.: In vivo activated T cells in the thyroid infiltrate of patients with HASHIMOTO's thyroiditis. *Clin. Exp. Immunol.* 65, 140, 1986. — [17] DONIACH, D., BOTTAZZO, G. F., RUSSELL, R. C. G.: Goitrous autoimmune thyroiditis (HASHIMOTO's disease). *Clin. Endocrinol. Metab.* 8, 63, 1979. — [18] DREXHAGE, H. A., BOTTAZZO, G. F., BITENSKY, L., CHAYEN, J., DONIACH, D.: Thyroid growth-blocking antibodies in primary myxoedema. *Nature* 289, 594, 1981. — [19] EALEY, P. A., MARSHALL, N. J., EKINS, R. P.: Time-related thyroid stimulation by thyrotropin and thyroid-stimulating antibodies, as measured by the cytochemical section bioassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 52, 483, 1981. — [20] FARID, N. R., HAWE, B. S., WALFISH, P. G.: Increased frequency of HLA-DR3 and 5 in the syndromes of painless thyroiditis with transient thyrotoxicosis: evidence for an autoimmune aetiology. *Clin. Endocrinol.* 19, 699, 1983. — [21] FARID, N. R., BEAR, J. C.: The HLA system and endocrine disease. *Endocrine Rev.* 2, 50, 1981. — [22] FELDMAN, A., SCHWARTZ, A. E., FRIEDMAN, E. W., DAVIES, T. F.: TSH receptor antibody induction of thyroglobulin release from human thyroid cell monolayers. *Clin. Endocrinol.* 25, 45, 1986. — [23] GINSBERG, J., WALFISH, P. G.: Post-partum transient thyrotoxicosis with painless thyroiditis. *Lancet* I, 1125, 1977. — [24] GINSBERG, J., SHEWRING, G., HOWELLS, R., REES SMITH, R., HALL, R.: Stimulation of iodine organification in porcine thyroid cells by thyroid stimulators. *Life Sci.* 32, 153, 1983. — [25] GLINOER, D., PUTTEMANS, N., VAN HERLE, A. J., CAMUS, M., ERMANS, A. M.: Sequential study of the impairment of thyroid function in the early stage of subacute thyroiditis. *Acta Endocrinol.* 77, 26, 1974. — [26] GONWA, T. A., PETERLIN, B. M., STOBO, J. D.: Human genes: Structure and function. *Adv. Immunol.* 34, 71, 1983. — [27] GORDIN, A., LAMBERG, B. A.: Serum thyrotrophin response to thyrotrophin releasing hormone and the concentrations of free thyroxine in subacute thyroiditis. *Acta Endocrinol.* 74, 111, 1973. — [28] GOROWSKI, T., KANIEWSKI, M., GABRYELEWICZ, M.: Thyroid function in early sub-acute thyroiditis. *Clin. Endocrinol.* 9, 175, 1978. — [29] GROSSMANN, E., MÜLLER, M., REINAUER, K. M., SEIF, F. J.: Thyreotropin-verdrängende Antikörper (TDA) bei Schilddrüsenerkrankungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 111, 1389, 1986. — [30] HANAFUSA, T., PUJOL-BORRELL, R., CHIOVATO, L., RUSSELL, R. C. G., DONIACH, D., BOTTAZZO, G. F.: Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in GRAVES' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* II, 1111, 1983. — [31] HAYASHI, Y., TAMAI, H., FUKATA, S., HIROTA, Y., KATAYAMA, S., KUMA, K., KUMAGAI, L. F., NAGATAKI, S.: A long term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 61, 1172, 1985. — [32] HOLLINGSWORTH, D. R., MARBY, C. C.: Congenital GRAVES' disease. In: FISHER, D. A., BURROW, G. N. (Hrsg.): Perinatal thyroid physiology and disease, Vol. 3, KROC Foundation Symposia Series. New York, Raven Press 183, 1975. — [33] HOLM, L.-E., BLOMGREN, H., LÖWHAGEN, T.: Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *New Engl. J. Med.* 312, 601, 1985. — [34] IZUMI, M., LARSEN, P. R.: Correlation of sequential changes in serum thyroglobulin, triiodothyronine and thyroxine in patients with GRAVES' disease and subacute thyroiditis. *Metabolism* 27, 449, 1978. — [35] JANSSON, R., BERNANDER, S., KARLSSON, A., LEVIN, K., NILSSON, G.: Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58, 681, 1984. — [36] KONISHI, J., IIDA, Y., ENDO, K. et al.: Inhibition of thyrotropin-induced adenylate 3'5'-monophosphate increase by immunoglobulin from patients with primary myxoedema. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57, 544, 1983. — [37] KRÜSKEMPER, H. L., JOSEPH, K., KÖBBERLING, J., REINWEIN, D., SCHÄTZ, H., SEIF, F. J.: Klassifikation der Schilddrüsenerkrankheiten (1985). *Nucl. Med.* 8, 95, 1985. — [38] LAMKI, L., ROW, V. V., VOLPE, R.: Cell-mediated immunity in GRAVES' disease and in HASHIMOTO's thyroiditis as shown by the demonstration of migration inhibition factor (MIF). *J. Clin. Endocrinol.* 36, 358, 1973. — [39] LUDGATE, M. E., RATANACHAIYAVONG, S., WEETMAN, A. P., HALL, R., MCGREGOR, A. M.: Failure to demonstrate cell-mediated immune responses to thyroid antigens in GRAVES' disease using in vitro assays of lymphokine-mediated migration inhibition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 60, 98, 1985. — [40] MAJSKY, A., FEIX, C.: HLA-Bw35 antigen and subacute thyroiditis. *Tiss. Antigens* 9, 173, 1977. — [41] MAURAS, N., ZIMMERMAN, D., GOELLNER, J. R.: HASHIMOTO's thyroiditis associated with thyroid cancer in adolescent patients. *J. Pediatr.* 106, 895, 1985. — [42] MCDERMOTT, M. T., KIDD, G. S., DODSON, L. E., HOFELDT, F. D.: Case report: hyperthyroidism following hypothyroidism. *Amer. J. Med. Sci.* 291, 194, 1986. — [43] NIKOLAI, T. F., COOMBS, G. J., MCKENZIE, A. K.: Lymphocytic thyroiditis with spontaneously resolving hyperthyroidism and subacute thyroiditis. Long-term follow-up. *Arch. Intern. Med.* 141, 1455, 1981. — [44] NYULASSY, S., HNILICA, P., BUC, M., HIRSHOVA, V., STEFANOVIC, J.: Subacute (DE QUERVAIN's) thyroiditis: association with HLA-Bw35 antigen and abnormalities of the complement system, immunoglobulins and other serum proteins. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45, 270, 1977. — [45] ORGIAZZI, J., WILLIAMS, D. E., CHOPRA, I. J., SOLOMON, D. H.: Human thyroid adenylate cyclase-stimulating activity in immunoglobulin G of patients with GRAVES' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42, 341, 1976. — [46] SCHERBAUM, W. A., ROSENAU, K. O., SEIF, F. J.: Antikörper gegen Schilddrüsenmikrosomen und Thyreoglobulin beim Morbus BASEDOW und anderen Erkrankungen. *Med. Welt* 30, 1401, 1979. — [47] SCHERBAUM, W. A., STÖCKLE, G., WICHMANN, J., BERG, P. A.: Immunological and clinical characterization of patients with untreated euthyroid and hypothyroid autoimmune thyroiditis. *Acta Endocrinol.* 100, 973, 1982. — [48] SCHERBAUM, W. A., BERG, P. A.: Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. *Neuere Aspekte zur Pathogenese und Diagnostik.* *Dtsch. Med. Wschr.* 109, 1574, 1984. — [49] SCHERBAUM, W. A.: On the clinical importance of thyroid microsomal and thyroglobulin antibody determination. *Acta Endocrinol.* 1987 (Im Druck). — [50] SCHLEUSENER, H., KOTULLA, P.: Die Bestimmung Schilddrüsen-stimulierender Antikörper. *Dtsch. Med. Wschr.* 108, 967, 1983. — [51] SMALLRIDGE, R. C., DE KEYSER, F. M., VAN HERLE, A. J., BUTKUS, N. E., WARTOFSKY, L.: Thyroid iodine content and serum thyroglobulin: clues to the natural history of destruction-induced thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62, 1213, 1986. — [52] STEIDLE, B., SCHERBAUM, W. A.: Ösophago-tracheale Fistel bei malignem Non-HODGKIN-Lymphom. *Rfö* 5, 611, 1984. — [53] TAKASU, N., NAKA, M., MORI, T., YAMADA, T.: Two types of thyroid function-blocking antibodies in autoimmune atrophic thyroiditis and transient neonatal hypothyroidism due to maternal IgG. *Clin. Endocrinol.* 21, 345, 1984. — [54] TAMAI, H., GOTO, H., UNO, H., SASAZUKI, T., KUMA, K., HAYASHI, Y., MATSUBAYASHI, S.: HLA in Japanese patients with subacute (DE QUERVAIN's) thyroiditis. *Tiss. Antigens* 24, 68, 1984. — [55] TUNBRIDGE, W. M. G., BREWIS, M., FRENCH, J. M., APPLETON, D., BIRD, T., CLARK, F., EVERED, D. C., GRIMLEY EVANS, J., HALL, R., SMITH, R., STEPHENSON, J., YOUNG, E.: Natural history of autoimmune thyroiditis. *Brit. Med. J.* 282, 258, 1981. — [56] VAN ROOD, J. J., DE VRIES, R. R. P., BRADLEY, B. A.: Genetics and biology of the HLA system. In: DORF, M. E. (Hrsg.): The role of major histocompatibility complex in immunobiology. John Wiley, Chichester, 59, 1981. — [57] VITTI, P., ROTELLA, C. M., VALENTE, W. A., et al.: Characterization of the optimal stimulatory effects of GRAVES' monoclonal and serum immunoglobulin G on cyclic AMP production in FRTL-5 thyroid cells: a potential clinical assay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57, 728, 1983. — [58] VOLPE, R., JOHNSTON, M. A. W., HUBER, N.: Thyroid function in subacute thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 68, 1986. — [59] WALFISH, P. G., CHAN, J. Y. C.: Post-partum hyperthyroidism. *Clinics in endocrinology and metabolism* 14, 417, 1985. — [60] WEISSEL, M., HÖFER, R., ZASMETA, H., MAYR, W. R.: HLA-DR and HASHIMOTO's thyroiditis. *Tiss. Antigens* 17, 256, 1980. — [61] WILKIN, T. J., SWANSON BECK, J., CROOKS, J., ISLES, T. E., GUNN, A.: Time and tides in GRAVES' disease: their implications in predicting outcome and treatment. *Lancet* I, 88, 1979. — [62] WILLIAMS, E. D., DONIACH, I.: The post-mortem incidence of focal thyroiditis. *J. Pathol. Bacteriol.* 83, 255, 1962. — [63] YEO, P. P. B., CHAN, S. H., AW, T. C., LUI, K. F., RAUFF, A., MATHEW, T., CHAN, C. H., DORAI-SHINGHAM, S., LIM, P., CHEAH, J. S.: HLA and Chinese patients with subacute (DE QUERVAIN's) thyroiditis. *Tiss. Antigens* 17, 249, 1981. — [64] YOSHIDA, H., AMINO, N., YAGAWA, K., UEMURA, K., SATOH, M., MIYAI, K., KUMAHARA, Y.: Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 46, 859, 1978. — [65] ZAKARIJA, M., MCKENZIE, J. M., BANOVAČ, K.: Clinical significance of assay of thyroid-stimulating antibody in GRAVES' disease. *Ann. Intern. Med.* 93, 28, 1980. — [66] ZAKARIJA, M., MCKENZIE, J. M., MUNRO, D. S.: Immunoglobulin G inhibitor of thyroid stimulating antibody is a cause of delay in the onset of neonatal GRAVES' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 72, 1352, 1983. — [67]

ZEKI, K., ETO, S., FUJIHARA, T., MASUDA, M., ODA, S., CHIBA, S., SUZUKI, H.: Primary malignant lymphoma of the thyroid in a patient with long-standing GRAVES' disease. *Endocrinol. Japon.* 32, 435, 1985. — [68] ZIMMERMAN, R. S., BRENNAN, M. D., MCCONAHEY, W. M., GOELLNER, J. R., GHARIB, H.: HASHIMOTO's thyroiditis. An uncommon cause of painful thyroid unresponsive to corticosteroid therapy. *Ann. Intern. Med.* 104, 355, 1986. — [69] ZINKERNAGEL, R. M., DOHERTY, P. C.: MHC-restricted cytotoxic T cells: Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-Cell restriction specificity functions and responsiveness. *Adv. Immunol.* 27, 51, 1980.

Nach einem Vortrag auf dem 23. Kongreß der Südwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Ulm, 10. Oktober 1986

Priv.-Doz. Dr. med. Werner A. Scherbaum  
Abteilung für Innere Medizin I  
Klinikum der Universität  
Steinhövelstraße 9  
D-7900 Ulm