

# Immunthyreopathie 1993

W. A. Scherbaum, Leipzig

Unter dem Begriff der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen werden sehr unterschiedliche klinische Krankheitsbilder subsumiert (Tabelle 1). Im engeren Sinne wird die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis als Autoimmunthyreoiditis (AIT) bezeichnet. Sie kann mit einer euthyreoten Stoffwechsellage, einer Hypothyreose oder gelegentlich auch einer Hyperthyreose einhergehen und mit einer Struma oder einer primären Atrophie der Schilddrüse verbunden sein. Die Mehrzahl der Patienten hat eine Struma mit normaler Schilddrüsenfunktion und mit zirkulierenden Schilddrüsenantikörpern. Die pathologisch-anatomischen Bilder können einzelne Nester von Lymphozyten, eine diffuse lymphozytäre Infiltration oder eine Fibrose und Zerstörung der normalen Follikelstruktur zeigen [5]. T- Lymphozyten spielen für die Pathogenese der AIT eine hervorragende Rolle.

Der Morbus Basedow ist im typischen Falle mit einer Hyperthyreose und einer Struma verbunden; eine endokrine Orbitopathie kann beim Vorliegen einer Hyperthyreose als pathognomonisch für einen M. Basedow angesehen werden. Wahrscheinlich handelt es sich jedoch um zwei separate, eng miteinander assoziierte Krankheitsbilder. Beim M. Basedow finden sich focale lymphoplasmazelluläre Schilddrüseninfiltrate. Der Großteil der intrathyreoidalen T-Zellen von Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen ist in vivo aktiviert und exprimiert den Interleukin-2-Rezeptor.

Bei den autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen kann ein breites Spektrum von schilddrüsen-spezifischen Autoantikörpern nachgewiesen werden. Die wichtigsten sind zum einen Antikörper gegen die Thyreoperoxidase (TPO), die insbesondere für die Destruktion der Follikelzellen bei der Autoimmunthyreoiditis verantwortlich gemacht werden und zum andern Antikörper gegen den TSH-Rezeptor, die die über den TSH-Rezeptor vermittelten spezifischen Schilddrüsenfunktionen beeinflussen. Die Thyreoglobulin-Antikörper und andere schilddrüsenspezifische Antikörper spielen eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 1: **Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen**

Bezeichnung	Synonyme
Chronische lymphozytäre Thyreoiditis	Autoimmunthyreoiditis (AIT)
a) mit Struma	Hashimoto-Thyreoiditis Struma lymphomatosa
b) ohne Struma	atrophische AIT primäres Myxödem
Sonderform: asymptomatische Autoimmunthyreoiditis	
Morbus Basedow	a) mit infiltrativer Orbitopathie b) ohne infiltrative Orbitopathie
zusätzliche Entitäten: Postpartum-Thyreoiditis Cytokin-induzierte Thyreoiditis	

## Antikörper gegen das mikrosomale Schilddrüsenantigen TPO

Weit über 90 % der Patienten mit einer Hashimoto-Thyreoiditis weisen mikrosomale Schilddrüsenantikörper auf. Bei M. Basedow sind sie in 60-70 % und beim primären Myxödem nur in etwa der Hälfte der Fälle positiv sind [9]. Dies hängt wahrscheinlich 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 und mit der Aktivität der Erkrankung. Diese Antikörper binden Komplement und können damit zur Destruktion der Thyreozyten beitragen.

Die Thyreoperoxidase (TPO) ist identisch mit dem konventionellen mikrosomalen Schilddrüsenantigen. Es stellt das Schlüsselenzym in der Biosynthese der Schilddrüsenhormone dar. Die Klonierung des TPO hat gezeigt, daß das Molekül aus einer Polypeptidkette von 933 Aminosäuren mit einem großen N-terminalen extrazellulären Teil von 845 Aminosäuren, einem intramembranösen Teil und einem zytoplasmatischen Schwanz besteht (Übersicht in [2]). Bisher sind zwei Epitope auf dem TPO identifiziert worden, an die TPO-Antikörper binden, und zwar „C2“, das die Aminosäuren 590 bis 675 umspannt und „C21“, das sich über die Aminosäuren 651 bis 750 erstreckt. Autoantikörper gegen TPO sind heterogen. Sie gehören überwiegend den Subklassen IgG1 und IgG4, zum geringeren Teil IgG2 und mit einem sehr geringen Anteil der Subklasse IgG3 an. Die Bestimmung der Subklassen ergibt hier jedoch keine für die Klinik relevanten Aussagen. TPO-Antikörper binden Komplement und können damit zur Destruktion der Thyreozyten beitragen. Tests zur Bestimmung der antikörpervermittelten zellulären Zytotoxizität (AD-CC) sind leider noch zu aufwendig und unsicher, um Eingang in die Klinik zu finden [3].

Autoantikörper, die gegen gereinigte TPO gerichtet sind sowie monoklonale TPO-Antikörper zeigen eine echte Kreuzreaktivität mit Myeloperoxidase, Lactoperoxidase und Meerrettich-Peroxidase. Es ist möglich, daß die Fähigkeit von TPO-Antikörpern, mit anderen Peroxidasen kreuzzureagieren, für die Aufrechterhaltung hoher Spiegel dieser Antikörper nach einer kompletten Elimination des Schilddrüsengewebes verantwortlich ist. Die Bestimmung von Antikörpern gegen gereinigte oder rekombinante TPO ergibt qualitativ ähnliche Befunde wie die Bestimmung der konventionellen mikrosomalen Schilddrüsenantikörper.

### **Antikörper gegen den TSH-Rezeptor**

Es ist heute unzweifelhaft klar, daß die Hyperthyreose des Morbus Basedow durch Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren hervorgerufen wird. Dieser Antikörper bindet sich an den TSH-Rezeptor und wirkt als TSH-Agonist, der die Aktivität der Adenylatcyclase stimuliert und die Produktion des Second Messengers cAMP steigert und damit die Hormonproduktion anregt. Obwohl schon länger bekannt war, daß die serologische Autoimmunreaktion gegen den TSH-Rezeptor heterogen ist und aus stimulierenden und blockierenden Spezifitäten besteht [14], wird mit den gängigen Tests ihre Nettoaktivität gemessen.

Antikörper gegen den TSH-Rezeptor können nicht nur beim M. Basedow, sondern auch bei der AIT nachgewiesen worden. 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 oder das Schilddrüsenzellwachstum beeinträchtigen. Diese Antikörper, die die TSH-induzierte Stimulation der Adenylatzyklase blockieren, kommen nicht nur bei der atrophischen AIT, sondern auch bei der Hashimoto-Thyreoiditis mit Hypothyreose vor [4]. Daher darf heute als gesichert gelten, daß die o.g. Autoantikörper an der Pathogenese der Schilddrüsenatrophie und der Hypothyreose bei der AIT beteiligt sind.

Durch die Klonierung des TSH-Rezeptors ist es möglich geworden, rekombinantes TSH-R-Protein zu produzieren. Damit wird nun versucht, die Beziehung zwischen der genauen Spezifität der TSH-R-Antikörper und der Schilddrüsenfunktion beim M. Basedow und beim primären Myxödem besser abschätzen zu können. Die Untersuchung der Seren von Patienten mit M. Basedow und primärem Myxödem an chimären TSH-Rezeptoren ([8] sowie an Mutationen des TSH-R mit verschiedenen Deletionen [7] hat gezeigt, daß auch die Seren von Patienten mit primärem Myxödem stimulierende TSH-R-Antikörper besitzen. Die Antikörper binden an verschiedene Stellen der extrazellulären Domäne des TSH-Rezeptors. Da Immunglobulin G von Basedow-Patienten nicht nur das cAMP-

sondern wahrscheinlich auch das Phospholipid-Ca<sup>++</sup>-System stimulieren kann [12], könnte es durch Bindung an verschiedene Epitope zu einer differenziellen Stimulation unterschiedlicher Mediatorsysteme kommen.

### **Klinische Bedeutung der Differenzierung von TSH-R-Antikörpern**

Der Verlauf der Hyperthyreose beim M. Basedow ist unterschiedlich. Es können Remissionen und Exazerbationen auftreten; es kann eine kontinuierliche Aktivität vorliegen oder die Krankheit kann spontan zum Stillstand kommen. Bei 15-20% dieser Patienten tritt langfristig eine spontane Hypothyreose bei Autoimmunthyreoiditis ein. Bei Patienten mit M. Basedow, die über eine längere Zeit Thyreostatika bekommen haben, kann das Vorhandensein von TSH-R-Antikörpern als prognostischer Risikoparameter für ein Rezidiv nach Absetzen des Medikaments angesehen werden [13]. Leider läßt sich der Verlauf durch die bisher verwendeten Tests zur Bestimmung der TSH-R-Antikörper nicht sicher voraussagen [11].

Obwohl die B-Zell-Epitope für die TSH-R-Antikörper durch die weiter oben zitierten neuen Studien noch nicht genau definiert sind, kann man nun versuchen, durch die separate Bestimmung der stimulierenden und der blockierenden Aktivitäten in einem Serum die Prognose des M. Basedow besser abzuschätzen. Eventuell läßt sich damit eine Remission unter thyreostatischer Therapie oder das Risiko für den späteren spontanen Übergang in eine Hypothyreose voraussagen. Die TSH-R-Antikörper gehören der IgG-Klasse an und vermögen daher diaplazentar von der Mutter auf das Kind übertragen zu werden. Wenn bei einer schwangeren Patientin mit M. Basedow im 3. Trimester hohe Spiegel von TSH-R-Antikörpern nachgewiesen werden, so läßt sich mit hoher Sicherheit eine Neugeborenenhyperthyreose voraussagen. Außerdem kann nun geprüft werden, ob damit bei Schwangeren mit M. Basedow die Gefahr einer Neugeborenenhyperthyreose des Kindes besser abzuschätzen ist.

### **Rolle der Zytokine bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen**

Es kann als sicher angenommen werden, daß Wechselwirkungen zwischen Thyreozyten, T-Zellen und Monozyten/Makrophagen sowohl für die Induktion als auch für die Aufrechterhaltung des Autoimmunprozesses verantwortlich sind. Zytokine spielen bei autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen eine wesentliche Rolle. Die schilddrüseninfiltrierenden Lymphozyten produzieren Zytokine, die Thyreozyten direkt schädigen können. Interleukin-2, Tumor-Nekrose-Faktor alpha und Interferon gamma können außerdem normale Thyreozyten zur Hyperexpression von Adhäsionsmolekülen anregen. Interferon gamma führt zu einer aberranten Expression von HLA-Klasse II Molekülen auf Thyreozyten. Durch all diese Mechanismen wird der intrathyreoidale Autoimmunprozeß stimuliert (Übersicht in [10]).

### **Die Cytokin-induzierte Thyreoiditis**

Die Gabe von Interferon führt zu einer erhöhten Expression von HLA-Klasse-I-Molekülen auf Schilddrüsenepithelien in vitro und in vivo. Diese HLA-Klasse-I-Expression ist für eine Erkennung von Strukturen durch zytotoxische T-Lymphozyten essentiell. Patienten, die zur Tumortherapie mit Interferon, mit IL-2 oder mit Lymphokin (IL-2)-aktivierten Killerzellen, sog. LAK-Zellen, behandelt werden, entwickeln nicht selten eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse. Dabei können Schilddrüsenantikörper verbunden mit zellulären Schilddrüseninfiltraten und leichten Funktionsstörungen in Form einer Hyper- oder einer Hypothyreose auftreten [1]. Auffällig ist, daß die Schilddrüsenantikörper in der Hälfte der positiven Fälle schon vor der Zytokintherapie nachzuweisen waren und daß bei den meisten dieser Patienten die Antikörperspiegel unter der Therapie ansteigen. Daher muß angenommen werden, daß sich die Cytokininduzierte Thyreoiditis auf dem Boden einer vorbestehenden autoimmunen Schilddrüsenerkrankung entwickelt.

### **Messung löslicher Rezeptoren und Adhäsionsmoleküle**

Die in vivo aktivierten, überwiegend intrathyreoidal infiltrierten Lymphozyten können nicht nur in situ sichtbar gemacht werden, sondern ihre Aktivierungsprodukte sind auch im peripheren Blut nachzu-

weisen. Dies sind neben den von den B-Lymphozyten und Plasmazellen abgeleiteten spezifischen Schilddrüsenantikörpern die überwiegend von aktivierten T-Lymphozyten stammenden Zytokine und löslichen Rezeptoren sowie die Adhäsionsmoleküle. Es konnte gezeigt werden, daß im Serum von Patienten mit Hyperthyreose bei M. Basedow als auch mit toxischem Adenom hohe Spiegel von löslichen Interleukin-2-Rezeptoren und löslicher CD8-Antigenen nachzuweisen sind. Die Bestimmung der löslichen Rezeptoren und der Adhäsionsmoleküle kann also nicht zur Differenzierung autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen herangezogen werden. Die bisher vorliegenden Daten zeigen auch, daß die Hyperthyreose per se keinen Effekt auf die Immunreaktionen ausübt.

### **Beziehungen zwischen Jodzufuhr und Autoimmunthyreoiditis**

Epidemiologische Studien beim Menschen sowie Untersuchungen an Tiermodellen belegen eindeutig, daß Jod eine AIT hervorrufen kann. In Jodmangelgebieten findet man selten Thyreoiditiden. Bei Menschen, bei denen die Jodzufuhr deutlich erhöht wird, steigt die Prävalenz von Autoimmunphänomenen der Schilddrüse an. In einer Studie mit einer retrospektiven Evaluation von Schilddrüsenpräparaten im Mittleren Westen der USA konnte nach Einführung von jodiertem Speisesalz eine Zunahme von lymphozytären Schilddrüseninfiltraten nachgewiesen werden. 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. stieg die Prävalenz der Schilddrüsenantikörper an. Einen weiteren Hinweis auf Einflüsse von Jod auf die Entstehung einer AIT ergibt die Beobachtung von Fällen, in denen das jodhaltige Antiarrhythmikum Amiodaron zur Therapie schwerer Herzrhythmusstörungen eingesetzt wurde. Dabei steigt die Prävalenz der Schilddrüsenantikörper an und es treten häufiger Hyper- und Hypothyreosen auf. Andererseits beeinflußt Jodrestriktion in der Nahrung den Verlauf der AIT beim Menschen. Bei der Hashimoto-Thyreoiditis scheint ein Organifizierungsdefekt des Jods vorzuliegen, wobei Jodrestriktion bei diesen Patienten die Schilddrüsenfunktion normalisieren und eine erneute Jodzufuhr eine Hypothyreose induzieren kann [10]. Die meisten der o.g. Studien wurden mit excessiv hohen Dosen von Jod vorgenommen. Es ist jedoch noch nicht sicher geklärt, ob Jod in therapeutischen Dosen von 100-200 µg/Tag, wie sie zur Strumaprophylaxe und -therapie verwendet werden, eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse hervorrufen oder begünstigen kann.

### **Postpartum-Thyreoiditis**

Die Postpartum-Thyreoiditis mit ihren verschiedenen klinischen Erscheinungsformen ist wahrscheinlich als spezielle Ausdrucksform einer chronischen lymphozytären Thyreoiditis anzusehen. Auch die „Silent Thyreoiditis“, also die stumme, schmerzlose Thyreoiditis, 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 <sup>131</sup>J-Uptake diagnostiziert. Die genaue Diagnosestellung ist wichtig, da sie 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.

### **Immungenetik autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen**

Die Assoziation autoimmuner Schilddrüsenerkrankungen mit bestimmten HLA-Genen ist durchweg schwach. Auf Populationsebene besteht bei Kaukasiern mit Morbus Basedow eine positive Assoziation mit HLA-DR3; bei Chinesen und Japanern wurden andere Assoziationen gefunden. Die AIT wurde in einigen Studien assoziiert mit HLA-DR3, in anderen mit DR5 oder mit DR4 gefunden. Die Ergebnisse des Internationalen HLA-Workshops 1993 zeigen bei der Hashimoto-Thyreoiditis unterschiedliche HLA-Assoziationen mit unterschiedlichen Risikopopulationen. Daraus kann auf eine Auslösung der Erkrankung durch Umgebungsfaktoren geschlossen werden. Beim M. Basedow kam man zu ähnlichen Schlußfolgerungen. In Multiplexfamilien, in denen sowohl ein M. Basedow als auch eine Hashimoto-Thyreoiditis vorkommt, konnte kein spezieller HLA-Marker gefunden werden, der zusammen mit einer der beiden Krankheitsmanifestation der autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen vererbt wird.

## Zytokinmuster verschiedener T-Helferzellen der Schilddrüse

Seit kurzer Zeit gibt es gute Evidenz für die Annahme, daß nicht nur bei der Maus, sondern auch beim Menschen zwei wesentliche Typen von T-Helferzellen mit unterschiedlichen Funktionen und einem unterschiedlichen Zytokin-Sekretionsmuster existieren. Th1-Klone synthetisieren u.a. die Zytokine Interleukin-2, Interferongamma und Lymphotoxin und sie stimulieren zelluläre Immunreaktionen. Th2-Zellen sezernieren IL-4, IL-3, IL-5, IL-6, IL-10 und GM-CSF, sie stimulieren die Proliferation von B-Lymphozyten sowie die Antikörpersynthese und sie supprimieren die zellvermittelte Immunreaktion.

Die Frage, warum sich bei einem Patienten mit einer autoimmunen Schilddrüsenentzündung ein M. Basedow mit Hyperthyreose und bei anderen eine Hashimoto-Thyreoiditis mit Hypothyreose und Struma oder mit einer primären Atrophie der Schilddrüse entwickelt, kann nicht alleine durch die damit verbundenen Autoantikörper erklärt werden. Vielmehr gibt es jetzt zahlreiche Hinweise dafür, daß das unterschiedliche Lymphokinmuster infiltrierender T-Lymphozyten die Art der Entzündung bestimmt. Diese verschiedenen Zytokinmuster der infiltrierenden Lymphozyten könnten auch zur klinischen Vielfalt der Schilddrüsenentzündungen beitragen (Tabelle 2). Daher wird es in Zukunft zu untersuchen sein, ob sich aus der Analyse schilddrüseninfiltrierender Lymphozyten und deren Zytokinmuster mit Hilfe eines Punkts die Prognose einer autoimmunen Schilddrüsenentzündung abschätzen läßt.

Tabelle 2: **Hypothese:**

**Der vorherrschende Typ von schilddrüseninfiltrierenden T-Helferzellen und deren Zytokinmuster bestimmt die Ausprägung und Art der autoimmunen Schilddrüsenentzündung**

<b>Klinik</b>	
abhängig von Immungenetik, Induktionsprozeß	Effektormechanismen T-Zellen, Zytokine, Antikörper
Morbus Basedow	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Hyperthyreose</li> <li>— Struma</li> </ul>
Chronisch lymphozytäre Thyreoiditis	— kompensatorische
Primäre Atrophie (primäres Myxödem)	
	Rezidive-Ausheilung Rezidive Ausheilung persistierend sekundäre Atrophie Hypertrophie (Struma) Hypothyreose Euthyreose Hyperthyreose (selten) Hypothyreose
<b>Zellulärer Hintergrund</b>	
TH1	IL-1 IFN-gamma Lymphotoxin
TH2	IL-4 IL-5 IL-6 IL-10
	→ Aktivierung von zytotox. T-Zellen → Aktivierung von B-Zellen Stimulation der Antikörperproduktion
TH1 = T-Helferzellen Typ 1      TH2 = T-Helferzellen Typ 2	

## Fragen aus der thyreoidologischen Praxis

- 1) Können autoimmune Schilddrüsenerkrankungen durch eine immunsuppressive Therapie behandelt werden?
- 2) Ist zu erwarten, daß durch eine zunehmende Therapie von Jodmangelstrumen mit Jodid die Häufigkeit der Autoimmunthyreoiditis zunimmt?  
(zur Antwort . . .):  
Sollte man vor der Einleitung einer Jodidgabe zur Behandlung einer Struma eine Autoimmunthyreoiditis ausschließen?
- 3) Kann man heute auf die Aspirationszytologie zur Diagnose einer Autoimmunthyreoiditis verzichten?
- 4) Würde man eine thyreostatische Therapie bei einem M. Basedow ausschleichen, wenn die TSH-Rezeptorantikörper negativ geworden sind.
- 5) Welche Rolle spielt die HLA-Bestimmung für die Diagnose der autoimmunen Schilddrüsenerkrankheiten?

Die meisten der o. g. Studien wurden mit excessiv hohen Dosen von Jod vorgenommen. Es ergibt sich allerdings die Frage, ob Jod in therapeutischen Dosen von 100-200 µg/Tag, wie sie zur Strumaprophylaxe und -therapie verwendet werden, eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse hervorrufen kann. In dem geplanten Projekt sollen Patienten, die eine Struma, sowie Antikörper gegen TPO aufweisen und solche die gleichzeitig ein erhöhtes TSH (bei normalen peripheren Schilddrüsenhormonwerten) aufweisen, mit Levothyroxin (etwa 100 µg/Tag) oder alternativ mit Jod (200 µg/Tag) behandelt werden. Den 4 Gruppen sollen je 15 Patienten zugeordnet werden, die dann über 6 Monate verfolgt werden. Als Endpunktmessung sollen die Schilddrüsenantikörper sowie die Strumagröße und -morphologie (Sonographie) herangezogen werden.

## Literatur:

1. Atkins, M.B., M.W. Mier, D.R. Parkinson, J.A. Gould, E.M. Berkman, M.M. Kaplan: Hypothyroidism after treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *N. Engl. J. Med.* 318 (1988), 1557.
2. Banga, J.P., P.S. Barnett, A.M. McGregor: Immunological and molecular characteristics of the thyroid peroxidase autoantigen. *Autoimmunity* 8 (1991), 335.
3. Bogner, U., H. Schleusener, J.R. Wall: 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.
4. Chiovato, L., P. Vitti, F. Santini, G. Lopez, C. Mammoli, P. Bassi, L. Giusti, M. Tonacchera, G. Fenzi, A. Pinchera: Incidence of antibodies blocking thyrotropin effect in vitro in patients with euthyroid or hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 71 (1990), 40.
5. Doniach, D., G.F. Bottazzo, R.C.G. Russell: Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease) *Clin. Endocrinol.* 8 (1979), 63.
6. Gaitan, E., R.C. Cooksey, D. Gaitan, J. Legan, E.F. Meydrech, J.M. Montalvo, J.A. Pino, G.S. Gaitan, J. Astudillo, R. Guzman, E. Duque, H. Gallo: Goiter and autoimmune thyroiditis in iodine sufficient areas. In: *Autoimmune Thyroiditis*. Scherbaum, W.A., Bogner, U. Weinheimer, B., Bottazzo, G.F. (Hsg.), pp 175-184. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1991
7. Kosugi, S., T. Ban, T. Akamizu, W. Valente, L.D. Kohn: Use of thyrotropin receptor mutants to detect stimulating TSHR antibodies in hypothyroid patients with idiopathic myxoedema who have blocking TSHR antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77 (1993), 19.
8. Nagayama, Y., B. Rapoport: Thyroid stimulatory autoantibodies in different patients with autoimmune thyroid disease do not all recognize the same components of the human thyrotropin receptor: selective role receptor amino acids Ser25-Glu30. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75 (1992), 1425.
9. Scherbaum, W.A., G. Stöckle, J. Wichmann, P.A. Berg: 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.
10. Scherbaum, W.A.: Pathogenese der Autoimmunthyreoiditis. *Nucl. Med.* 16 (1993), 241.
11. Schleusener, H., J. Schwander, C. Fischer: Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol.* 120 (1989), 689.
12. Shoda, Y., Y. Kondo, I. Kobayashi: Graves' immunoglobulin G stimulates iodine efflux in FRTL5 thyroid cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77 (1993), 94.
13. Smith, B.R., S.M. McLachlan, J. Furmaniak: Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr. Rev.* 9 (1988), 106.
14. Zakarija, M., J.M. McKenzie, D.S. Munro: Immunoglobulin G inhibitor of thyroid stimulating antibody is cause of delay in onset of neonatal Graves' disease. *J. Clin. Invest.* 72 (1983), 1352.