

Wissenschaft und Fortbildung

Stufenprogramme für die Schilddrüsendiagnostik *

Peter Pfannenstiel

Fachbereich Nuklearmedizin, Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

Zusammenfassung:

Die Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen beginnt mit einer sorgfältigen Anamnese und körperlichen Untersuchung. Ausgewählte Laborparameter sind sowohl für eine objektive Abklärung der Diagnose als auch für die Wahl bzw. Kontrolle einer optimalen Therapie von Bedeutung. Eine sinnvolle Stufendiagnostik sollte immer mit den einfachen in vitro-Testen beginnen. Die Bestimmung von Thyroxin und/oder Trijodthyronin im Serum, die Messung der Bindungskapazität für Schilddrüsenhormone und der TRH-Test haben den 131-J-Radiojod-Zweiphasentest weitgehend ersetzt, vor allem nachdem die Schilddrüsenszintigraphie mit 99m-Tc-Pertechnetat (oder 123-J-Jodid) mit Speichermessungen für den Nachweis autonomen Gewebes kombiniert werden kann. Wenn sich bei der Schilddrüsenszintigraphie ein „kaltes“ Areal findet, ist die Indikation für eine Feinnadelbiopsie gegeben. Für die Abklärung der häufigsten Schilddrüsenerkrankungen wird eine rationale und ökonomische Stufendiagnostik empfohlen.

Schlüsselwörter:

Abklärung von Schilddrüsenerkrankungen – Strategie für eine sinnvolle Anwendung von in vitro- und in vivo-Testen.

Summary:

Diagnosis of thyroid disease begins with a careful clinical history and physical examination. Selected laboratory data are of importance for objective classification of the diagnosis as well as for choosing and controlling an optimal therapy. A meaningful step-by-step diagnostic work-up should always start with the simple in vitro-tests. The measurement of thyroxine and/or triiodothyronine serum levels, the binding capacity for thyroid hormones and the TRH-test has replaced the 131-I-iodine uptake-test, especially since the 99m-Tc-pertechnetate (or 123-I-iodine) thyroid scan can be combined with uptake measurements to detect autonomous thyroid tissue. If the scan reveals a "cold" area, a fine needle biopsy is indicated. For diagnosing the most common thyroid diseases a rational and economic diagnostic work-up is recommended.

Key words:

Evaluation of thyroid disease – Strategy for rational use of in vitro and in vivo tests.

* Das Referat „Stufenprogramm für die Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen und Schilddrüsenerkrankungen“ ist enthalten in der Monographie von P. Pfannenstiel: „Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen“, 3. Auflage, Schnetztor-Verlag, Konstanz, 1979, erhältlich über Byk-Mallinckrodt, Radiopharmaka, von-Hevesy-Str. 1–3, 8057 Dietzenbach 2.

Da die steigende Zahl von Untersuchungsanforderungen zur Sicherung oder zum Ausschluß einer Schilddrüsenerkrankung bzw. von Verlaufsuntersuchungen bei Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen einen rationalen Testeinsatz erforderlich macht, wird nachstehend das von der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie auf ihrer Arbeitstagung im Dezember 1978 erarbeitete Programm zum stufenweisen Einsatz der wichtigsten Tests für die Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie für die Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen dargestellt.

1. Schilddrüsenfunktionsstörungen

Zur Beschreibung des euthyreoten Zustandes und zum Ausschluß bzw. zur Diagnose einer Mehr- oder Minderversorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormonen werden die in Abb. 1 dargestellten Basisprogramme vorgeschlagen. Untersuchungen zur Verlaufsbeurteilung von Schilddrüsenkrankheiten sind hierin nicht enthalten.

Voraussetzung für jede Schilddrüsendiagnostik sind Anamnese und körperliche Untersuchung.

1.1. Euthyreose

Die Bestätigung der Gesundheit der Schilddrüse ist in der Regel durch Anamnese und körperliche Untersuchung zu erbringen, das heißt für ein „Screening“ sind keine technischen Untersuchungen erforderlich. Bei Krankheiten mit bekannter Beziehung zu Schilddrüsenfunktionsstörungen oder die Schilddrüsenfunktion beeinflussenden diagnostischen bzw. medikamentösen Maßnahmen erfordert die Diagnose „Euthyreose“ je nach Beeinträchtigung und Risiko des Patienten einen steigenden diagnostischen Aufwand, um auch Patienten mit gering ausgeprägten Funktionsstörungen zu erfassen:

- Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
- Stufe 2a Bestimmung von Thyroxin im Serum;
- Stufe 2b Ein Parameter für das freie Thyroxin
- Stufe 3 TRH-Test.

1.2. Ausschluß einer Hyperthyreose

Für die in der Praxis häufige Fragestellung Euthyreose oder Hyperthyreose wird folgendes Stufenprogramm empfohlen:

- Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
- Stufe 2a TRH-Test
oder alternativ:
- Stufe 2b eine Bestimmung von Thyroxin, Trijodthyronin und gegebenenfalls ein Parameter für das freie Thyroxin.

Die in Stufe 2a bzw. 2b angegebenen Methoden sind ähnlich in der Aussage. Sie sollten in der Regel nicht gleichzeitig, sondern alternativ zur Anwendung kommen, 2b nur zusätzlich zu 2a, wenn der TRH-Test negativ ausfällt. Zum Ausschluß einer Hyperthyreose werden weder ein Radiojodzweiphasentest noch ein Schilddrüsenszintigramm benötigt. Stufenprogramme bei Verdacht auf autonomes Schilddrüsengewebe sind in Abschnitt 1.3. und 2. beschrieben.

1.3. Nachweis einer Hyperthyreose

Als Nachweis einer Hyperthyreose wird aufgefaßt, wenn die klinische Symptomatik durch klassische Befunde die Diagnose der Hyperthyreose sicher erscheinen lassen. Folgendes Stufenprogramm wird empfohlen:

- Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
- Stufe 2a Bestimmung von Thyroxin im Serum;
- Stufe 2b Ein Parameter für das freie Thyroxin;
- Stufe 3 Bestimmung von Trijodthyronin im Serum.

Der Parameter für das freie Thyroxin und die Bestimmung des Trijodthyronin im Serum können gegebenenfalls aus einer im Kühlschrank aufbewahrten Serumprobe des Patienten je nach Ausfall der vorangegangenen Tests durchgeführt werden. Die Stufen 2a und 3 sind als Ausgangswerte und für die Kontrolle der Therapie notwendig.

Diagnostische Ausweitungen:

Bei Sonderformen, vor allem oligosymptomatischen Verläufen:

- Stufe 4 TRH-Test (zum Nachweis einer Hyperthyreose mit T_3 -Erhöhung bzw. einer Hyperthyreose bei autonomen Adenom) oder
- Stufe 5 Radiojodzweiphasentest.

Der Radiojodzweiphasentest wird heute nur noch gelegentlich zur Differentialdiagnose einer Hyperthyreosis factitia, einer Thyreoiditis de Quervain mit hyperthyreoter Phase und vor allem zur Dosisberechnung für eine Radiojodtherapie angewandt.

1.4. Ausschluß einer Hypothyreose

Für den Ausschluß einer Hypothyreose sind im allgemeinen relativ wenige Testverfahren erforderlich.

- Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
- Stufe 2a Bestimmung von Thyroxin im Serum;
- Stufe 2b Ein Parameter für das freie Thyroxin;
- Stufe 3 Bestimmung des basalen TSH-Spiegels im Serum (eventuell aus einer im Kühlschrank aufbewahrten Serumprobe des Patienten).

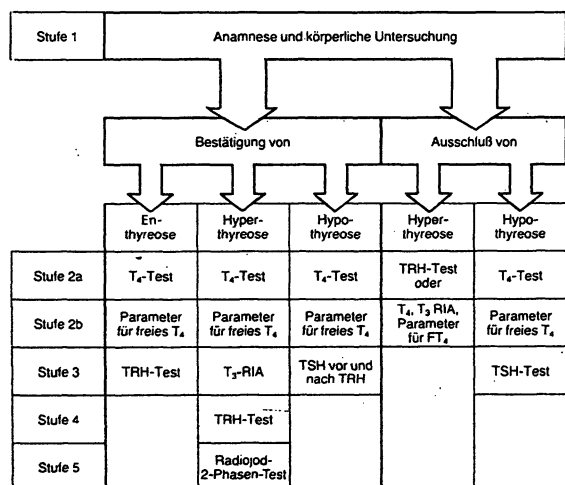
Stufe 3 stellt den empfindlichsten Parameter für die Diagnose einer Hypothyreose dar und ist vor allem zum Ausschluß einer latenten primären Hypothyreose geeignet.

1.5. Nachweis einer Hypothyreose

Beim Nachweis einer Hypothyreose wird das diagnostische Programm um den TRH-Test erweitert, der auch präklinische Hypothyreosen anzeigt und zur Differentialdiagnose bei Verdacht auf eine sekundäre Hypothyreose gebraucht wird.

- Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
 Stufe 2a Bestimmung von Thyroxin im Serum;
 Stufe 2b Ein Parameter für das freie Thyroxin;
 Stufe 3 TSH-Bestimmung vor und nach TRH-Belastung.

Abb. 1:



2. Schilddrüsenerkrankungen

Während die im vorangegangenen Abschnitt 1. aufgeführten Verfahren eine Aussage über die Versorgung des Organismus mit Schilddrüsenhormonen erlauben, dienen die nachfolgenden Stufenprogramme zur Diagnose der Schilddrüsenerkrankungen, die jeweils mit den Begriffen „euthyreote“, „hyperthyreote“ und „hypothyreote“ Stoffwechsellaage zu kombinieren sind.

2.1. Struma (diffus, einknotig, mehrknotig)

Die „blande“ Eigenschaft der Struma wird durch den Ausschluß entzündlicher sowie gut- oder bösartiger Veränderungen und durch den Nachweis einer euthyreoten Stoffwechsellaage, also durch den Ausschluß

einer Schilddrüsenüberfunktion bzw. Schilddrüsenunterfunktion bestätigt. Diese Ausschlußdiagnostik erfolgt meist anamnestisch/klinisch und ohne Ausweitung durch diagnostische Programme, die bei Verdacht auf eine Schilddrüsenerkrankung erforderlich werden. Bei jeder Ausschlußdiagnose ist eine Restunsicherheit unvermeidbar, jedoch akzeptabel, wenn man bedenkt, daß die aufmerksame Verlaufsbeobachtung in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle den Arzt rechtzeitig erkennen läßt, daß er zu Unrecht eine blande Struma angenommen hat.

a) Diagnose

- Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
 Stufe 2 Abklärung der Schilddrüsenfunktion nach Stufenprogramm 1.1., das heißt in der Regel ohne TRH-Test;
 Stufe 3 Schilddrüsenszintigraphie.

Die Schilddrüsenszintigraphie sollte in der Regel mit einem kurzlebigen Radionuklid wie ¹²³I oder ^{99m}Tc, jedoch nicht mit ¹³¹I durchgeführt werden. Unter folgenden Umständen kann auf ein Szintigramm der Schilddrüse verzichtet werden: Bei sicher diffusen Strumen der Größe I und zum Teil auch noch bei Strumen der Größe II bei jugendlichen Patienten.

Diagnostische Ausweitungen

- Stufe 4 Feinnadelpunktion mit zytologischer Untersuchung bei allen einknotigen Strumen (bei autonomen Adenomen nur in Ausnahmefällen), ferner bei allen anamnestisch, palpatologisch oder szintigraphisch („kalten“ Knoten) verdächtigen Befunden an der mehrknotigen Struma bzw. Rezidivstruma.
 Stufe 5 Röntgenuntersuchung von Thorax, Trachea und Ösophagus nur bei Verdacht auf Kompressionserscheinungen, insbesondere aber mit der Frage der Operationsindikation.
 Stufe 6 Radiojodzweiphasentest nur, wenn eine Radiojodbehandlung der Struma vorgesehen ist und die für die Therapie erforderliche ¹³¹I-Menge berechnet werden muß.

b) Verlaufsuntersuchungen bei Struma

Für die Verlaufsuntersuchung der blanden Struma unter einer Behandlung mit Schilddrüsenhormon oder bei Schilddrüsenhormongabe zur Rezidivprophylaxe nach Operation oder nach Radiojodtherapie der Struma werden empfohlen:

- Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
 Stufe 2 Thyroxinbestimmung im Serum, möglichst nach Einnahme von Schilddrüsenhormonen am Vortag;

Stufe 3 Eventuell eine Schilddrüsenszintigraphie, vor allem bei Zustand nach Operationen oder Radiojodtherapie.

Diagnostische Ausweitungen bei Verlaufsuntersuchungen:

Diagnostische Ausweitungen sind z. B. ein Parameter für das freie Thyroxin, Bestimmung des Trijodthyronin sowie ein TRH-Test. Diese sind nur bei unbefriedigendem Verlauf der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen, zum Beispiel bei Verdacht auf eine Hypertrijodthyroninämie durch Überdosierung (durch Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin) erforderlich.

2.2. Diagnose und Charakterisierung der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow

Nach dem heutigen Stand des Wissens ist der Morbus Basedow eine genetisch determinierte, durch autoimmunologische Prozesse ausgelöste Erkrankung. Thyreotrope Antikörper wie der Long acting thyroid stimulator und andere, heute meistens als Thyroid stimulating immuno-globulins (TSI) bezeichnet, spielen eine wesentliche Rolle bei der vom Regelkreis Hypophyse-Schilddrüse unabhängigen Stimulation der Thyreozyten. Die Basedow-Hyperthyreose kann mit oder ohne endokrine Orbitopathie einhergehen. Sie kann außerdem ohne Schilddrüsenvergrößerung, mit diffuser Struma oder mit knotiger Struma auftreten.

Die Basedow-Hyperthyreose ist abzugrenzen gegen die Hyperthyreosis factitia bei überdosierter Verordnung von Schilddrüsenhormonen, die gelegentliche Hyperthyreose bei Schilddrüsenkarzinomen mit endokrin wirksamen Metastasen, die Hyperthyreose bei TSH-bildenden Adenomen des Hypophysenvorderlappens und anderen Tumoren, die Proteohormone mit TSH-ähnlicher Aktivität sezernieren können (extrem selten) und die Hyperthyreose beim autonomen Adenom (siehe 2.3.).

Zum Nachweis einer Hyperthyreose dienen die Bestimmung der Schilddrüsenhormone T_4 und T_3 im Serum, gegebenenfalls kombiniert mit einem Parameter für das freie Thyroxin. Bei oligosymptomatischen Verlaufsformen kann der TRH-Test zum Beispiel zum Nachweis einer Hyperthyreose mit T_3 -Erhöhung notwendig werden. Der Radiojodzweiphasentest wird heute nur noch gelegentlich zur Differentialdiagnose angewandt. In jedem Fall ist auch eine Szintigraphie der Schilddrüse (vor allem auch zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber dem autonomen Adenom) und eine Bestimmung der Thyreoglobulin-Antikörper und der mikrosomalen Antikörper zur Differentialdiagnose gegenüber den verschiedenen Formen der Thyreoiditis angezeigt.

Folgendes Stufenprogramm wird empfohlen:

Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
Stufe 2 Abklärung der Schilddrüsenfunktion nach Stufenprogramm 3;
Stufe 3 Szintigraphie der Schilddrüse.

Diagnostische Ausweitungen

Stufe 4 Bestimmung der Thyreoglobulin- und der mikrosomalen Antikörper;
Stufe 5 Radiojodzweiphasentest vor einer geplanten Behandlung mit ^{131}J .

Verlaufsuntersuchungen

Für die Verlaufskontrolle sind, je nach Therapie und Verlauf folgende Untersuchungen empfehlenswert:

Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
Stufe 2 Bestimmung von Thyroxin im Serum;
Stufe 3 Bestimmung von Trijodthyronin im Serum.

Diagnostische Ausweitungen

Diagnostische Ausweitungen ergeben sich je nach Art der Behandlung und Verlauf der Erkrankung.

2.3. Diagnose und Charakterisierung der Hyperthyreose bei solitären oder multilokulären autonomen Adenomen

Während bei der Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow um eine Überfunktion der ganzen Schilddrüse vorliegt, beruht die Hyperthyreose bei einem autonomen Adenom auf einer unkontrollierten Schilddrüsenhormonausschüttung aus einem meist solitären, umschriebenen Bezirk der Schilddrüse, der häufig als knotig vergrößerter palpabler Bezirk nachweisbar ist. Die Bezeichnung „autonom“ drückt aus, daß die Schilddrüsenhormonfreisetzung aus diesem Schilddrüsenareal ohne Beziehung zum peripheren Schilddrüsenhormonbedarf erfolgt. Der Sitz der Störung liegt in der Schilddrüse.

Meist entwickelt sich das autonome Adenom bei älteren Patienten in einer Knotenstruma, die sich durch Proliferation einzelner hyperplastischer Follikelgruppen infolge Maladaptation an den alimentären Jodmangel entwickelt hat. Es handelt sich um kleine, im mikroskopischen Bereich liegende Areale innerhalb der Schilddrüse, die bevorzugt das jodärmere und stoffwechselaktiverer Trijodthyronin zum Ausgleich des Jodmangels aufgrund einer Autoregulation der Schilddrüse bilden. Im Anfangsstadium ist eine echte Überproduktion an Schilddrüsenhormon durch den Jodmangel limitiert.

Wird jedoch bei diesen Patienten der Jodmangel ausgeglichen, zum Beispiel durch Gabe von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln oder jodhaltigen Medikamen-

ten, auch durch Gabe von Schilddrüsenhormon, kommt es zur Dekompensation des autonomen Adenoms mit stark erhöhter Schilddrüsenhormonsekretion. Über den negativen Rückkopplungsmechanismus wird die endogene TSH-Sekretion supprimiert. Dadurch entsteht das szintigraphische Bild des dekompensierten autonomen Adenoms, bei dem nur das Adenom selbst, nicht aber das ruhiggestellte perinoduläre Gewebe im Szintigramm zur Darstellung kommt.

Folgendes diagnostische Programm wird empfohlen:

- Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
- Stufe 2 Abklärung der Schilddrüsenfunktion nach Stufenprogramm 1.2. oder 1.3.;
- Stufe 3 Szintigramm der Schilddrüse.

Die Szintigraphie der Schilddrüse sollte gegebenenfalls einschließlich Wiederholungsuntersuchung mit hochempfindlicher Geräteeinstellung („Übersteuerung“) zum Nachweis perinodulären, nicht der Autonomie unterliegenden Schilddrüsengewebes erfolgen. Der mit einem Risiko behaftete Stimulationstest mit TSH ist bei dieser Technik nur selten erforderlich.

Da die Diagnose eines autonomen Schilddrüsen-gewebes, das nicht mit einer Hyperthyreose einhergeht, schwierig und die qualitative Szintigraphie der Schilddrüse mit oder ohne Suppression nicht absolut verlässlich ist, sollte eine quantitative Szintigraphie der Schilddrüse vor und nach Suppression für diese Fälle angestrebt werden. Der Verdacht auf eine thyreoidale Fehlregulation ergibt sich, wenn die Jodidclearance oder das Clearanceäquivalent in Relation zum individuellen freien Thyroxin zu hoch erscheint.

Beim kompensierten autonomen Adenom sind die peripheren Schilddrüsenhormonspiegel in der Regel normal. In Übereinstimmung mit dem szintigraphischen Bild ist die endogene TSH-Sekretion nicht supprimiert und durch TRH oft noch normal stimulierbar. Der Nachweis der Autonomie muß über den Suppressions-test erfolgen, der zur Unterdrückung der TSH-Sekretion und damit zur Ruhigstellung des perinodulären Gewebes führt, ohne das autonome Adenom zu supprimieren. Ein Suppressions-Szintigramm ohne ergänzende Speichermessung führt häufig zu Fehldiagnosen.

Die Diagnostik des dekompensierten autonomen Adenoms zeigt im Schilddrüsenszintigramm einen solitären „heißen“ Speicherbezirk ohne Darstellung von perinodulärem Gewebe. Mit dem TRH-Stimulationstest wird das funktionelle Verhalten der TSH-Sekretion im Regelkreis Hypophyse-Schilddrüse überprüft. Die Diagnostik des autonomen Adenoms in der Übergangsform vom kompensierten zum dekompensierten Typ ist besonders dann problematisch, wenn der TRH-Test schon negativ ausfällt, klinisch und laborchemisch aber noch eine euthyreote Stoffwechsellaage besteht. In die-

sen Fällen besteht ein potentielles Risiko für den Patienten, vor allem bei Applikation jodhaltiger Medikamente. Falls die klinische Situation eine abwartende Haltung erlaubt, sollte eine engmaschige Verlaufskontrolle erfolgen.

Verlaufsuntersuchungen bei thyreoidaler Autonomie:

Je nach Art der Therapie erfolgen die Verlaufsuntersuchungen entsprechend Abschnitt 2.2.

2.4. Diagnose und Charakterisierung der chronischen Thyreoiditis

Die chronisch lymphozytäre Thyreoiditis Hashimoto stellt das klassische Beispiel einer Autoimmunerkrankung dar. Bei der Antigen-Antikörperreaktion werden Lysosomen frei, die die Thyreozyten zerstören und so die entzündliche Reaktion in Gang bringen. Das Zusammenwirken von zellulären und humoralen Immunfaktoren unterhält den entzündlichen Prozeß und führt schließlich zur Zerstörung bzw. zum narbigen Umbau der Schilddrüse.

Für den Nachweis einer chronischen Thyreoiditis steht neben der Untersuchung der Stoffwechsellaage der Schilddrüse die Untersuchung der humoralen Schilddrüsen-Antikörper im Vordergrund. Hohe Titer der Thyreoglobulin- und der mikrosomalen Antikörper sind als diagnostisch für eine Autoimmunthyreoiditis anzusehen, sowohl für die Struma lymphomatosa Hashimoto als auch für die atrophische Verlaufsform. Hohe Titer von Antikörpern gegen Thyreoglobulin und niedrige Titer gegen das Mikrosomen-Antigen werden als typisch für die fibröse Verlaufsform der Struma lymphomatosa Hashimoto angesehen, während bei der häufigeren hyperzellulären Variante die mikrosomalen Antikörper überwiegen. Niedrige Antikörpertiter schließen jedoch eine Autoimmunthyreoiditis nicht aus. Aus diesem Grunde sollte eine Szintigraphie angefertigt und im Bereich der ungleichmäßigen, fleckig aufgelockerten Speicherung eine Feinnadelpunktion vorgenommen werden. Es findet sich im allgemeinen ein dichter Verband von gut ausdifferenzierten Lymphozyten mit eingestreuten Plasmazellen. Die Feinnadelpunktion kann auch zur Differentialdiagnose gegenüber dem Schilddrüsenmalignom von Bedeutung sein. Papilläre Karzinome sind häufig von fokalen und diffusen lymphozytären Infiltraten innerhalb und außerhalb des Tumors begleitet. Eine Thyreoiditis in einem Schilddrüsenlappen schließt ein Karzinom im anderen nicht aus.

Folgendes Stufenprogramm wird für die Diagnostik empfohlen:

- Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung;
- Stufe 2 Abklärung der Schilddrüsenfunktion, je nach Symptomatik nach den entsprechenden Stufenprogrammen;

- Stufe 3 Bestimmung der Thyreoglobulin- und mikrosomalen Antikörper;
 Stufe 4 Szintigraphie der Schilddrüse;
 Stufe 5 Feinnadelpunktion der Schilddrüse.

Verlaufsuntersuchungen bei chronischer Thyreoiditis:

Bestimmung von Thyroxin im Serum unter Behandlung mit Schilddrüsenhormonen.

2.5. Diagnose der subakuten (und akuten) Thyreoiditis

Die akute pyogene Thyreoiditis ist eine extreme Seltenheit. Die Ätiologie der subakuten Thyreoiditis ist noch nicht geklärt, obwohl vieles dafür spricht, daß es sich um eine Virusinfektion handelt. Die Bestimmung der Schilddrüsenhormone kann bei beiden Formen der Thyreoiditis je nach Stadium der Erkrankung eine euthyreote, hyperthyreote oder auch hypothyreote Stoffwechsellaage ergeben. Das Szintigramm der Schilddrüse zeigt eine stark herabgesetzte Radionuklidspeicherung. Die Feinnadelpunktion zeigt bei der subakuten Thyreoiditis ein typisches zytologisches Bild mit Riesenzellen. Schilddrüsen-Antikörper finden sich nur in geringer Titerhöhe.

Folgendes diagnostische Programm wird empfohlen:

- Stufe 1 Anamnese und körperliche Untersuchung, Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit;
 Stufe 2 Abklärung der Schilddrüsenfunktion je nach Symptomatik nach den entsprechenden Stufenprogrammen;
 Stufe 3 Szintigramm der Schilddrüse;
 Stufe 4 Feinnadelpunktion der Schilddrüse. Diese kann auch zur Differentialdiagnose gegenüber dem Schilddrüsenmalignom indiziert sein.

Die Bestimmung von Thyreoglobulin- und mikrosomalen Antikörpern ist nur im Sinne einer Ausschlussdiagnose bzw. Differentialdiagnose erforderlich.

Verlaufsuntersuchungen bei subakuter (und akuter) Thyreoiditis:

Bestimmung von Thyroxin im Serum unter antiphlogistischer, gegebenenfalls auch Kortikoid-Behandlung und Therapie mit Schilddrüsenhormonen.

2.6. Diagnose der Struma maligna

Unter der Sammelbezeichnung Struma maligna werden alle bösartigen Neubildungen der Schilddrüse zusammengefaßt: Karzinome, Sarkome und Metastasen extrathyreoidaler Tumoren. Die differenzierten Karzinome,

das heißt die papillären und follikulären Tumoren, die hinsichtlich ihres histologischen Aufbaus und der Funktion große Ähnlichkeit mit normalem Schilddrüsenparenchym besitzen, entstehen im allgemeinen allmählich und asymptomatisch. Die malignen Solitärknoten der Schilddrüse werden oft nur zufällig vom Patienten oder untersuchenden Arzt anlässlich einer eingehenden internistischen Untersuchung entdeckt. Bei den anaplastischen Karzinomen handelt es sich um stark entdifferenzierte Tumoren ohne erkennbare Organstrukturen mit meist hoher Aggressivität und schnellem Fortschreiten. Das höhere Lebensalter ist im Gegensatz zu den organoiden differenzierten Karzinomen bevorzugt betroffen.

Die C-Zell-Karzinome, auch medulläre Karzinome genannt, nehmen ihren Ausgang nicht von den Thyreozyten, sondern von den Kalzitinin-produzierenden parafollikulären Zellen. Sie können mit oder ohne hormonale Aktivität einhergehen. Ihre Ausbreitung erfolgt zunächst in regionale, zervikale und mediastinale Lymphknoten, danach auch hämatogen in die Körperperipherie.

Sarkome und metastatische Fremdtumoren sind selten. Ihre Progredienz ist im allgemeinen rasch.

Malignomverdächtig ist ein schnelles Wachstum von Strumen und solitären Schilddrüsenknoten, bei Jugendlichen das plötzliche Auftreten eines Knotens in einer in jungen Jahren im allgemeinen diffus-hyperplastischen Schilddrüse. Der solitäre, schmerzlose Schilddrüsenknoten, der innerhalb kurzer Zeit an Größe zugenommen hat, ist häufig maligne entartet.

Neben Anamnese und Klinik ist der szintigraphisch „kalte“ Knoten ein wichtiges Hinweiszeichen für die Möglichkeit einer Malignität. Bei Patienten, bei denen nicht schon allein aufgrund klinischer Überlegungen eine Operationsindikation gestellt wird, hat die Feinnadelbiopsie kalter Schilddrüsenknoten große Bedeutung, da hierdurch ein maligner Prozeß ausgeschlossen oder aber eventuell entdeckt werden kann, der ohne Punktion übersehen worden wäre.

Folgendes diagnostische Programm wird empfohlen:

- Stufe 1. Anamnese und körperliche Untersuchung;
 Stufe 2 Schilddrüsen-szintigramm, bei dringendem Verdacht oder älteren Patienten bevorzugt mit ^{131}J , auch zum Nachweis ^{131}J -speichernder extrathyreoidaler Metastasen;
 Stufe 3 Feinnadelpunktion;
 Stufe 4 Operation mit histologischer Schnellschnittuntersuchung, bei Bestätigung totale Thyreoidektomie mit histologischer Untersuchung und Korrektur der TNM-Klassifikation.

Verlaufsuntersuchungen bei Struma maligna:

Die dauerhafte Nachbetreuung aller Kranken mit bösartigem Schilddrüsentumor sollte am besten in einer speziellen interdisziplinären Zusammenarbeit von Internisten, Endokrinologen, Nuklearmedizinern, Strahlentherapeuten und Chirurgen erfolgen. Bei onkologischen Kontrolluntersuchungen sollten ^{131}J -Szintigramme nach dreiwöchigem Umsetzen einer Substitutionstherapie mit L-Thyroxin auf eine Substitutionstherapie mit L-Trijodthyronin und zehntägigem Absetzen der L-Trijodthyronin-Therapie (zur endogenen TSH-Stimulation) und immer unter Ausnutzung therapeutischer ^{131}J -Gaben erfolgen. Die Kontrolle der Behandlung mit Schilddrüsenhormon sollte durch Bestimmung des Thyroxin und auch des Trijodthyroninspiegels sowie des TRH-Testes, erfolgen. Bei C-Zell-Karzinomen (medulläres Schilddrüsenkarzinom) sollte zur Verlaufsbeurteilung auch eine Kalzitinin-Bestimmung durchgeführt werden.

Schlußbemerkung

Die hier zusammengefaßten Richtlinien der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie berücksichtigen vor allem praktisch-diagnostische Belange. Sie sollen ein Grundgerüst für die Präzisierung der Indikation für die verschiedenen diagnostischen Verfahren entsprechend dem Verhältnis von Aussagemöglichkeit einerseits, Aufwand und auch Risiko andererseits darstellen. Hierbei waren sowohl methodische Fortschritte und neue wissenschaftliche Erkenntnisse als auch wirtschaftliche Gesichtspunkte sowie vorhandene Möglichkeiten zu berücksichtigen.

- PFANNENSTIEL, P.: Indikationen von nuklearmedizinischen in-vitro- und in-vivo-Untersuchungsmethoden bei Schilddrüsenerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 921–922 (1978).
- PFANNENSTIEL, P.: Schilddrüsendiagnostik ohne Jod-131. Therapiewoche 28, 6526–6531 (1978).
- PFANNENSTIEL, P.: Stufenprogramm nuklearmedizinischer Schilddrüsendiagnostik. Deutsches Ärzteblatt 33, 1853–1858 (1978).
- PFANNENSTIEL, P., PANITZ, N.: Untersuchung der Schilddrüsenfunktion. In: Labor und Diagnose, L. Thomas (Hrsg.). Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg, 1978.
- PFANNENSTIEL, P.: Rationelle nuklearmedizinische Schilddrüsendiagnostik. Ärztliche Praxis 10, 349–352 (1979) und 11, 47 (1979).
- PFANNENSTIEL, P., BÖRNER, W., DROESE, M., EMRICH, D., ERHARDT, F., HACKENBERG, K., HEINZE, H. G., HERRMANN, J., HESCH, R. D., HORN, K., HORSTER, F. A., JOSEPH, K., KLEIN, E., KRÜSKEMPER, H. L., VON ZUR MÜHLEN, A., OBERHAUSEN, E., REINWEIN, D., RUDORFF, K. H., SCHATZ, H., SCHLEUSENER, H., SCRIBA, P. C., WENZEL, K. W.: Methoden und ihr stufenweiser Einsatz bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen; Empfehlungen der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. Intern. Welt 2 (3), 99–106 (1979); Der Nuklearmediziner 2, 52–64 (1979); Endokrinologie-Informationen 3 (2), 38–50 (1979); Der Internist (Mitt. des Berufsverbandes Deutscher Internisten) 20, 6, 21–28 (1979).
- SCHATZ, H.: Methoden und Wertigkeit der Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern. Der Nuklearmediziner 2, 40–51 (1979).
- STAUB, J. J.: Der TRH-Test: Seine Bedeutung für die Praxis. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 662, 33–36 (1977).
- VOSBERG, H.: In-vitro-Meßwerte zur Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Therapiewoche 27, 4636–4648 (1977).
- WENZEL, K. W.: Überlegenheit des TRH-Tests als rationelle und rationale Schilddrüsendiagnostik. Der Nuklearmediziner 2, 37–39 (1979).
- WOHLBERG, H.: Stellenwert der Feinnadelbiopsie in der Schilddrüsendiagnostik. Therapiewoche 27, 4669–4678 (1977).

Anschrift des Verfassers:

Peter Pfannenstiel
Deutsche Klinik für Diagnostik
Fachbereich Nuklearmedizin
Aukammallee 33
D-6200 Wiesbaden



Schrifttum:

- BÖRNER, W., REINERS, CH.: Umfang und Stellenwert der nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik mit radioaktiven Jodisotopen. Der Nuklearmediziner 2, 68–77 (1979).
- EMRICH, D.: In-vitro-Verfahren in der Schilddrüsendiagnostik. Therapiewoche 28, 5053–5060 (1978).
- HERRMANN, J.: Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenentzündung. Therapiewoche 27, 4724 (1978).
- HERRMANN, J.: Diagnostische Bedeutung der freien Schilddrüsenhormone im Serum. Intern. Welt 2, (4), 136–144 (1979).
- HORN, K., KUBICZEK, TH., PICKARDT, C. R., SCRIBA, P. C.: Thyroxinbindendes Globulin (TBG): Präparation, radioimmunologische Bestimmung und klinisch-diagnostische Bedeutung. Klin. Wschr. 55, 881–894 (1977).
- HORN, K., PICKARDT, C. R., SCRIBA, P. C.: Notwendigkeit der Durchführung von sog. Schilddrüsenhormonbindungstesten, Vorteile der TBG-Bestimmung. Der Nuklearmediziner 2, 17–23 (1979).
- PFANNENSTIEL, P.: Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse. Med. Welt 2, (N.F.), 2119–2125 (1976).
- PFANNENSTIEL, P.: Nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen. Klinikarzt 5, 9, 727–734 (1976).
- PFANNENSTIEL, P.: Kritische Bewertung der Schilddrüsen-szintigraphie. Med. Klin. 72, (Nr. 1), 1–7 (1977).
- PFANNENSTIEL, P.: Die heutige Stellung des Radiojod-Zweiphasentests. Dtsch. med. Wschr. 102, 1001–1002 (1977).
- PFANNENSTIEL, P.: Der kalte Knoten der Schilddrüse. Dtsch. med. Wschr. 102, 1323–1324 (1977).
- PFANNENSTIEL, P.: Radiojodtest für die Schilddrüse unerlässlich? Ärztliche Praxis 64, 2757 (1977).

Induktion spezifischer Tumor-Immunität mit anti-Tumor Immun RNA

Teil II: Therapeutische Konsequenzen

D. Fritze

Medizinische Universitätsklinik Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Schettler)

Y. H. Pilch

Department of Surgical Oncology, University of California, Medical Center, San Diego, USA (Direktor: Prof. Y. H. Pilch, M.D., F.A.C.S.)

D. H. Kern

Veterans Administration Hospital and Department of Tumorimmunology, University of California, Los Angeles, USA

Zusammenfassung:

An geeigneten Tumormodellen ließen sich mit I-RNA immuntherapeutische Effekte beim Tier zeigen. Die bisher vorliegenden immuntherapeutischen Versuche beim Menschen haben Phase I-Charakter. Tumorpatienten scheinen eine länger dauernde Behandlung mit xenogener I-RNA relativ gut zu tolerieren.

Schlüsselwörter:

Immun RNA — Tumorspezifität — zellulär/humorale Immunität — Immuntherapie.

Summary:

In selected tumor models treatment of animals with I-RNA has shown therapeutic benefit. In patients, so far only phase I studies have been conducted utilizing I-RNA. Patients with tumors tolerated the treatment with xenogeneic I-RNA quite well.

Key words:

Immune RNA — Tumor specificity — Cellular/humoral-immunity — Immunotherapy.

Im Teil I dieser Arbeit waren die experimentellen Grundlagen für die Induktion spezifischer Tumor-Immunität mit anti-Tumor Immun RNA beschrieben worden. Anhand eigener Untersuchungen und Befunden aus der Weltliteratur war dargestellt worden, daß mittels ribonukleinsäurereicher Lymphozytenextrakte spezifische Tumor-Immunität zumindest experimentell induzierbar ist. Ribonukleinsäurereiche Extrakte aus den lymphoiden Organen spezifisch immunisierter Tiere übertrugen zelluläre und zum Teil auch humorale Tumor-Immunität auf vorher nicht sensibilisierte Empfänger. Die enzyma-

tische Einwirkung von Ribonuklease, nicht aber die von Desoxyribonuklease oder Pronase verhinderte den Transfer von Immunität. Syngene und xenogene anti-Tumor I-RNAs übertrugen auf unbehandelte Tiere die Fähigkeit zur Tumortransplantations-Resistenz. In vitro steigerte I-RNA die zelluläre Zytotoxizität gegen bestimmte Tumorzellen oder induzierte zelluläre Immunreaktionen wie die Blastentransformation und die Migrations-Inhibition in Gegenwart löslicher Tumoran-tigene. Betraf die Schilderung etwa der Induktion spezifischer Tumortransplantations-Resistenz durch

I-RNA den Bereich der Immunprophylaxe, so sind im vorliegenden Teil II dieser Arbeit Modelle und erste experimentelle Ergebnisse einer Immuntherapie mit anti-Tumor Immun RNA dargestellt.

I. Immuntherapie im Tierexperiment

Bisher wurden wenige tierexperimentelle Ergebnisse einer echten Immuntherapie mit I-RNA publiziert. Meistens handelte es sich bei den durch I-RNA induzierten Tumorabwehrreaktionen im strengen Sinne nicht um Immuntherapie, sondern um Immunprophylaxe. Der Unterschied liegt im wesentlichen darin, daß eine Immuntherapie die Vernichtung von bereits nachweisbarem Tumor zum Ziel haben muß, während die Immunprophylaxe lediglich der Tumorentstehung oder Ausbreitung entgegen zu wirken hat. Daß so wenig echte immuntherapeutische Versuche mit I-RNA unternommen wurden, mag unter anderem daran liegen, daß bis heute nur wenige geeignete Tumormodelle für jede Form von Immuntherapie existieren. Das so häufige Versagen einer immunologischen Krebsbehandlung beim Menschen ist von Prof. P. Alexander auf falsche und inadäquate Versuchsbedingungen bei der Erprobung der Immuntherapie im Tierexperiment zurückgeführt worden (56), und erst in letzter Zeit wurden den Verhältnissen beim Menschen eher entsprechende Tumormodelle entwickelt.

1. Metastasierendes Mamma-Karzinom der Ratte

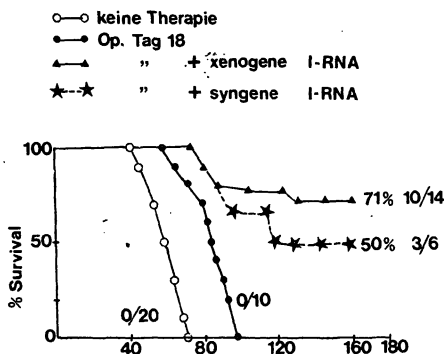
Abb. 1 zeigt, daß eine Behandlung mit syngener bzw. xenogener anti-Tumor I-RNA erfolgreich sein kann (57). Bei dem Tumorsystem handelte es sich um ein spontan metastasierendes Mamma-Karzinom der Ratte. Die Kombination von totaler Tumoresektion und adjuvanter Behandlung mit xenogener bzw. syngener Immun RNA prä- und postoperativ verringerte die Häufigkeit der pulmonalen Metastasierung und verlängerte die Überlebenszeit der Ratten signifikant. Während alle Tiere in der Gruppe ohne Therapie innerhalb von 70 Tagen sowie in der allein operativ behandelten Gruppe innerhalb von 96 Tagen verstarben, überlebten insgesamt 71% der adjuvant, mit einer xenogenen Immun RNA insgesamt 10mal innerhalb von 3 Wochen behandelten Tiere tumorfrei einen Beobachtungszeitraum von 180 Tagen. In diesen Experimenten stammte die xenogene Immun RNA aus den Lymphknoten und der Milz von Meerschweinchen, die zuvor mit dem Mamma-Karzinomgewebe immunisiert worden waren. Prä- und postoperativ wurde die I-RNA den Ratten in einem Puffer appliziert, der 10 mg/ml Natriumdextran-sulfat (MG 500000) zur Inhibition der Gewebs-Ribonukleasen enthielt.

2. Hepatommodell bei Meerschweinchen

Schlager und Mitarbeiter berichteten über erfolgreiche immuntherapeutische Versuche mit syngener und

Abb. 1:

Adjuvante Immuntherapie eines metastasierenden Mamma Adeno-CA der Ratte



xenogener I-RNA an einem Hepatommodell bei Meerschweinchen (58). Während die Meerschweinchen in den verschiedenen Kontrollgruppen im Mittel nach bis zu 100 Tagen sämtlich verstarben, überlebten alle Tiere, die 5 Tage nach der Tumorzellinokkulation mit einer Kombination von spezifischer I-RNA, löslichem Tumorentantigen und Makrophagen neben das Tumortransplantat subkutan injiziert wurden. Das Überleben aller so behandelten Tiere zeigte an, daß die Behandlung mit I-RNA außer dem Lokal- einen Systemeffekt haben mußte, weil die Therapie zu einem Zeitpunkt verabreicht wurde, als sich mit Sicherheit bereits Lymphknotenmetastasen gebildet hatten. Durch die Behandlung mit I-RNA induzierte Systemeffekte lassen sich auch aus einem weiteren, sehr eleganten Experiment von Schlager und Dray (59) ableiten. Hepatomzellen wurden den Meerschweinchen links- und rechtsseitig intradermal injiziert, und 5 Tage später wurde auf lediglich einer von beiden Seiten die oben bereits genannte Kombination von anti-Hepatom I-RNA, löslichem Tumorextrakt und peritonealen Zellen verabreicht. Gegenüber nicht bzw. anders behandelten Kontrolltieren überlebten alle Meerschweinchen in dieser Behandlungsgruppe, wobei der Therapieerfolg an der kompletten und offensichtlich spezifischen Regression der Tumortransplantate sowohl auf der behandelten als auch auf der unbehandelten Seite beobachtet werden konnte. Das Ausbleiben der Tumorentstehung auf der unbehandelten Seite wies auf einen Systemeffekt der Immuntherapie hin.

3. Benzpyren-induziertes Fibrosarkom der Maus

Wie wichtig die Etablierung geeigneter und den Verhältnissen beim Menschen vergleichbarer Tumormo-

delle ist, ergibt sich aus den Experimenten von Deckers und Mitarbeitern (60).

Diese Autoren experimentierten mit einem Benzpyren-induzierten Fibrosarkom der C3H-Maus. Transplantierte Zellen dieses Tumors führten innerhalb von 4 Wochen zu einer Tumorzinzidenz von 60–80%. Zwar ließ sich durch die Behandlung mit spezifischer I-RNA die Tumorzinzidenz in den ersten 4 Wochen deutlich reduzieren, der Nachweis palpabler Tumoren wurde jedoch nur verzögert, denn nach 5–6 Wochen fanden sich in der Behandlungsgruppe genau soviele Tumoren wie in den nicht behandelten Kontrollgruppen. Bei schnell wachsenden Tumoren, wie diesem karzinogen-induzierten Maussarkom, kann eine Behandlung mit I-RNA offensichtlich wenig wirksam sein.

4. B-16 Melanom der Maus

Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse von der Arbeitsgruppe um J. A. Mannick zeigen, daß eine adjuvante Immuntherapie mit I-RNA besonders wirksam sein kann. Diese Autoren inkubierten (wie schon 1963 beim Nachweis des Transfers immunologischer Transplantatabstoßung durch I-RNA) die syngenischen Milzzellen eines Mausinzuchtstammes mit xenogener anti-Tumor I-RNA in vitro und injizierten die so behandelten Milzzellen innerhalb von 10 Tagen 5mal intraperitoneal. Während 80–100% der lediglich operativ behandelten Mäuse nach 4–6 Wochen Lungenmetastasen bekamen und innerhalb von 100 Tagen verstarben, überlebten 42% der immuntherapierten und operierten Tiere diesen Zeitraum tumorfrei (Abb. 2). Die Immuntherapie war lediglich für den behandelten Tumor spezifisch, weil Tiere, die mit einer xenogenen Immun RNA gegen einen antigen verschiedenen Tumor behandelt wurden, sämtlich im Beobachtungszeitraum verstarben. Eine Vorbehandlung der aktiven Immun RNA mit Ribonuklease zerstörte deren Aktivität und damit den Therapieerfolg. Zwischen der 2. und 5. Woche nach Behandlungsbeginn, also zu einem Zeitpunkt als unbehandelte Kontrolltiere bereits an progressiver Lungenmetastasierung verstarben, ließ sich in vitro bei den erfolgreich immuntherapierten Mäusen ein signifikanter und tumorspezifischer Anstieg der zellulären Zytotoxizität nachweisen (61). Die Ergebnisse dieses Immuntherapieprotokolls ließen die Autoren vermuten, daß manche Patienten von einer adjuvanten Immuntherapie nach Resektion ihrer malignen Tumoren profitieren könnten (62).

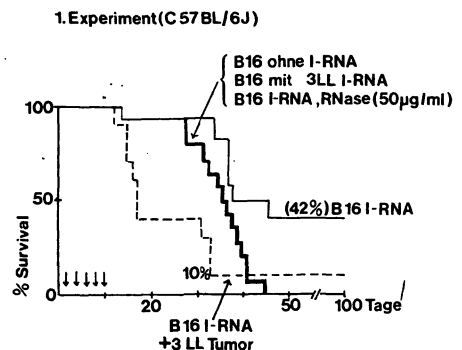
II. Experimentelle Versuche und Ansätze für eine Krebs-Immuntherapie

Über immuntherapeutische Versuche mit I-RNA wurde mehrfach von verschiedenen Arbeitsgruppen berichtet (57, 46). Prinzipiell wurden Schafe mit den Tumorzellen eines Patienten immunisiert und aus den lymphoiden Organen der Tiere anti-Tumor I-RNAs extrahiert und in

mehreren Schritten relativ rein dargestellt. Die Patienten wurden dann einmal wöchentlich intradermal mit Dosen von 1–40 mg behandelt. Bei 12 von 21 Patienten stieg die zelluläre Zytotoxizität gegen Target-Zellen des gleichen Tumors und in einigen Fällen auch desselben Tumors in vitro an. Diese Befunde wiesen darauf hin, daß Injektionen xenogener I-RNA trotz der Wirkungen endogener Ribonukleasen offenbar tumorimmunologische Aktivität in vivo entfalten, die in einem Teil der Fälle zu einem Anstieg der zellulären Zytotoxizität führen. Ein solcher Anstieg der zellulären Zytotoxizität fand sich auch, als die in vitro mit I-RNA vorbehandelten Leukozyten demselben Spender retransfundiert wurden (70).

Abb. 2:

Adjuvante Immuntherapie des B16 Melanoms der C 57BL/6J Maus mit xenogener anti-B 16 I-RNA. Die dick ausgezogene Linie symbolisiert die Absterberate von Mäusen in folgenden Kontrollgruppen: B 16 ohne I-RNA = nur mit Tumorzellen und ohne I-RNA behandelt; B 16 mit 3 LL I-RNA = mit B16 Tumorzellen inokuliert, aber mit xenogener I-RNA gegen Lewis-Lungenkarzinom behandelt; B16 I-RNA, RNase = Mäuse in dieser Kontrollgruppe wurden mit B16 I-RNA behandelt, die zuvor durch Inkubation mit Ribonuklease inaktiviert worden war. Die dünn ausgezogene Linie zeigt die Absterberate von Mäusen, die mit aktiver anti-B16 I-RNA behandelt wurden, aber mit Lewis-Lungenkarzinom inokuliert worden waren [modifiziert nach Wang et al. (62)]



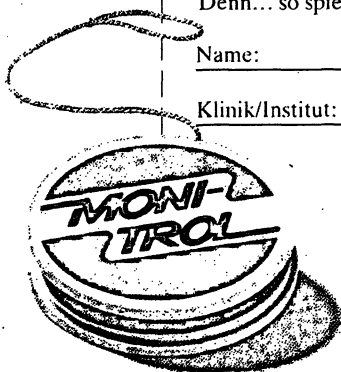
Qua|dr|en-
 ar: Zeit von
 ien [...i'n]
 th.: eine Zahl
 iz erheben)
 is von einem
 . Triumphwa-
 aus gelenkte
 seine Darstel-
) w; -, ...gen
 . [kwadrilj', sel-
 rr.: kadri:] (ein
 vierte Potenz ei-
 a|dr|nom lat.;
 me aus vi-

-este († R 292); zu etwas - (geeig-
 net); ein -er Arbeiter; -es Verge-
 hen (Rechtsspr.: Vergehen unter
 erschwerenden Umständen); ei-
 ne-e (bestimmte) Mehrheit; Qua-
 li|fi|zie|rung (selten für: Qualifi-
 kation); Qua|li|tät (Beschaffen-
 heit, Güte, Wert); erste, zweite,
 mittlere-; qua|li|ta|tiv (dem Wert,
 der Beschaffenheit nach); Qua|li-
 täts-ar|beit (Wertarbeit), ...be-
 zeich|nung, ...ein|bu|ße, ...funk|ti-
 on (Funktion des Handels,
 eine Ware zu verbessern)
 sel

Qualitätskontrollen setzen Qualitäts- systeme voraus. Monitrol ist das absolut sichere Kontroll-System.

**Monitrol ist für die
 Präzision und Richtig-
 keit Ihrer Analysenergeb-
 nisse verantwortlich.**

Weil Monitrol
 diese Werte auf ihre
 Genauigkeit und Repro-
 duzierbarkeit kon-
 trolliert, müssen Sie vor-
 aussetzen, daß Sie
 sich auf diese Kon-
 trolle verlassen kön-
 nen. Tagtäglich.
 Was überzeugt
 mehr, als 15 Jahre
 Praxis. Weltweit.



Je früher um so besser!

Schicken Sie uns diesen Coupon... und wir schicken
 Ihnen das lustige Monitrol-Jojo-Spiel.
 Denn... so spielend-einfach ist mit Monitrol zu arbeiten.

Name: _____

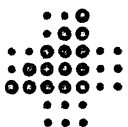
Klinik/Institut: _____

Funktion: _____

Straße: _____

PLZ + Ort: _____

003/2



AHS/Deutschland GmbH
 Bereich Merz+Dade

Lerchenstraße 5
 8000 München 50

Telefon 089/3515073
 Telex 5-29 438 ahs d

Was macht Lungensputtfarbstoff-Spezialist N. H. H. H. H. in der Medizin? Und was will LRE?

Die Lunge ist ein
Organ, das die
Luft in den Körper
führt und die
Abfälle aus dem
Blut entfernt.

Zurzeit ist die Lunge
ein Organ, das die
Luft in den Körper
führt und die
Abfälle aus dem
Blut entfernt.

Die Lunge ist ein
Organ, das die
Luft in den Körper
führt und die
Abfälle aus dem
Blut entfernt.



LRE wird der neue Elektrophorese-Spezialist Nr. 1: Er bietet Ihnen alles aus einem Haus, was Sie für Ihre Elektrophorese brauchen. Und gibt auf der Medica einen Einstand.

Sagen Sie uns, wie Sie arbeiten und wir sagen Ihnen, wenn Sie nicht optimal arbeiten.

Sie müssen auf dieser Medica weder von Stand zu Stand hetzen, noch Kataloge wälzen, um alles zu finden, was Sie für Ihre Elektrophorese brauchen: LRE ist der erste und einzige Spezialist, der Ihnen alles aus einem Haus bietet. Plus individuelle Beratung – für die gesamte Elektrophorese.

werden, um z. B. manuell erarbeitete Pherogramme auszuwerten.

**Gelman Reagenzien und Lösungen:
Absolut ungiftig.**

Die Folien lösen sich auch bei längerem Liegen in der Klärlösung nicht auf.

**Gelman Folien:
Transparenter, schneller, qualitativer.**

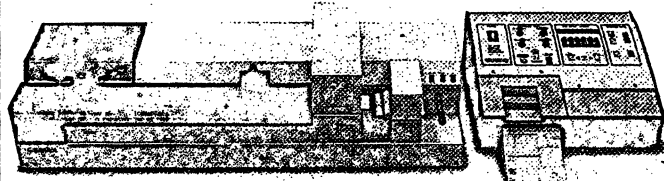
Genaue Ergebnisse durch scharfe Trennungen und völlige Transparenz nach der

**Auch das noch:
Verbrauchsmaterialien wie Objektträger, Pinzetten, Färbebehälter etc., Kammern, Applikatoren, Brücken, Netzgeräte, Trockenöfen ...**

ab sofort bekommen Sie alles aus einem Haus. Von uns. Exakt aufeinander abgestimmt. Aber aufgrund der hervorragenden Qualitäten auch mit anderen Geräten/Substanzen kombinierbar.

**Wir geben unseren
Einstand: Stand 2025, Halle 2.**

Wir freuen uns, Sie kennenzulernen. Bei einem guten Glas Champagner, bei einem interessanten Gespräch von Spezialist zu Spezialist. Bis bald!

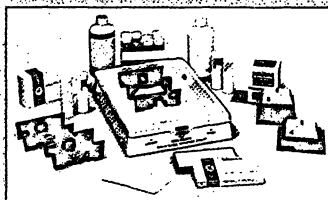


**Gelman Autophor 128:
Die vollautomatische Weltneuheit.**

Mit einem Preis-Leistungs-Verhältnis, das keinen Vergleich kennt. In der Praxis getestet und im Einsatz bereits bewährt. Bearbeitet vollautomatisch 64 oder 128 Proben. Testzeit: bei 128 Proben 2,5 Std. Er arbeitet mit herkömmlichen Reagenzien und mit ungiftigen Klärlösungen. Und schenkt der MTA Zeit – für wichtigere und anspruchsvollere Arbeiten. Der Gelman Autophor 128 arbeitet mit:

**Gelman Densitometer
ACD-18: Die perfekte Ergänzung.**

Er steuert die vollautomatische Elektrophorese, wertet und druckt aus. Und kann auch getrennt benutzt



Verarbeitung. **Aufziehen auf Objektträger ist nicht notwendig.** Unsere Folien passen auch in Beckman- und Boskamp (IL)-Kammern.

**Gelman Testkits:
Bestkits?**

Prüfen Sie selbst. Für Isoenzyme der Alkalischen Phosphatase, CPK und LDH. Außerdem für Hämoglobin und Lipoproteine. Mit den dazugehörigen Kontrollen.

LRE

**Der Spezialist
der Spezialisten
LRE Medizintechnik**



Zu Ihrer Information:

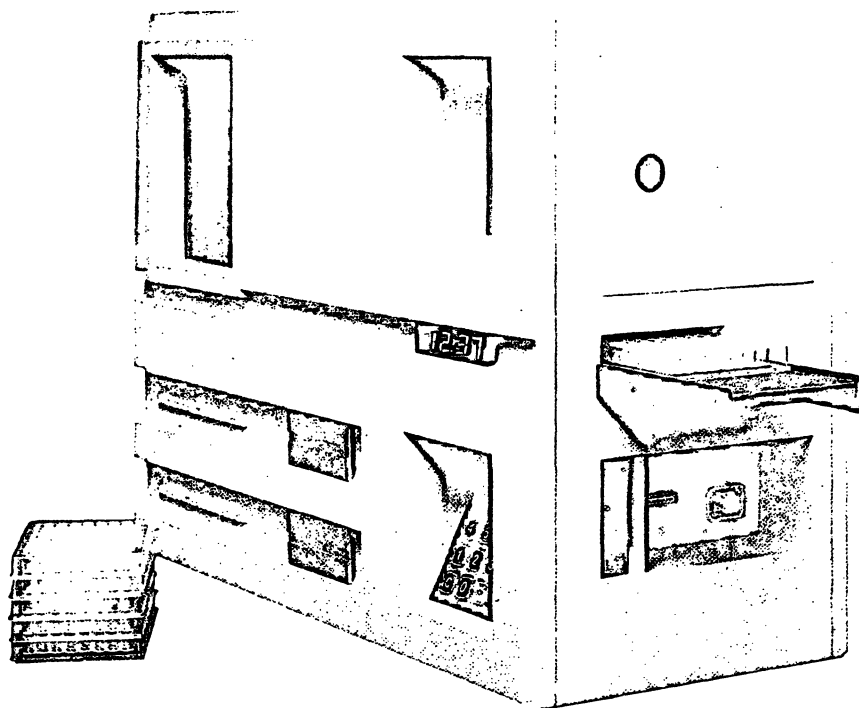
Wir erwarten sofort kostenlos und unverbindlich

- ☐ Ihren Katalog
- ☐ einen Anruf
- ☐ ein persönliches Gespräch
(Bitte Zutreffendes ankreuzen)

Anschrift _____

LRE Medizintechnik, Abt. LM, Postfach 37 02 66
8000 München 37. Tel. (089) 52 60 41.
Telex 05-22 190

**96 Elisa-Laborproben vollautomatisch in nur 1 Minute gemessen.
Die Ergebnisse: fehlerfrei, exakt und ohne Umrechnung
direkt bewertbar.
Der Analyzer SLT 210 von S.E.I.**



Elisa setzt sich durch:

Immer mehr serologische Untersuchungen erfolgen nach der Elisa-Methode. Gefahrlose Probenaufbereitung, objektive Meßergebnisse und hohe Genauigkeit sind nur einige Vorteile des Elisa.

S.E.I. hat Elisa voll-automatisiert:

Der S.E.I. Analyzer SLT 210 ist das neue Elisa-Photometer: vollautomatisch und mikroprozessor-gesteuert. Messung, Prüfung, Kontrolle, Ergebnisberechnung und Ausdruck direkt bewertbarer Daten einschließlich Wahrscheinlichkeitsprüfung sind in einem Gerät vereint. 7 Auswertmöglichkeiten bilden das Standardprogramm.

S.E.I. hat Elisa jetzt noch einfacher und genauer gemacht.

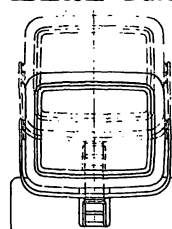
Alle problematischen Punkte der Elisa-Messung werden durch integrierte, spezielle Prüfmethode im S.E.I. Analyzer SLT 210 überwacht und beim Ergebnisausdruck gekennzeichnet. Blank-Reihenmessungen werden dadurch erspart. Einfache Gerätebeschickung, problemloser Filterwechsel, Digitalanzeige und klarer, direkter bewertbarer Ausdruck sind weitere Vorteile des S.E.I. Analyzer SLT 210.

Hardware und Software aus einer Hand.

Das garantiert rasches, einfaches Service, geringe Kosten, hohe Flexibilität für die Gestaltung individueller Spezialprogramme und Optionen.

Außerdem präsentiert S.E.I. jetzt neu:

Julia das mobile Datenterminal



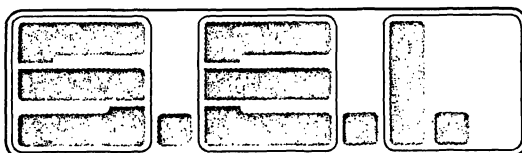
Kipp-, dreh- und schwenkbarer Bildschirm auf vielfältigem, höhenverstellbarem Stativsystem. Getrennte Steuerelektronik und Bedienungstastatur. Auch ohne Stellfläche voll einsetzbar.



Das ideale Datenterminal für Labor, Klinik und Krankenhaus

**Beratung
Verkauf
Service**

**Wir stellen aus:
MEDICA, Düsseldorf,
Halle 1, Stand 1084**



**Elektronik
im Dienst
der Medizin**

SALZBURGER ELEKTRONIK INDUSTRIE GES.M.B.H.
A-5082 Grödig/Salzburg, Tel. 0 62 46/21 25 DW, Telex 06-31002



Das Tumorwachstum dieser Patienten wurde durch die Behandlung mit I-RNA unterschiedlich beeinflusst. Die bisherigen Beobachtungen wurden im Rahmen von Phase I-Studien erhoben und haben deshalb lediglich kasuistische Bedeutung. In jedem Fall ergaben die Beobachtungen dieser Phase I-Studien, daß die Behandlung mit xenogener I-RNA bei keinem von inzwischen etwa 100 behandelten Patienten zu schwerer Toxizität oder anaphylaktischen Reaktionen geführt hatte. In Einzelfällen wurde lediglich über geringe Schwäche, Kopfschmerzen oder ein möglicherweise allergisch bedingtes flüchtiges Exanthem berichtet. Kontrollierten Studien muß vorbehalten bleiben zu klären, ob I-RNAs immuntherapeutische Potenzen zukommen. Vielleicht kann die Behandlung mit I-RNA bei einer Untergruppe von Tumorpatienten, nämlich denen mit „Minimum residual disease“ das tumorfreie Intervall verlängern. Kürzlich publizierte Untersuchungen von Ramming und DeKernion an Hypernephrom-Patienten, die so radikal wie möglich operiert wurden, deuten in diese Richtung. Zu bedenken ist jedoch, daß die mit anti-Tumor I-RNA behandelten Patienten mit einer historischen Kontrollgruppe verglichen wurden (Abb. 3). Auch nach den Erfahrungen dieser Autoren wurde die Behandlung mit xenogener I-RNA (gegen Hypernephromgewebe) von den Patienten sehr gut toleriert. Anaphylaktische Reaktionen infolge Kon-

tamination mit tierischem Fremdeiweiß wurden nie beobachtet (63, 70).

III. Schlußfolgerung

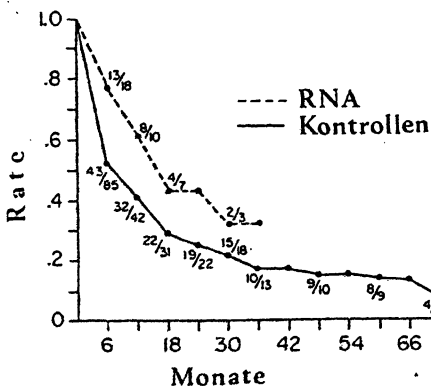
Xenogene I-RNA-haltige Extrakte sind in der Lage, bei Mensch und Tier die Fähigkeit zur tumorspezifischen Immunantwort zu übertragen. Die biologischen und chemischen Eigenschaften dieser Extrakte müssen weiter charakterisiert werden. Andererseits sind gerade in den letzten 3 Jahren Fortschritte bezüglich der Kinetik beim Transfer I-RNA induzierter Immunantworten erzielt worden. So fanden Kern et al. (64) und Wang et al. (65) übereinstimmend, daß anti-Tumor I-RNA am besten 2–3 Wochen nach der Immunisierung mit Tumorgewebe aus den lymphoiden Organen von Meer-schweinchen extrahiert wird. Eine 20–30minütige Inkubation von Lymphozyten mit xenogener anti-Tumor I-RNA in vitro bei 37° C in einer Konzentration von $0,5 - 1 \text{ mg}/5 \times 10^6 \text{ Zellen/ml}$ ist für den Nachweis zellulärer Zytotoxizität optimal. Bei den Effektorzellen, auf die I-RNA immunologische Aktivität überträgt, handelt es sich bei der Lymphozytentransformation (35), der zellulären Zytotoxizität (66, 67), und der Leukozyten-Adhärenz-Inhibition (71) vor allem um T-Lymphozyten. Andererseits ist vorstellbar, daß I-RNA auch auf B-Lymphozyten und Makrophagen unter geeigneten experimentellen Bedingungen immunologische Aktivität transferieren kann. In Übereinstimmung mit den früheren Untersuchungen von Fishman und Adler (1, 2) haben neuere Untersuchungen ergeben, daß Makrophagen anti-Tumor I-RNA synthetisieren, die die Fähigkeit zur zellulären zytotoxischen Reaktion in vitro überträgt (68). Andererseits scheint T-Zellen für die Synthese von I-RNA in heterogenen Zellsuspensionen aus Milz- und Lymphknoten immunisierter Tiere eine Schlüsselrolle zuzukommen (66).

Weitere Tumormodelle, die den Verhältnissen beim Menschen vergleichbare Metastasierung und Neigung zur lokalen Rezidivierung nachahmen, müssen herangezogen werden, um die immuntherapeutischen Potenzen von I-RNA besser kennen zu lernen. Wie in dem Teil II dieser Arbeit dargestellt, lassen die bisherigen echten immuntherapeutischen Versuche mit I-RNA bei adjuvanter Anwendung Behandlungserfolge erkennen.

Die bisher bei Patienten erzielten Behandlungsergebnisse haben kasuistische Bedeutung und lassen keinerlei Schlußfolgerungen bezüglich der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit von I-RNA zu. Bisher wurden unter wiederholter Gabe von xenogener I-RNA bei ausgewählten Tumorpatienten keine allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen beobachtet. Nur prospektive und randomisierte Studien werden klären können, ob eine Behandlung mit I-RNA therapeutisch Nutzen bringt. Gegenwärtig planen einige Arbeitsgruppen solche Studien durchzuführen (62, 69).

Abb. 3:

Kumulative Überlebensrate (Ordinate) von historischen Kontrollpatienten mit metastasierenden Hypernephromen (ausgezogene Kurve) und Hypernephrompatienten, die 1 × wöchentlich mit xenogener Immun RNA (gegen ihr eigenes oder das Hypernephrom eines anderen Patienten) behandelt worden waren (63)



Schrifttum

- 1 - 55 Lab. med. 2 119 127 (1978).
56. ALEXANDER, P.: Back to the drawing board: the need for more realistic model systems for immunotherapy. *Cancer* 40, 467 (1977).
57. PILCH, Y. H., FRITZE, D., RAMMING, K. P., de KERNION, J. B., KERN, D. H.: The mediation of immune responses by immune RNA to animal and human tumor antigens. In: *Immune RNA in Neoplasia* (Mary A. Fink, editor). Academic Press, Inc., New York, S. 149 - 175 (1976).
58. SCHLAGER, S. I., PAQUE, R. E., DRAY, S.: Complete and apparently specific local tumor regression using syngeneic or xenogeneic "tumor immune" RNA extracts. *Cancer Research* 35, 1907 (1975).
59. SCHLAGER, S. I., DRAY, S.: Tumor regression at an untreated site during immunotherapy of an identical tumor. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 72, 3680 (1975).
60. DECKERS, P., WANG, B., MANNICK, J.: Augmentation of the efferent arc of the tumor specific immune response. In: *Immune RNA in Neoplasia* (Mary A. Fink, editor). Academic Press, Inc., New York, S. 201 - 221 (1976).
61. WANG, B. S., STEELE, G. Jr., MANNICK, J. A., FALLON, M., ONIKUL, S. R.: In vivo effects and parallel in vitro cytotoxicity of splenocytes harvested from treated or control C57BL/6J mice after adjuvant immunotherapy of pulmonary metastases using xenogeneic RNA specific to B16 murine melanoma. *Cancer Research* 39, 1702 (1979).
62. WANG, B. S., ONIKUL, S., MANNICK, J. A.: Prevention of death from metastases by immune RNA therapy. *Science* 202, 59 (1978).
63. RAMMING, K. P., de KERNION, J. B.: Immune RNA therapy for renal cell carcinoma: Survival and immunological monitoring. *Annals of Surgery* 186, 459 (1977).
64. KERN, D. H., CHOW, N., PILCH, Y. H.: Kinetics of Synthesis and immunologically active fraction of anti-tumor immune RNA. *Cellular Immunology* 24, 58 (1976).
65. WANG, B. S., DECKERS, P. J., MANNICK, J. A.: Kinetics of the transfer of tumor-specific cytotoxicity with immune RNA. *Clinical Immunology and Immunopathology* 9, 218 (1978).
66. KERN, D. H., CHOW, N., PILCH, Y. H.: Lymphocyte populations participating in cellular antitumor immune responses mediated by immune RNA. *J. Natl. Cancer Inst.* 60, 335 (1978).
67. GREENUP, C. J., VALLERA, D. A., PENNLINE, K. J., KOLODZIEJ, B. J., DODD, M. C.: Anti-tumour cytotoxicity of Poly(A)-containing messenger RNA isolated from tumour-specific immunogenic RNA. *Brit. J. Cancer* 38, 55 (1978).
68. WANG, B. S., ONIKUL, S. R., MANNICK, J. A.: Identification of the principal cell type yielding immune RNA capable of transferring tumor-specific cellular cytotoxicity. *Cellular Immunology* 39, 27 (1978).
69. PILCH, Y. H. (persönliche Mitteilung).
70. STEELE, G. Jr., WANG, B. S., RICHI, J., WILSON, E. R., ERVIN, T., YANKEE, R., FALLON, M., MANNICK, J. A.: In vivo effect and parallel in vitro lymphocyte-mediated tumor cytotoxicity after phase I xenogeneic immune RNA treatment of patients with widespread melanoma or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Research* 40, 2377 (1980).
71. FRITZE, D., NAYAK, S. K., PILCH, Y. H.: Conversion of human lymphocytes to anti-tumor immune reactivity by xenogeneic and allogeneic immune RNA detected by leukocyte adherence inhibition tests. *Cancer, Immunology and Immunotherapy* (in press).

Anschrift des Verfassers:

Priv.-Doz. Dr. med. Dieter Fritze
Medizinische Universitätsklinik Heidelberg
Berghheimer Straße 58
6900 Heidelberg

Buchbesprechungen

Hygiene im Krankenhaus

Herausgegeben von Heinz Kuckei und Dr. med. Johannes Rödger
Umwelt und Medizin Verlagsgesellschaft Frankfurt 1980
ISBN 3-921324-01-3

Es ist heute bekannt, daß ein großer Teil lebensbedrohender Infektionen erst im Krankenhaus auftritt. Dies verdeutlicht, daß das Problem der Krankenhaushygiene unter den Aufgaben für Ärzte und Pflegepersonal heute eine hohe Bedeutung hat. In dem vorliegenden Band sind alle wichtigen Aufgaben der Krankenhaushygiene zusammengefaßt. Es werden nicht nur die Ursachen des Hospitalismus und die Wege der Hospitalinfektion beschrieben, sondern es werden auch alle Maßnahmen zur dessen Bekämpfung übersichtlich dargestellt. Hierzu gehören: der Desinfektionsplan, die Aufgabenverteilung im Personalbereich und die Desinfektionsmaßnahmen. Im Anhang ist die Richtlinie für die Erkennung, Verhütung und Bekämpfung von Krankenhausinfektionen vollständig dargestellt.

Klinische Chemie

Jürgen D. Kruse-Jarres

Band I: *Allgemeine klinische Chemie*; 55 Abbildungen, 20 Tabellen, 190 Seiten

Band II: *Spezielle klinisch-chemische Analytik*, 42 Abb., 17 Tabellen, 288 Seiten

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1979

Band I:

Im allgemeinen Teil der 2 Bände werden die Aufgaben und Merkmale täglicher Routinearbeit eines klinisch-chemischen Labors praxisnah dargestellt. Ausgehend von den Grundbegriffen der Meßtechnik werden die wichtigsten Bestimmungsverfahren, ihre Fehlermöglichkeiten und die Qualitätskontrolle der Meßergebnisse vorgestellt. Dabei wird das Schwergewicht auf die Voraussetzungen solcher Analysen gelegt, deren Verständnis die spezielle Analytik voraussetzt.

Ein besonderes Kapitel ist der Sicherheit am Arbeitsplatz gewidmet. Der Abschnitt „Werdegang eines Befundes“ trägt der stürmischen Entwicklung der Mechanisierung und Automatisierung Rechnung: Hier werden der „Konventionelle Arbeitsfluß“ und die moderne „On-line-Datenerfassung“ bezüglich ihrer internen Labor- und ihrer externen Krankenhausverflechtung transparent gemacht und mit Hilfe prägnanter Ablaufdiagramme einander gegenübergestellt.

Band II:

In logischer und konsequenter Fortführung beschreibt der zweite Band die speziellen Methoden incl. ihrer Auswertung und ihrer Bewertungskriterien. Inhaltlich wird dabei nach Stoffklassen (Enzyme, Proteine, Nucleinsäuren, Kohlenhydrate, Lipide, Hormone) und organspezifisch (Wasser- und Elektrolythaushalt, Säure-Basenhaushalt, Hämsynthese, Nierenfunktion und Urin, Liquor, Transsudate und Exsudate, Leberfunktion, Verdauung) geordnet. Die Methodenbeschreibung folgt dem Schema:

1. Normalbereich
 2. Klinische Bedeutung
 3. Prinzip der Methode
 4. Durchführung der Methode
 5. Mechanisierungsgrad der Methode
 6. Praktikabilität
 7. Spezifität
- und gewinnt so ein hervorragendes Maß an Übersichtlichkeit.

Die beiden Bände sind daher nicht nur „Kochbuch“ für im Labor tätige Assistenten, sondern können in jedem Fall auch durch ihre profunde Wissensvermittlung dem mit Laboratoriumsdiagnostik konfrontierten Arzt empfohlen werden.