

Wissenschaft und Fortbildung

Nachweis und klinische Bedeutung von Immunprozessen bei Schilddrüsenerkrankungen

H. Schatz, J. Teuber, K. Helmke, S. Grebe* und K. Federlin

Abteilung Innere Medizin III des Zentrums für Innere Medizin
und Nuklearmedizinische Abteilung* des Zentrums für Radiologie der Universität Gießen

Zusammenfassung:

Autoimmunphänomene finden sich bei zahlreichen Schilddrüsenerkrankungen. Von besonderer Bedeutung sind Autoimmunprozesse bei der chronischen Thyreoiditis Hashimoto sowie dem Morbus Basedow. Im Unterschied zu den Testen auf zellvermittelte Immunität kommt dem Nachweis einiger humoraler Schilddrüsenantikörper bereits heute klinische Bedeutung zu: Von den 6 schilddrüsen-spezifischen humoralen Antikörpern sind dies die Antikörper gegen Thyreoglobulin und Schilddrüsenmikrosomen, deren Nachweis für die Diagnose der Autoimmunthyreoiditis wichtig ist, weiters die Antikörper gegen die Schilddrüsenhormone T3 und T4, welche die radioimmunologische T3- bzw. T4-Bestimmung stören können. Antikörper gegen den TSH-Rezeptor, zu denen auch der schon lange bekannte Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS) gehört, sind für die Hyperthyreose vom Typ des Morbus Basedow von pathogenetischer Bedeutung. Ihr Nachweis ist jedoch kompliziert und stellt keine Routinemethode dar.

Die heute verfügbaren Nachweisteste humoraler Schilddrüsenantikörper werden beschrieben und deren Auswahl, Einsatz und Wertung aus der Sicht der klinischen Routine besprochen.

Schlüsselwörter:

Schilddrüsenautoantikörper – Thyreoglobulinantikörper – Mikrosomale Antikörper – TSH-Rezeptorantikörper – Long-Acting Thyroid Stimulator – T3- und T4-Antikörper – Chronische Thyreoiditis Hashimoto – Myxödem – Morbus Basedow – Endokrine Ophthalmopathie.

Summary:

Autoimmune phenomena can be found in several thyroid disorders. They are of special significance, however, in chronic (autoimmune) thyroiditis and in Basedow-Graves' disease. In contrast to the tests for cell-mediated autoimmunity, those for humoral thyroid antibodies have already obtained clinical significance: From the 6 thyroid-specific humoral antibodies, the detection of antibodies against thyroglobulin and thyroid microsomes contributes to the diagnosis of autoimmune thyroiditis. Furthermore, antibodies against the thyroid hormones T3 and T4 may disturb the correct estimation of T3 and T4 levels by radioimmunoassay. Antibodies against the TSH receptor (including the Long-Acting Thyroid Stimulator [LATS]) play a pathophysiologic role in Basedow-Graves' disease. Their detection is, however, difficult and cannot be regarded as a routine method.

The available thyroid antibody tests are described, the choice and the indications for the tests as well as the interpretation of their results are discussed.

Key words:

Thyroid autoantibodies – Thyroglobulin antibodies – Microsomal antibodies – TSH-receptor antibodies – Long-Acting thyroid stimulator – T3- and T4- antibodies – Chronic thyroiditis Hashimoto – Myxedema – Basedow-Graves' disease – Endocrine ophthalmopathy.

Komplementfixierende, mikrosomale Schilddrüsenantikörper wurden schon vor sieben Jahrzehnten (32, 37) im Serum von Patienten mit Hyperthyreose nachgewiesen, präzipitierende Thyreoglobulinantikörper erstmals im Jahre 1925 (23). Dennoch fanden Autoimmunvorgänge bei Schilddrüsenerkrankungen erst seit dem Jahre 1956 (42, 54) größere Beachtung.

In erster Linie bei hyper- und atrophischer Autoimmunthyreoiditis und Morbus Basedow, aber auch bei weiteren Schilddrüsenleiden wie der blassen Struma, der Thyreoiditis de Quervain und dem Schilddrüsenkarzinom sowie bei anderen Autoimmunerkrankungen (z. B. perniziöse Anämie), ja sogar bei Gesunden, insbesondere Verwandten von Patienten mit Immunthyreoiditis, lassen sich Autoimmunphänomene gegen Schilddrüsenbestandteile nachweisen. Tab. 1 listet die Schilddrüsenerkrankungen auf, die nach heutiger Auffassung zu den Autoimmunerkrankungen gezählt werden:

Tab. 1:

Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Hyperplastische Form der Autoimmunthyreoiditis (mit diffusum Kropf):

Struma lymphomatosa HASHIMOTO
fibröse Variante

hyperzelluläre oder oxyphile Variante
Juvenile lymphozytäre Thyreoiditis
(mild, nicht oxyphil)

Atrophische Form der Autoimmunthyreoiditis (ohne Kropf):

Schwere Verlaufsform („idiopathisches Myxödem“)

Mild-atrophische Verlaufsform („low reserve thyroid“)

Morbus Basedow (mit multifokaler Thyreoiditis)

Multifokale Thyreoiditis bei anderen Strumaformen einschließlich Karzinom.

Im Vordergrund des Interesses standen von Anfang an die humoralen Antikörper. In letzter Zeit finden auch die zellvermittelten Immunvorgänge zunehmende Beachtung. Für die klinische Diagnostik besitzen z. Zt. jedoch nur Tests auf humorale Antikörper eine Bedeutung, weshalb hier nur die humoralen Schilddrüsenantikörper besprochen werden sollen.

Tab. 2 listet die 6 schilddrüsenspezifischen Antikörper auf, die heute bekannt sind. Alle *Antigene* finden sich auch in der gesunden Schilddrüse, wenn auch z. T. in unterschiedlicher Konzentration zu erkrankten Schilddrüsen.

Die entsprechenden *Antikörper* lassen sich prinzipiell in allen 3 immunoglobulinklassen nachweisen.

Tab. 2:

Schilddrüsenantikörper

- I. Thyreoglobulin-Antikörper
- II. Mikrosomale Antikörper
- III. Antikörper gegen das 2. Antigen des Kolloids (CA 2)
- IV. Antikörper gegen das Zelloberflächen-Antigen
- V. Antikörper gegen den TSH-Rezeptor:
LATS
LATS-Protector
HTS (human thyroid stimulator)
HTACS (human thyroid adenylcyclase stimulator)
- VI. Antikörper gegen die Schilddrüsenhormone T3 und T4

I. Thyreoglobulinantikörper

Antigen ist das Thyreoglobulin. Es enthält fast das gesamte in der Schilddrüse akkumulierte Jod. Thyreoglobulin findet sich nicht nur bei Schilddrüsenerkrankungen, sondern schon normalerweise (mit Spiegeln um 10 bis zu ca. 60 ng/ml) im zirkulierenden Blut.

Nachweisteste der Antikörper:

1. OUCHTERLONY-(Präzipitations-)Test

Lässt man Patientenserum und Antigen (Thyreoglobulin, oder auch grobe Salzextrakte aus Schilddrüsengewebe) in Agar oder Agarose gegeneinander diffundieren, kommt es bei Vorhandensein von Antikörpern nach 24 Std. zu einer opaquen Präzipitationslinie. Bei nicht präzipitierenden Antikörpern tritt eine klare Linie auf. Dieser relativ unempfindliche, jedoch sehr spezifische Test wird heute kaum mehr angewandt.

2. Latex-Agglutination

Bei diesem einfachen, schnellen und billigen Test, der insbesondere für das Screening geeignet ist, agglutinieren Thyreoglobulin-beladene Latex-Partikel (Thyro-Wellcotest, WELLCOME; TA-Test, HYLAND) bei Anwesenheit von Thyreoglobulin-Antikörpern im Patientenserum. Niedrigere Titer werden nicht erfaßt, der Test ist nicht wesentlich empfindlicher als der Präzipitationstest.

3. BOYDEN-Test

mit Thyreoglobulin-beladenen, Tannin-vorbehandelten Erythrozyten, „tanned red cell“ (TRC)-Test (20).

Durchführung mit (kernlosen) Schaferythrozyten (Hersteller FUJIZOKI, Japan, Vertrieb als Thyreoid-Test FD 201 E, MAST DIAGNOSTICA, als Sera Tek thyroglobulin antibody test kit, AMES-MILES) oder mit (kernhaltigen) Truthahnerythrozyten (Thymune-T-Test der Firma WELLCOME). Die Reagenzien umfassen jeweils konservierte, Thyroglobulin-beladene sowie auch normale Erythrozyten, ferner positives und negatives Kontrollserum. Sind Antikörper im Patientenserum vorhanden, so agglutinieren sie die thyroglobulinbeladenen Erythrozyten. Ein Teil der menschlichen Sera enthält heterophile Antikörper, welche auch mit normalen roten Blutkörperchen reagieren, so daß die Notwendigkeit besteht, die Seren mit unbeladenen Kontrollerythrozyten zu absorbieren. Heterophile Antikörper gegen Erythrozyten vom Truthahn sollen viel seltener vorkommen als gegen solche vom Schaf; bei dem entsprechenden Test-Kit entfällt daher der Absorptionvorgang. Der BOYDEN-Test ist etwa 1000× sensibler als der Präzipitationstest oder der Latex-Test.

4. Indirekte Immunfluoreszenz

Fixierte Schilddrüsenschnitte werden zuerst mit Patientenserum und dann mit Fluorescein-markiertem Anti-Human-IgG-Antiserum inkubiert. Charakteristisch ist das bei positivem Antikörperbefund wolkige Fluoreszenzmuster im Bereich des Kolloids der Follikel.

5. Radioimmunologische Bestimmungsmethoden

a) Modifizierte Farr-Technik

Die Antikörpermenge wird als Thyroglobulinbindungskapazität des Patientenserums mittels Co-Präzipitation des zugesetzten, markierten Thyroglobulins durch Antigammaglobulin erfaßt (47). Mit der Farr-Technik können auch die verschiedenen Immunglobulinklassen der Thyroglobulinantikörper bestimmt werden (13, 54).

b) Kompetitiver Radiobindungsassay (33, 34)

Hier mißt man die Hemmwirkung einer Serumprobe auf die Bindung von radioaktiv markiertem Anti-Thyroglobulin-IgG an Thyroglobulin. Die untere Nachweisgrenze liegt bei 100 ng Antikörper-IgG (= 1 Einheit). Mit diesem hochsensiblen Bestimmungssatz lassen sich bei praktisch allen Patienten mit Immuntthyreoiditis und Hyperthyreose Antikörper nachweisen, oft in einer Höhe von über 10.000 Einheiten. Allerdings wurden damit auch bei 20% einer gemischten Krankenhauspopulation mehr als 20 Antikörper-Einheiten gefunden.

c) Solid-phase-Technik

Man pipettiert die Serumprobe in Thyroglobulinbeschichtete Plastikteströhrchen, so daß sich etwa vorhandene Thyroglobulinantikörper an die Röhrchenwand binden können. Nach Entfernung des

Probenüberschusses wird ^{125}J -markiertes Thyroglobulin als Tracer zugegeben, welches sich an die wandfixierten Antikörper bindet. Die Menge gebundener Radioaktivität hängt dann von der Menge gebundenen Antikörpers, also von dessen ursprünglicher Konzentration ab. Ein derartiger Reagentientest von CIS wird in der Bundesrepublik Deutschland vom Isotopendienst West vertrieben.

Die Sensibilität aller dieser radioimmunologischen Bestimmungsmethoden für Thyroglobulinantikörper liegt in der Regel über der des BOYDEN-Testes.

Inzidenz von Thyroglobulinantikörpern in der Allgemeinbevölkerung

Während man in älteren Arbeiten von Frequenzen bis zu 15% und darüber berichtete, wurde in jüngerer Zeit eine Inzidenz von nur 2% gefunden (52). Mit radioimmunologischen Bestimmungsmethoden liegt dieser Prozentsatz auf jeden Fall höher (s.o.). Mit zunehmenden Lebensalter steigt die Inzidenz von Schilddrüsenantikörpern an.

Pathogenetische Bedeutung

Für die Thyroglobulinantikörper selbst ist zur Zeit keine pathogenetische Rolle gesichert. Es erscheint jedoch möglich, daß Thyroglobulin-Antithyroglobulin-Komplexe bei der Autoimmunthyreoiditis und auch bei der endokrinen Ophthalmopathie bei Morbus Basedow dadurch von Bedeutung sind, daß diese Komplexe an „Killer-(K-)Zellen“ gebunden werden, so daß diese „K-Zellen“ nun zufolge der „Armierung“ diejenigen Zellen spezifisch schädigen könnten, welche das Antigen erhalten (6a). Auch könnten Thyroglobulin-Antithyroglobulin-Komplexe sowie auch Thyroglobulin selbst an die extraokulären Muskelmembranen gebunden werden, wodurch möglicherweise Immunprozesse ausgelöst werden (31). Schließlich wurden auch Komplexe aus Thyroglobulin und seinem Antikörper bei Glomerulonephritiden im Zusammenhang mit Schilddrüsenerkrankungen gefunden (53).

Bestimmung von Thyroglobulin-Antithyroglobulin-Komplexen

Diese Immunkomplexe sind in der Zirkulation mit einem radiometrischen Assay (49) spezifisch zu erfassen.

II. Mikrosomale Antikörper (3, 5, 41)

Antigen ist ein Lipoprotein der Membran der kleinen Vesikel, die neugebildetes Thyroglobulin aus dem Golgi-Apparat enthalten. In hyperthyreoten Schilddrüsen findet sich dieses organspezifische Antigen in 10facher Menge, verglichen mit normalen Schilddrüsen. Die *Antikörper* fixieren Komplement und wirken zytotoxisch auf kultivierte Schilddrüsenzellen (18, 28).

Bestimmungsmethoden

1. Komplementbindungsreaktion

Zur Testung des Patientenserums im klassischen Komplementfixationstest mit Schaferythrozyten, Komplement und hämolytischem Serum wird als Antigen eine Mikrosomen-Präparation aus thyreotoxischen Schilddrüsen verwendet. Diese muß man selbst herstellen, früher war sie auch von WELLCOME erhältlich.

2. BOYDEN-Test

mit tannierten Erythrozyten (s. o.), die mit mikrosomalem Antigen beladen sind (6, 19, 38) (Mikrosom-Test FD 202 E, MAST DIAGNOSTICA; Thymune-M-Test, WELLCOME). Die Sensibilität dieser Tests wird zwischen der der Immunfluoreszenzmethode (s. u.) und der des Komplementfixationstestes angegeben (6). Bei etlichen Patientenserum wird im niedrigen Bereich ein Blockierungsphänomen beobachtet, so daß die sichere Aussage „negativ“ nur getroffen werden kann, wenn das Serum bis in die hohen Verdünnungen geprüft wird.

3. Indirekte Immunfluoreszenz

Mikrosomale Antikörper lassen sich an unfixierten Kryostatschnitten von hyperthyreoten Schilddrüsen gut nachweisen, wobei es zu einer Fluoreszenz des Zytoplasmas der Thyreozyten kommt. Die Ergebnisse der Fluoreszenzuntersuchungen korrelieren mit dem Zytotoxizitätstiter, so daß mit diesen beiden Methoden offenbar die gleichen Antikörper gemessen werden. Die Möglichkeit unspezifisch positiver Ergebnisse ist zu berücksichtigen.

4. Kompetitiver Bindungsassay (33)

Ebenso wie Antikörper gegen Thyreoglobulin (s. o.) können auch mikrosomale Antikörper mit dieser Technik nachgewiesen werden. Die Methode ist hoch empfindlich, wird klinisch jedoch kaum angewandt.

Die Inzidenz mikrosomaler Antikörper in der Allgemeinbevölkerung liegt zwischen 6 und 9%. Bei Frauen finden sich mikrosomale Antikörper wesentlich häufiger als bei Männern, ebenso wie auch Thyreoglobulinantikörper (vgl. 21).

Pathogenetische Bedeutung

Ob die in vitro an Kulturen von Schilddrüsenzellen nachgewiesene Zytotoxizität mikrosomaler Antikörper auch in vivo von Bedeutung ist, ist eine noch offene Frage. Es läßt sich jedenfalls eine bessere Korrelation zwischen mikrosomalen Antikörpern und den Gewebeveränderungen bei Autoimmunthyreoiditiden nachweisen als dies für Thyreoglobulin-Antikörper der Fall ist. Von Interesse ist auch die Tatsache, daß bei Untersuchungen einer Allgemeinbevölkerung mikrosomale Antikörper gehäuft zusammen mit erhöhten Spiegeln thyreotropen Hormons (TSH) vorkommen, und daß bei

Tendenz zur Hypothyreose nach thyreostatischer Therapie von Hyperthyreosen vermehrt mikrosomale Antikörper gefunden werden (s. u.).

III. Antikörper gegen das 2. Antigen des Kolloids (CA 2) (4)

Das Antigen findet sich im Kolloid, umfaßt aber nur einen geringen Prozentsatz von dessen Proteinen. Es läßt sich säulenchromatographisch von Thyreoglobulin (dem „ersten“ Kolloidantigen) abtrennen und ist jodfrei.

Nachweismethode

Antikörper gegen das 2. Antigen des Kolloids lassen sich mit der *indirekten Immunfluoreszenz* an fixierten Schilddrüsen Schnitten an Hand einer typischen homogenen Fluoreszenz des Kolloids nachweisen. Diese Fluoreszenz bleibt auch erhalten, wenn das Patientenserum vorher mit Thyreoglobulin im Überschuß zur Absorption vorhandener Thyreoglobulinantikörper behandelt worden war.

Vorkommen

CA 2-Antikörper werden am häufigsten bei Immunthyreoiditis beschrieben, aber auch bei über 50% der Patienten mit Hyperthyreose, in etwa der Hälfte der Fälle von Thyreoiditis de Quervain, bei 30% von Schilddrüsen-Karzinomen und bei 6–10% von Kontrollpersonen. Eigene Untersuchungen können diese Zahlen nicht generell bestätigen (siehe 44).

Die pathogenetische Bedeutung von Antikörpern gegen das 2. Antigen des Kolloids ist unbekannt.

Klinisch werden diese Antikörper nur selten gezielt bestimmt.

IV. Antikörper gegen das Oberflächen-Antigen von Schilddrüsen-Zellen (12)

Dieses Antigen unterscheidet sich von dem zytoplasmatischen mikrosomalen Antigen und dem Zelloberflächen-Rezeptor für TSH (s. u.).

Nachweismethoden

1. Immunfluoreszenz an Suspensionen überlebender menschlicher Thyreozyten, an denen diese Antikörper eine ungleichmäßige Fluoreszenz um die Zelle bewirken.

2. Gemischter Hämabsorptionstest unter Verwendung von Monolayer-Zellkulturen.

Die pathogenetische Bedeutung ist unbekannt. Theoretisch wäre es möglich, daß diese Antikörper für eine

direkte immunologische Attacke durch sensibilisierte T-Zellen von Bedeutung sind, für die ein an der äußeren Zellmembran zugängliches Antigen nötig ist.

Eine *klinische Bedeutung* besitzt die Bestimmung von Antikörpern gegen das Oberflächen-Antigen zur Zeit nicht.

Bestimmungsmethoden, Indikationen und Interpretation von Schilddrüsenantikörperbefunden in der klinischen Routinediagnostik

Für die klinische Praxis wird von den bisher besprochenen Antikörpern die parallele Bestimmung von *Antikörpern gegen Thyreoglobulin* und *gegen das mikrosomale Antigen* empfohlen. Beide Antikörper können heute zweckmäßig mit dem *BOYDEN-Test* (s. o.) quantitativ erfaßt werden.

Der einfache *Latex-Test* (s. o.) erlaubt lediglich eine rasche Orientierung bei Vorliegen hochtitriger Thyreoglobulinantikörper.

Sind alle Einrichtungen für *Immunfluoreszenz*-Untersuchungen und die Möglichkeit der Gewebegewinnung vorhanden, ist diese Technik unter Verwendung von fixierten und unfixierten Kryostatschnitten menschlicher Schilddrüsen für semiquantitative Bestimmungen von Antikörpern gegen Thyreoglobulin, das 2. Antigen des Kolloids und Schilddrüsenmikrosomen (sowie auf – unspezifische – antinukleäre Faktoren) ebenfalls klinisch brauchbar (15). Einer hohen Sensibilität steht jedoch eine geringere Spezifität und die fehlende Möglichkeit einer exakten Quantifizierung gegenüber, so daß spezialisierte Zentren einschließlich des Middlesex-Hospitals die Immunfluoreszenztechnik – und auch die Komplementbindungsreaktion – zur routinemäßigen Erfassung von Schilddrüsenantikörpern bzw. von mikrosomalen Antikörpern zugunsten der BOYDEN-Technik aufgegeben haben (10).

Die Empfehlung, sowohl Thyreoglobulin- als auch mikrosomale Antikörper routinemäßig zu bestimmen, gründet auf Befunden, nach denen bei der Struma lymphomatosa Hashimoto, dem „primären Myxödem“ und der Hyperthyreose jeweils in etwa 30% der Fälle nur mikrosomale und keine Thyreoglobulinantikörper vorliegen (10, Abb. 1), so daß mit der alleinigen Testung auf Thyreoglobulinantikörper, wie es bisher häufig geschah, der Autoimmunprozeß oft nicht diagnostiziert werden kann. Würde man aus irgendeinem Grunde nur eine Art von Schilddrüsenantikörpern bestimmen können, so sollte eher auf mikrosomale als auf Thyreoglobulinantikörper getestet werden.

Klinisch erscheint die *Bestimmung* der Thyreoglobulin- und der mikrosomalen Antikörper bei der Diagnose und Differentialdiagnose der in Tab. 3 angeführten Erkrankungen *angezeigt*:

Tab. 3:

Indikationen zur Bestimmung von Schilddrüsenantikörpern

Struma lymphomatosa HASHIMOTO
 Differentialdiagnose gegenüber
 blander Struma
 Kropf bei Jodfehlverwertung
 Schilddrüsenkarzinom
 Thyreoiditis de Quervain und Riedel
 Hyperthyreose
 Atrophische Form der Autoimmunthyreoiditis, Hypothyreose
 Morbus Basedow, endokrine Ophthalmopathie
 (Prognose bei der Behandlung des Morbus Basedow?)
 Diagnose einer belgeitenden Autoimmunthyreoiditis bei anderen Autoimmunerkrankungen
 Familienuntersuchungen und Screening-Programme

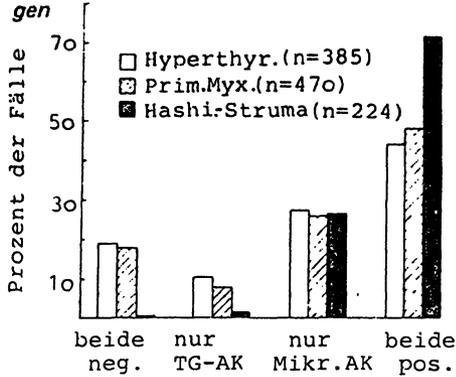
Obwohl Schilddrüsenantikörper bei vielen Erkrankungen dieses Organs und auch bei Schilddrüsengesunden gefunden werden, können Antikörperbestimmungen dennoch entscheidend zur Diagnose beitragen, wenn man die Titerhöhe beider Antikörper berücksichtigt (vergl. z. B. 2, 11, 15, 26, Abb. 1, Tab. 4). Hohe Titer beider Antikörper sind als diagnostisch für eine aktive *Autoimmunthyreoiditis* anzusehen (27), sowohl für die Struma lymphomatosa HASHIMOTO als auch für die atrophische Verlaufsform. Ein positiver Ausfall beider Antikörperteste, von denen jedoch nur einer hohe Titer erbringt, findet sich nach Akert und Grob (2) immerhin noch bei 40% der Patienten mit Autoimmunthyreoiditis, hingegen nur bei weniger als 1% aller überprüften Patienten mit anderen Erkrankungen. Hohe Titer von Antikörpern gegen Thyreoglobulin und niedrige gegen Mikrosomen werden als typisch für die fibröse Verlaufsform der *Struma lymphomatosa HASHIMOTO* (mit sehr derber Struma) angegeben, während bei der häufigeren hyperzellulären Variante (mit weicherer, oft schmerzhafter Struma und passagerer hyperthyreoter Phase) die mikrosomalen Antikörper überwiegen. Niedrige Antikörpertiter schließen jedoch eine Autoimmunthyreoiditis nicht aus.

Die primäre *Hypothyreose* als Folgestadium der Immunthyreoiditis weist in der Regel niedrigere Antikörpertiter auf, allerdings kommen durchaus auch hohe Titer vor. Bei der *schweratrophischen Form* der Immunthyreoiditis, die in kurzer Zeit zum Myxödem führt, nehmen die Antikörper rasch ab und können sogar ganz

Abb. 1:

[nach D. Doniach, 1978 (10)]

Antikörper gegen Thyroglobulin und Schilddrüsenmikrosomen (Hämagglutinationsmethode) bei Schilddrüsenerkrankungen



verschwinden. Die weitaus häufigere, *mildatrophische* Verlaufsform der Immunthyreoiditis, die nach manchen Berichten bei bis zu 5% aller Frauen im mittleren Lebensalter auftreten soll und z. T. nur mit einer latenten

Schilddrüsenfunktion einhergeht, zeigt in gut 1/3 der Fälle hohe und in einem weiteren Drittel mäßige Antikörpertiter. Dem positiven Antikörperbefund bei einer Reihe von scheinbar schilddrüsengesunden Frauen im Rahmen von Screening-Untersuchungen könnte schließlich in einem Teil der Fälle eine *asymptomatische Autoimmunthyreoiditis* zugrundeliegen, wie der bioptische Befund einer lymphozytären Thyreoiditis bei diesen Personen annehmen läßt.

Bei der *blanden Struma* und beim *Schilddrüsenkarzinom* findet man nur in einer Minderzahl der Fälle Schilddrüsenantikörper, meist niedrigtiter und nur von einer Art, allerdings kann eine begleitende multifokale Thyreoiditis hin und wieder auch mittlere, sehr selten auch hohe Antikörpertiter verursachen. Bei klinischem Malignitätsverdacht wird man daher immer auf einer histologischen Sicherung der Diagnose bestehen. Bei der *Thyreoiditis de Quervain* können passager Thyroglobulinantikörper auftreten, ihr Titer erreicht jedoch kaum mittlere Höhen (siehe 44). Patienten mit *Riedel-Struma* und einem Kropf infolge *Jodfehlverwertung* weisen praktisch nie Antikörper auf.

Die in operierten *Basedow*-Schilddrüsen zu findenden lymphozytären Infiltrate als Ausdruck einer fokalen Thyreoiditis stellen das morphologische Korrelat für die bei dieser Erkrankung in ca. 60% nachweisbaren

Tab. 4:

Schilddrüsenantikörper bei Schilddrüsenerkrankungen

	Str. lymph. HASHIMOTO			"Prim. Myx" Atroph. AIT			Hyperthyr.			Auton. Ad.			Blande Str.		
	n	% pos	% hoch	n	% pos	% hoch	n	% pos	% hoch	n	% pos	% hoch	n	% pos	% hoch
DONIACH, HUDSON, ROITT, 1960	106	96	63	101	84	23	181	65	3	-	-	-	198	32	2
FELLINGER, HÖFER, SCHATZ, 1965	12	100	83	27	78	40	107	53	7	14	7	0	90	27	0
AKERT, GROB, 1977															
Auftragskollektiv	28	68 89 57	53 46 36	13	69 77 46	54 31 23	27	30 81 11	11 18 0	4	50 50 0	25 0 0	7	57 57 14	28 0 0
Auswahlkollektiv															
total				80	60 70 50 30	30 50 30	53	15 49 11	0 11 0	18	5 16 5	0 0 0	102	2 5 0	0 0 0

T = Thyroglobulin-Antikörper M = Mikrosomale Antikörper AIT = Autoimmunthyreoiditis

Schilddrüsenantikörper dar. Hier überwiegen die mikrosomalen Antikörper. Hohe Titer werden jedoch nur bei 5–10% der Fälle beobachtet, so daß man bei massivem Antikörperbefund primär an eine Autoimmunthyreoiditis mit hyperthyreoter Phase denken sollte, und erst danach an einen Morbus Basedow. Im individuellen Fall ist eine Unterscheidung aufgrund aller Befunde manchmal kaum möglich, so daß der Krankheitsbegriff der „Hashitoxikose“ aufgestellt wurde (17). Nach gewebemindernder Therapie bei Hyperthyreose wie Operation oder auch Radiojodbehandlung (15) findet man eine erhöhte Inzidenz vor allem mikrosomaler Antikörper. Die vielfach erhobene Forderung, bei Hyperthyreosen mit hohen Antikörpertitern einer gewebsschonenden Therapieart den Vorzug zu geben, um eine eventuelle posttherapeutische Hypothyreose zu verhindern, erscheint plausibel. Irvine et al. (29) zeigten, daß schon nach thyreostatischer Therapie diejenigen Patienten eher zur Hypothyreose neigten, die eine erhöhte Inzidenz mikrosomaler Antikörper aufwiesen.

Bei *autonomen Schilddrüsenadenomen* treten nur selten Antikörper auf.

Patienten mit *endokriner Ophthalmopathie* zeigen bei progressivem Verlauf eine Tendenz zu höheren Antikörpertitern als bei Morbus Basedow ohne Augensymptome. Besonders hohe Titer findet man manchmal sogar auch bei eu- oder hypothyreoten Patienten, die nie eine hyperthyreote Phase durchgemacht haben.

V. Schilddrüsenstimulierende Antikörper:

[Übersicht und Literatur: Schleusener, 1976 (45)]

Das *Antigen* dieser Gruppe von Immunglobulinen ist ein Zelloberflächenprotein der Thyreozyten, welches wahrscheinlich den TSH-Rezeptor darstellt. Die *Antikörper* stellen IgG-Proteine dar und umfassen verschiedene Gammaglobulinpopulationen. Die schilddrüsenstimulierende Aktivität ist im Fab-Teil des Moleküls lokalisiert. Zu den schilddrüsenstimulierenden Antikörpern, heute meist „Thyreoidästimulierende Immunglobuline“ (TSI) genannt, zählen der „long-acting thyroid stimulator“ (LATS), der LATS-Protector, der menschliche Schilddrüsenstimulator (HTS) sowie der menschliche Schilddrüsen-Adenylcyclase-Stimulator (HTACS) (Tab. 5).

Alle diese Bestimmungsansätze messen Immunglobuline, welche die Schilddrüse stimulieren (TSI); im Rezeptor-Assay nach Smith und Hall ist es allerdings auch möglich, daß Antikörper gebunden werden, ohne daß die Schilddrüsenfunktion angeregt wird. Deshalb nennt man die in diesem Assay gemessene Aktivität auch besser „thyrotropin displacement activity“ (TDA).

Der Assay für LATS mißt an Mäusen *in vivo* die Freisetzung von Jod aus deren Schilddrüse. Bei der

Tab. 5:

Bestimmungsmethoden für schilddrüsenstimulierende Antikörper

McKenzie-Bioassay (LATS)
 Bioassay nach Adams (LATS-Protector)
 Bioassay nach Shishiba (HTS)
 Rezeptor-Assay nach Smith und Hall
 Assay nach Chopra (HTACS)

Bestimmung des LATS-Protector wird zuerst das Patientenserum mit menschlichem Schilddrüsenengewebe inkubiert, wodurch bei Anwesenheit von LATS-Protector dieses Gewebe dann LATS aus einem bekannt LATS-positiven Serum nicht mehr bindet; somit hat der LATS-„Protector“ den zugesetzten LATS vor dessen Inaktivierung „geschützt“. LATS-Protector stellt ein humanspezifisches, schilddrüsenstimulierendes Immunglobulin dar, welches eben im McKenzie-Assay an Mäuseschilddrüsen nicht wirksam ist. Die Bestimmung von HTS nach Shishiba beruht auf der Bildung von Kolloidtröpfchen an Schnitten menschlicher Schilddrüse als Reaktion auf HTS. Der Radiorezeptor-Assay erfaßt die Verdrängung von radioaktiv markiertem TSH aus der Bindung an menschliche Schilddrüsenmembranen durch Immunglobulin G aus dem Patientenserum. Der Bestimmungsansatz für HTACS mißt menschliche Schilddrüsenstimulatoren aufgrund ihrer Aktivierung der Adenylcyclase im menschlichen Schilddrüsenengewebe.

Vorkommen von TSI

Während bei unbehandelten Basedow-Hyperthyreosen LATS nur bei 30 bis höchstens 50% nachweisbar war (siehe 9) wurde das Vorkommen von LATS-Protector bei praktisch allen LATS-negativen Patienten beschrieben (1). Mit dem Radiorezeptor-Assay werden bei Morbus Basedow teilweise Inzidenzen von über 90% gefunden (vergl. 35), andere Autoren erzielten jedoch nur in etwas über der Hälfte der Fälle positive Resultate (16 vergl. auch 7). TSI findet sich auch bei etwa 15% der Patienten mit Hashimoto-Struma und Schilddrüsenkrebs. Das Vorkommen von TSI, oder genauer TDA, bei euthyreoten Patienten mit Exophthalmus weist darauf hin, daß „TSI“ hier möglicherweise biologisch inaktiv ist.

Pathogenetische Rolle von TSI

Die hohe Inzidenz von TSI bei unbehandeltem Morbus Basedow läßt vermuten, daß TSI die Überfunktion der Schilddrüse bewirkt. Die Produktion von TSI durch B-Lymphozyten könnte Folge einer defekten Immunüberwachung durch T-Lymphozyten sein. Es läßt sich zeigen, daß Patienten mit hohen Titern von TSI, die

auch unter thyreostatischer Therapie hochbleiben, nach Absetzen der Therapie in einem großen Prozentsatz ein Rezidiv bekommen, während TSI-negative Patienten oder solche, die im Verlaufe der thyreostatischen Behandlung TSI-negativ werden, eher in Remission verbleiben (7, 36, 46).

Klinische Anwendung

Trotz mancher gegenteiliger Postulate erscheinen alle Bestimmungsmethoden für TSI für die klinische Routine zu aufwendig.

VI. Schilddrüsenhormon-Antikörper

Obwohl bereits 1956 (40) die Vermutung geäußert wurde, daß thyroxinbindende Immunoglobuline im Serum von Patienten mit Schilddrüsenkrankungen vorkämen, erfolgte deren erster Nachweis erst 1967 (39). Da die Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) für ein Vollantigen zu klein sind, sind sie als Haptene anzusehen, wobei deren Bindung an Thyreoglobulin-Protein von Bedeutung sein dürfte. Antikörper gegen Schilddrüsenhormone und gegen Thyreoglobulin werden jedoch keinesfalls immer gleichzeitig gebildet.

Die Antikörper gegen Schilddrüsenhormone zeigen weder eine enge Korrelation zum totalen Schilddrüsenhormonspiegel noch zum klinischen Bild (48): Schilddrüsenhormon-Antikörper, meist T_3 -Antikörper, werden bei eu-, hypo- und hyperthyreoten Patienten gefunden.

Nachweismethoden

1. Schilddrüsenhormonantikörper im Patientenserum bewirken bei der radioimmunologischen Hormonmessung falsch niedrige oder falsch hohe Werte: Bei Methoden, die auf der Absorption freien Hormons oder der Präzipitation aller Hormon-Antikörper-Komplexe beruhen, ergeben sich niedrige Werte, während man mit Doppelantikörper – solid phase-Methoden hohe Werte erhält.

Das Vorliegen von Hormonantikörpern kann z. B. aufgrund einer hohen unspezifischen Bindung angenommen werden (im Radioassay für T_3 und T_4 bei Verwendung von Anilin-Naphthalen-Sulfonsäure und Dextran-Kohle). Die Messung von Gesamt- T_3 und $-T_4$ ist bei solchen Seren dann nach Alkoholextraktion möglich (22, 25). Wird keine Alkoholextraktion durchgeführt, so ist mit dieser Technik die individuelle unspezifische Bindung antikörperhaltiger Seren höher als die unspezifische Bindung des Bestimmungsansatzes, woraus falsch niedrige oder negative Werte für T_3 und T_4 resultieren.

2. Direkte Erfassung durch Radioaktivitätsmessung nach elektrophoretischer Auftrennung des Patientensersums, welches mit radioaktiv markiertem Schilddrüsenhormon inkubiert worden war. Bei Vorliegen von Anti-

körpern findet sich Radioaktivität nicht nur in der Region der normalerweise Schilddrüsenhormon bindenden Proteinfraktionen (Präalbumin, Albumin, TBG), sondern auch in der Gammaglobulinfraktion (39). Die Abtrennung IgG-gebundenen, radioaktiv markierten Schilddrüsenhormons nach Inkubation des Serums kann auch durch Affinitätschromatographie mittels sepharosegebundener Anti-IgG-Antikörper erfolgen (30).

3. Bestimmung nach Ammonsulfat-Fällung der Gammaglobuline aus dem Patientenserum, wobei Hormon-Antikörper-Komplexe gesprengt werden. Inkubation mit radioaktiv markiertem T_3 und T_4 , Abtrennung der nicht gebundenen Hormonaktivität durch Ionenaustauscher (48).

4. Nach intradermaler Injektion von T_3 und T_4 läßt sich bei Vorliegen von Schilddrüsenhormonantikörpern nach etwa sechs Stunden eine Hautreaktion beobachten, welche als Typ III-Reaktion gedeutet werden kann (50).

Vorkommen

Wahrscheinlich sind Schilddrüsenhormon-Antikörper häufiger als bisher angenommen. Bei Testung von 2.400 Seren wurden 4 Patienten mit Schilddrüsenhormon-Antikörpern gefunden. Alle wiesen T_3 -Antikörper auf, keiner hatte Antikörper gegen T_4 oder Thyreoglobulin (22). Bei Autoimmunthyreoiditiden wurden in einem Drittel der Fälle Hormonantikörper nachgewiesen (39, 48).

Pathogenetische Bedeutung

Zirkulierende T_3 - und T_4 -Antikörper können prinzipiell bei hypo-, eu- und hyperthyreoten Funktionszuständen vorkommen. Im individuellen Fall sind sie als (Mit-) Ursache einer Hypothyreose ins Kalkül zu ziehen (30).

Klinische Bedeutung

Ein Antikörper gegen Schilddrüsenhormon sollte gedacht werden, wenn eine Diskrepanz zwischen klinischem Bild und dem Ergebnis der radioimmunologischen T_3 - und T_4 -Bestimmung sowie dem TRH-Test besteht. Die Diagnose kann bei Vorliegen von Schilddrüsenantikörpern dann nicht aufgrund der z. B. nach Alkoholextraktion korrekt erfaßten Gesamthormonkonzentration gestellt werden, sondern muß nach Klinik und TRH-Test erfolgen.

Schrifttum:

- ADAMS, D. D., KENNEDY, T. H., STEWART, R. H. D.: Correlation between long-acting thyroid stimulator protector level and thyroid ^{131}J uptake in thyrotoxicosis. Brit. med. J. 199 (1974/II).
- AKERT, F. G., GROB, P. J.: Diagnostische Bedeutung der Schilddrüsenantikörper. Schweiz. med. Wschr. 107, 1119 (1977).
- ANDERSON, J. R., GOUDIE, R. B., GRAY, K. G.: The "thyrotoxic" complement fixation reaction. Scot. Med. J. 4, 64 (1959).
- BALFOUR, B. M., DONIACH, D., ROITT, I. M., COUCHMANN, K. G.: Fluorescent antibody studies in human thyroiditis. Autoantibodies to an antigen of the thyroid colloid distinct from thyroglobulin. Brit. J. exp. Path. 42, 307 (1961).

5. BELYAVIN, G., TROTTER, W. R.: Investigations of thyroid antigens reacting with Hashimoto sera. *Lancet* 648 (1959/1).
6. BIRD, T., STEPHENSON, J.: Evaluation of a tanned red cell technique for thyroid microsomal antibodies. *J. clin. Pathol.* 26, 623 (1973).
- 6a. CALDER, E. A., McLENNAN, D., IRVINE, W. J.: Lymphocyte cytotoxicity induced by preincubation with serum from patients with Hashimoto thyroiditis. *Clin. exp. Immunol.* 15, 467 (1973).
7. DAVIES, T. F., YEO, P. P., EVERED, D. C., CLARK, F., REES SMITH, B., HALL, R.: Value of thyroid-stimulating-antibody determinations in predicting short-term thyrotoxic relapse in Graves' disease. *Lancet* 1181 (1977/1).
8. DELESPESE, G., HUBERT, C., GAUSSET, PH., GOVAERTS, A.: Radioimmunoassay for human antithyroglobulin antibodies of different immunoglobulin classes. *Horm. Metab. Res.* 8, 50 (1976).
9. DEPISCH, D., HÖFER, R., SCHATZ, H.: Die Bestimmung des Long-Acting Thyroid Stimulator (LATS) bei Schilddrüsenerkrankungen. *Wien. Z. inn. Med.* 49, 121 (1968).
10. DONIACH, D.: A re-evaluation of clinical thyroid antibody tests. *Lab-Lore* 8, 497 (1978).
11. DONIACH, D., HUDSON, R. V., ROITT, I. M.: Human auto-immune thyroiditis: clinical studies. *Brit. med. J.* 365 (1960/1).
12. FAGRAEUS, A., JONSSON, J.: Distribution of organ antibodies over the surface thyroid cells as examined by the immunofluorescence test. *Immunology* 18, 413 (1970).
13. FEDERLIN, K., HELMKE, K., BÖHM, W., HEINEMANN, G.: Vergleichende Untersuchungen humoraler Antikörper und zellgebundener Immunreaktion gegen Schilddrüsenantigen bei Patienten mit Immunthyreoiditis und mit Hyperthyreose. *Ges. Immunol. Wien 1970*, Abstract S. 59. Verlag Wien. Med. Akad., Wien 1970.
14. FELLINGER, K., HÖFER, R., SCHATZ, H.: Die Immunfluoreszenz in der klinischen Routinediagnostik. *Wien. klin. Wschr.* 80, 57 (1968).
15. FELLINGER, K., HÖFER, R., SCHATZ, H.: Die klinische Bedeutung von Schilddrüsenautoantikörpern. *Wien. Z. inn. Med.* 46, 345 (1965).
16. FINKE, R., SCHLEUSENER, H., KOTULLA, P., SÖRJE, H., KIM, C.-H., WENZEL, K. W.: The radioligand receptor assay for Graves' disease immunoglobulins - a prognostic test? *Acta endocr. (Kbh)* 84, Suppl. 208, 7 (1977).
17. FISHER, P. A., BEALL, G. N.: Hashimoto's thyroiditis. *Pharmac. Ther.* C. 1, 445 (1976).
18. FORBES, I. J., ROITT, I. M., DONIACH, D., SOLOMON, I. L.: The thyroid cytotoxic autoantibody. *J. clin. Invest.* 41, 996 (1962).
19. FUJITA, K., YAMAHARA, N., et al.: Hemagglutination test utilizing microsomal antigen from thyroid epithelial cells. *Clinical Pathology (Japan)* 18, 213 (1970).
20. FULTHORPE, A. J., ROITT, I. M., DONIACH, D., COUCHMAN, K. G.: A stable sheep cell preparation for detecting thyroglobulin auto-antibodies and its clinical applications. *J. clin. Pathol.* 14, 654 (1961).
21. HALL, R.: Thyroid antigen-antibody systems. In: R. Höfer (Ed.): *Rational diagnosis of thyroid disease*, S. 43. Egermann, Vienna 1977.
22. HEHRMANN, R., HÖFFKEN, B., MÜHLEN, A. von zur, CREUTZIG, H., THIELE, J., HESCH, R. D.: Anti thyroid hormone autoantibodies under experimental and clinical conditions. *Horm. Metab. Res.* 9, 326 (1977).
23. HEKTOEN, L., SCHULHOF, K.: The precipitin reaction of thyroglobulin specificity: presence of thyroglobulin in human thyroid veins. Production by rabbit of precipitins for rabbit thyroglobulin. Thyroglobulin in the foetal thyroid and in exophthalmic goitre. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 11, 481 (1925).
24. HELMKE, K., FEDERLIN, K.: Humorale Antikörper und celluläre Immunmechanismen bei verschiedenen Schilddrüsenkrankungen sowie ihre Beziehungen zum klinischen Erscheinungsbild. *Klin. Wschr.* 52, 578 (1974).
25. HERRMANN, J., KLEY, H. K., RUDORFF, K. H., KROLL, H. J., KRÜSKEMPER, H. L.: Radioimmunologische Fehlbestimmung von Thyroxin und Trijodthyronin bei Anwesenheit hormonbindender Autoantikörper im Serum. *Dtsch. med. Wschr.* 101, 966 (1976).
26. HÖFER, R., SCHATZ, H.: Clinical significance of thyroidal autoantibodies. *Acta endocr. (Kbh)*, Suppl. 100, 193 (1965).
27. HÖFER, R., SCHATZ, H.: Die Pathophysiologie der Schilddrüsenentzündungen und der Struma lymphomatosa. In: *Die konservative Therapie der gutartigen Schilddrüsenkrankheiten* (Eds. E. Klein und C. Böhm), S. 85. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1970.
28. IRVINE, W. J.: Studies on the cytotoxic factor in thyroid disease. *Brit. med. J.* 1444 (1962/1).
29. IRVINE, W. J., GRAY, R. S., TOFT, A. D., SETH, J., LIDGARD, G. P., CAMERON, E. H. D.: Spectrum of thyroid function in patients remaining in remission after antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis. *Lancet* 179 (1977/II).
30. KARLSSON, F. A., WIBELL, L., WIDE, L.: Hypothyroidism due to thyroid-hormone-binding antibodies. *New Engl. J. Med.* 296, 1146 (1977).
31. KONISHI, J., HERMAN, M. N., KRISS, J. P.: Binding of thyroglobulin and thyroglobulin-antithyroglobulin immune complex to extraocular muscle membrane. *Endocrinology* 95, 434 (1974).
32. MARINESCO (1908), zitiert in 37.
33. MORI, T., FISHER, J., KRISS, J. P.: Studies of an in vitro binding reaction between thyroid microsomes and long acting thyroid stimulator globulin (LATS): I. Development of solid-state competitive binding radioassay methods for measurement of antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies. *J. clin. Endocr.* 31, 119 (1970).
34. MORI, T., KRISS, J. P.: Measurement by competitive binding radioassay of serum anti-microsomal and anti-thyroglobulin antibodies in Graves' disease and other thyroid disorders. *J. clin. Endocr.* 33, 688 (1971).
35. MUKHTAR, E. D., SMITH, B. R., PYLE, G. A., HALL, R., VICE, P.: Relation of thyroid stimulating immunoglobulins to thyroid function. *Lancet* 713 (1975/II).
36. O'DONELL, J., SILVERBERG, J., ROW, V. V., VOLPE, R.: Thyrotropin displacement activity of serum immunoglobulins from patients with Graves' disease. *J. clin. Endocr.* 46, 770 (1978).
37. PAPAOLU, A.: Contributions a l'etude de la pathogenie de la maladie de Basedow. *C. R. Soc. Biol.* 71, 671 (1911).
38. PERRIN, J., BUBEL, M. A.: Assessment of a haemagglutination test for thyroid microsomal antibody. *Medical Laboratory Technology* 31, 205 (1974).
39. PREMACHANDRA, B. N., BLUMENTHAL, T. H.: Abnormal binding of thyroid hormone in sera from patients with Hashimoto's disease. *J. Clin. Endocr.* 27, 931 (1967).
40. ROBBINS, J., RALL, J. E., RAWSON, R. W.: An unusual instance of thyroxine binding by human serum gamma globulin. *J. Clin. Endocr.* 16, 573 (1956).
41. ROITT, I. M., DONIACH, D.: Human autoimmune thyroiditis. *Serological studies.* *Lancet* 1027 (1958/1).
42. ROITT, I. M., DONIACH, D., CAMPBELL, P. N., HUDSON, R. V.: Autoantibodies in Hashimoto's disease. *Lancet* 820 (1956/II).
43. ROSE, N. R., WITEBSKY, E.: Studies on organ specificity. V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J. Immunol.* 76, 417 (1956).
44. SCHATZ, H.: Zur Thyreoiditis de Quervain. *Dtsch. med. Wschr.* 100, 2377 (1975).
45. SCHLEUSENER, H.: Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease. In: *Regulation of thyroid function* (Eds. E. Klein und D. Reinwein), S. 159. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1976.
46. SCHLEUSENER, H., FINKE, R., KOTULLA, P., WENZEL, K. W., MEINHOLD, B., RÖDLER, H. D.: Determination of thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) during the course of Graves' disease. A reliable indication for remission and persistence of this disease? *J. Endocrinol. Invest.* 2, 155 (1978).
47. SALABÉ, G. B., FONTANA, S., ANDREOLI, M.: Radioimmunoassay for human antithyroglobulin antibodies. I. The relationship between tanned cell hemagglutination and a double-antibody technique. *Hormones* 3, 1 (1972).
48. STAEHEL, V., VALLOTON, M. B., BURGER, A.: Detection of human anti-thyroxine and anti-trijodthyronine antibodies in different thyroid conditions. *J. clin. Endocr.* 41, 669 (1975).
49. TAKEDA, Y., KRISS, J. P.: Radiometric measurement of thyroglobulin-antithyroglobulin immune complex in human serum. *J. clin. Endocr.* 44, 46 (1977).
50. TEUBER, J., HELMKE, K., DOEPP, M., GREBE, S., FEDERLIN, K.: Vergleich zwischen in vitro- und in vivo-Nachweis von T₃-Antikörpern und T₄-Antikörpern. X. Tagung der Ges. f. Immunologie, Freiburg i. Br., 1.-4. 10. 1978 (Abstract).
51. TORRIGIANI, G., ROITT, I. M., DONIACH, D.: Quantitative distribution of human thyroglobulin autoantibodies in different immunoglobulin classes. *Clin. exp. Immunol.* 3, 621 (1968).
52. TUNBRIDGE, W. M. G., EVERED, D. C., HALL, R., APPLETON, D., BREWIS, M., CLARK, F., GRIMLEY EVANS, J., YOUNG, E., BIRD, T., SMITH, P. A.: The spectrum of thyroid disease in a community. The Wickham survey. *Clinical Endocrinology* 7, 481 (1977).
53. WILSON, C. B., DIXON, F. J.: The renal response to immunological injury. In: B. N. Brenner and F. C. Rector (Eds.): *The kidney*, Vol. II, S. 838. Saunders, Philadelphia-London-Toronto 1976.
54. WITEBSKY, E., ROSE, N. R., TERPLAN, K., PAINE, J. R., EGAN, R. W.: Chronic thyroiditis and autoimmunization. *J. Amer. med. Assoc.* 164, 1439 (1957).

Anschrift f.d. Verfasser:
Professor Dr. H. Schatz
Abteilung Innere Medizin III

des Zentrums für Innere
Medizin der Universität Gießen
Rodthohl 6, D-6300 Gießen



Hypothyreose-Screening bei Neugeborenen*

Siegfried Zabransky

Aus der Abt. f. Pad. Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. S. Zabransky) der Universitätskinderklinik Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. F. C. Sitzmann)

Zusammenfassung:

1. Die Durchführung des generellen Hypothyreose-Screenings ist notwendig, um Kinder vor bleibenden Schäden des ZNS zu schützen. Auch aus volkswirtschaftlichen Erwägungen ist dies notwendig (Kosten-Nutzen-Faktor 1:5–1:10).

2. Wenn auch die gemeinsame Durchführung des Hypothyreose-Screenings und des PKU-Screenings am 5. Tag problemloser erscheint, sollte doch angestrebt werden, das TSH-Screening schon im Nabelschnurblut durchzuführen. Dies ermöglicht die früheste Behandlung der Hypothyreose.

3. Die langfristige Therapieüberwachung der entdeckten Kinder ist ebenso wichtig wie die Früherkennung der Hypothyreose. Dafür ist eine gute Zusammenarbeit zwischen Labor, pädiatrischen Endokrinologen und niedergelassenen Kinderärzten und Allgemeinärzten notwendig.

Schlüsselwörter:

Angeborene Hypothyreose – Screening – TSH – Nabelschnurblut.

Summary:

In order to prevent permanent lesions of central nervous system in newborns with congenital hypothyroidism, screening for neonatal hypothyroidism is necessary. Up to now about two to three million newborn have been screened all over the world. Primary hypothyroidism is detected with a frequency of 1:4000. The most sensitive parameter to diagnose primary hypothyroidism is TSH blood level. The more samples a laboratory analyses, the lower are the costs. Most laboratories analyse samples taken on the 5th day of life. But, before therapy can be started, infants are several weeks old. According to Homburg Model therapy can be started by the end of the 1st week of life, when TSH is determined in cord blood.

Key words:

Congenital hypothyroidism – Screening – TSH in cord blood.

1. Ziel des Hypothyreose-Screenings

Das Ziel des Hypothyreose-Screenings ist es, die angeborene Hypothyreose so früh wie nur möglich zu diagnostizieren und zu behandeln. Dies ist deshalb notwendig, weil die Prognose der neurologischen, psychomotorischen und geistigen Entwicklung der Kin-

der ganz entscheidend davon abhängt, wann der Hormonmangel auftritt und wie lange er andauert.

Schilddrüsenhormonmangel in der kritischen Wachstumsperiode des ZNS (Fetalzeit und I. Trimenon) führt zu funktionellen und anatomischen Veränderungen, die durch eine spätere Behandlung mit Schilddrüsenhormonen nur teilweise reversibel sind. Die Reparationsfähigkeit des ZNS ist offensichtlich auf einen nur sehr kurzen Zeitraum beschränkt.

Die angeborene Hypothyreose ist ein progredientes Leiden. Die Neugeborenen sehen bei der Geburt meist

* Mit der Veröffentlichung entsprechender Richtlinien im Bundesanzeiger ist das TSH-Screening Bestandteil der gesetzlichen Krankheitsfrüherkennungsmaßnahmen geworden. Richtlinien und ergänzendes Merkblatt sind auf den Seiten A+B 23 bis 26 abgedruckt.

gesund aus. Die ersten Zeichen des Schilddrüsenhormonmangels sind unspezifisch (Ikterus prolongatus, Trinkschwierigkeiten, Verstopfung, dickes Abdomen, Bewegungsarmut, u. a.). Vor Einführung des Hypothyreose-Screening waren die Kinder bei Therapiebeginn deshalb in 50% der Fälle älter als drei Monate.

Man findet selbst bei den Kindern, die nach klinischen Gesichtspunkten früh erkannt worden waren (bis zum Ende des I. Trimenon) eine Reihe typischer Auffälligkeiten: Sprachstörungen (gestörtes Wortverständnis Agrammatismus, fehlende Sprachflüssigkeiten), Perzeptionsstörungen (Störungen der visomotorischen Koordination, gestörte Raumorientierung), hypodynamische Antriebslage mit Stimmungsinstabilität, Störungen der sozialen Reifung mit Störungen der Anpassung im Sozialverband, neurologische Störungen (Gangstörungen, Ataxie, gestörte Feinmotorik), verminderte Intelligenzentwicklung.

So ist es nicht verwunderlich, daß selbst die Kinder, die einen normalen I.Q. erreichen, sich im Sozialverband nicht durchsetzen können und nur in wenigen Fällen die normale Schule besuchen.

Kinder mit angeborener Hypothyreose sind nur dann vor bleibenden Schäden des ZNS zu bewahren, wenn der Hormonausfall bereits vor dem Auftreten klinisch erkennbarer Symptome erkannt wird. Dies ist allein durch die Schilddrüsenhormonbestimmung bei allen Neugeborenen möglich.

2. Parameter des Hypothyreose-Screenings

Der TSH-Blutspiegel ist der empfindlichste und spezifischste Parameter zum Nachweis der primären Hypothyreose. Pathologisch erhöhte Werte unterscheiden sich deutlicher vom Normbereich als pathologisch erniedrigte Thyroxin-Werte.

Die Rückrufrate (TSH-Werte über 50 mU/l) beträgt nur 0,025% (Bestimmung am 5. Tag) bis 0,15% (Bestimmung im Nabelschnurblut). Die Thyroxinbestimmung führt dagegen in 1,0–3,5% der Fälle zu falsch positiven Ergebnissen. Der Thyroxinspiegel ist nämlich von einer Reihe extrathyreoidaler Faktoren abhängig. Bei Frühgeborenen liegt er niedriger als bei Reifgeborenen. Alle Veränderungen der Trägerproteine beeinflussen auch das Ergebnis der Gesamtthyroxinbestimmung. Der TSH-Spiegel dagegen wird weder von der Art der Geburt noch vom Gestationsalter beeinflusst.

Falsch negative TSH-Befunde, d. h. TSH-Normalwerte trotz Vorliegen einer primären Hypothyreose, wurden bisher nicht berichtet. Im Anfangsstadium der Hypothyreose kann der Thyroxinspiegel aber noch im Normbereich liegen.

Sekundäre Hypothyreosen werden mit der TSH-Bestimmung zwar nicht miterfaßt, diese Formen der Hypothyreose haben aber eine ganz andere klinische Symptomatik und Bedeutung für die spätere Entwicklung der Kinder.

Der Trijodthyroninspiegel im Blut ist bei der Hypothyreose nicht immer herabgesetzt. Er eignet sich daher nicht als Parameter des Hypothyreose-Screening.

Für das reverse Trijodthyronin gilt nach eigenen Erfahrungen das gleiche. Es gibt aber auch Studien, die das rT_3 für durchaus geeignet als Parameter des Hypothyreose-Screening ansehen. Seine Bestimmung hat vor allem für die pränatale Diagnostik der fetalen Hypothyreose Bedeutung (Bestimmung im Fruchtwasser, das ab der 20. Woche durch Amniozentese gewonnen wurde).

3. Zeitpunkt der Untersuchung

Der TSH-Spiegel im Nabelschnurblut liegt unter 10 mU/l. Etwa eine Stunde post partum kommt es vielfach zu einer unspezifischen Steigerung der TSH-Sekretion. Unter anderem spielt der Kältestreß dabei eine Rolle. Bis zum 3. Tag post partum fallen die TSH-Spiegel auf Werte ab, wie sie im Nabelschnurblut gemessen werden. Um spezifische, Hypothyreose bedingte TSH-Erhöhungen zu erfassen, ist es deshalb notwendig, entweder sofort im Nabelschnurblut oder aber ab dem 3. Tag zu untersuchen.

Die meisten Untersucher kombinieren das Hypothyreose-Screening mit dem seit 10 Jahren eingeführten PKU-Screening (Guthrie-Test). Dies hat den Vorteil, daß die bereits für das PKU-Screening vorliegenden Proben verarbeitet werden können. Es sind dabei aber auch folgende Nachteile zu bedenken: Es wird oft am 5. Tag zu wenig Blut aus der Ferse abgenommen. Die frühzeitige Entlassung der Mütter in vielen Kliniken verzögert die Diagnosestellung. Bei Frühgeborenen wird der Guthrie-Test später durchgeführt als bei Reifgeborenen. Wenn das Ergebnis der Erstuntersuchung vom 5. Tag vorliegt, sind die Kinder meist schon nach Hause entlassen. Es geht kostbare Zeit verloren, um die Kinder für die erforderliche Kontrolluntersuchung einzubestellen. Bei Therapiebeginn sind die Kinder bei diesem Vorgehen deshalb bereits mehrere Wochen alt, wie Studien in Nordamerika und Europa zeigen.

Die Durchführung des Hypothyreose-Screenings auf der Basis der TSH-Bestimmung schon im Nabelschnurblut ermöglicht dagegen die Therapieeinleitung noch bis zum Ende der ersten Lebenswoche. Der einzige Nachteil, nämlich der Aufbau der Organisation der Probengewinnung wird durch mehrere Vorteile wettgemacht: 1. Es sind ausreichende Blutmengen vorhanden. 2. Es wird am ehesten das Ziel des Hypothyreose-Screening erreicht, nämlich die Frühtherapie der Hypothyreose. 3. Sind Kontrollen erforderlich, so sind

die Kinder noch in der Klinik zu erreichen. Fällt die Kontrolle normal aus, so muß die Mutter nicht unnötigerweise beunruhigt werden.

4. Labormethoden

Die TSH-Bestimmung erfolgt zweckmäßigerweise im Vollblut, getrocknet auf Filterpapier, wenn das Screeningprogramm überregional als Massenscreening organisiert ist. Es wird Nabelschnurvollblut oder Venenblut bzw. Kapillarblut aus der Ferse auf Filterpapier aufgetropft. Nach dem Trocknen erfolgt der Probenversand im Kuvert durch die Post an das Labor. Auf diese Weise wird der Aufwand der Probengewinnung und des Versandes auf ein Minimum reduziert. Im Labor werden kleine Filterpapierscheibchen mit einem Durchmesser von 3–8 mm ausgestanzt und als Probe in den Assay eingesetzt. Der weitere Analysengang entspricht dem der TSH-Serum-Bestimmung.

5. Internationale Erfahrungen bei der Durchführung des Hypothyreose-Screenings

a) Häufigkeit

Seit den ersten Untersuchungen im Jahre 1972/1973 in Quebec, Pennsylvania und Berlin wurden in Nordamerika bisher 1050000 Neugeborene und in Europa 1300000 Neugeborene untersucht. Seit 1977 werden auch in Japan und Australien generelle Hypothyreose-Programme durchgeführt.

Dabei ergab sich folgende Häufigkeit:

primäre Hypothyreose 1:4000
sekundäre Hypothyreose 1:68200
TBG-Mangelzustände 1:9000.

Im nordamerikanischen Untersuchungsgut betrug unter den primären Hypothyreosen der Anteil der Dysplasien 63%, der Ektopien 23% und der Synthesestörungen 14%. Diese gingen mit normal großer oder vergrößerter Schilddrüse einher.

Mit der Einführung des Hypothyreose-Screenings wurde auch das Phänomen der transienten Hypothyreose entdeckt. Ursache ist häufig eine excessive Jodzufuhr bei der Mutter oder Thyreostatikabehandlung. Häufig bleibt die Ursache unbekannt.

b) Parameter

Während in Europa, Japan und Australien als Parameter des Hypothyreose-Screening die TSH-Bestimmung bevorzugt wird, halten die Nordamerikaner weiterhin an der Thyroxinbestimmung als erste Untersuchung fest. Als Argument gegen die TSH-Bestimmung führen sie an, sie sei zu umständlich und zu teuer. Dem Argument, TSH sei sensitiver als Thyroxin wird entgegengehalten,

unter einer Million untersuchter Kinder seien nur 7 Kinder nicht entdeckt worden. Außerdem könne man mit der Thyroxinbestimmung auch die sekundären Formen der Hyperthyreose erkennen.

c) Organisation

Wird das Hypothyreose-Screening in Verbindung mit dem PKU-Screening ausgeführt, wird als optimaler Zeitpunkt für die Blutentnahme daher der 3.–7. Lebensstag angesehen. Auf der internationalen Tagung in Kanada im September 1979 wurde aber auch klar aufgezeigt, daß dies allein aus organisatorischen Gründen festgelegt wurde, und daß die Bestimmung des TSH im Nabelschnurblut eine ebenso zuverlässige Methode darstellt, um die primäre Hypothyreose zu diagnostizieren.

Die Zentralisierung des Screening wird als mögliche Organisationsform angesehen, um kostensparend möglichst viele Neugeborene zu erfassen.

d) Ergebnisse

Die Einführung des Hypothyreose-Screenings hat einen Durchbruch in der Behandlung der angeborenen Hypothyreose gebracht. Wegen des progredienten Verlaufs der Erkrankung waren vor Einführung des Screenings die Kinder bei Diagnosestellung in 50% der Fälle älter als 3 Monate. Durch das Screening konnten alle Kinder noch innerhalb des 1. Trimenon behandelt werden. Nach einer europäischen Studie im Juni 1979 war das Alter der im Screening entdeckten Kinder bei Therapiebeginn $21,3 \pm 13$ Tage, nach nordamerikanischen Angaben 3–6 Wochen.

Die ältesten Kinder, von denen Nachuntersuchungsergebnisse der neurologischen und psychomotorischen Entwicklung vorliegen, sind erst 2,5 Jahre alt. Es ist zu früh, um über die endgültige Prognose eine ausreichende Aussage machen zu können. In fünf Jahren wird dies eher möglich sein.

Weder aufgrund tierexperimenteller Studien noch aufgrund klinischer Erfahrungen ist es zur Zeit möglich, eine Aussage darüber zu machen, wie lange der Hormonmangel des Neugeborenen bestehen darf, um durch die spätere Hormonsubstitution noch eine normale Entwicklung zu erreichen.

6. Aktueller Stand der bundesweiten Durchführung des Hypothyreose-Screenings

Obwohl bereits 1973 in Berlin die ersten methodischen und organisatorischen Studien durchgeführt wurden, konnte diese Untersuchung erst 1978 und 1979 auf Länderebene organisiert werden.

Die bisherigen Ergebnisse, welche auf einer Tagung im November 1979 in Frankfurt vorgetragen wurden, entsprechen den internationalen Erfahrungen.

Die Finanzierung erfolgte bisher in den Ländern Berlin, Hessen, Niedersachsen, Rheinland-Pfalz, Nordrhein-Westfalen mit staatlichen Mitteln. In Heidelberg und München wurden die Untersuchungen mit Mitteln des Bundesforschungsministeriums (Zweijahresstudie) finanziert. Im Saarland mußten bisher die Eltern selbst für die Unkosten aufkommen. Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 31. 10. 1979 nunmehr beschlossen, das Hypothyreose-Screening in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherungen aufzunehmen.

7. Das Homburger Modell des Hypothyreose-Screening

Dem Homburger Modell des Hypothyreose-Screening liegt folgendes Vorgehen zugrunde:

1. TSH-Bestimmung im Nabelschnurvollblut, getrocknet auf Filterpapier.
Ziel: Behandlung der angeborenen Hypothyreose noch bis zum Ende der ersten Lebenswoche.
2. Zweituntersuchung in der 4.–6. Woche anlässlich der U3.
Ziel: Behandlung der Hypothyreosen, die erst nach der Neugeborenenperiode manifest werden, noch bis zum Ende des I. Trimenon.

Gewinnung der Nabelschnurblutproben:

Nach dem Durchtrennen der Nabelschnur wird Blut aus dem plazentaren Teil der NS in ein Röhrchen gefüllt. Der Filterpapierstreifen wird hineingetaucht oder Blut direkt auf den FP-Streifen getropft. Zum Trocknen wird der blutgetränkte Streifen in ein leeres Reagenzröhrchen gehängt.

Versand der Proben:

Die trockenen Streifen müssen so bald wie möglich, d.h. noch am gleichen Tag der Geburt oder am folgenden Morgen ins Labor verschickt werden.

Probenganalyse im Laboratorium

Im Laboratorium eingehende Proben müssen noch am gleichen Tag angesetzt werden. Für die TSH- und T4-Bestimmung im Vollblut hat sich uns der Testkit der Firma Deutsche Pharmacia (Freiburg i. Br.) als zuverlässig und einfach in der Handhabung erwiesen. Es wird eine rasche Befunderhebung ermöglicht: TSH-Bestimmung nach 24 h, T4-Bestimmung nach 3 h.

Die Größe der einzusetzenden Filterpapierproben beträgt nur 3 mm im Durchmesser für T4 und 4,5 mm im Durchmesser für TSH.

Die untere Nachweisgrenze ist 10 mU TSH/ml

Die Intra-Assay-Varianz liegt < 5%.

Die Inter-Assay-Varianz liegt < 15%.

Vorgehen bei erhöhten TSH-Werten (Rückrufrate 0,15%):

Bei TSH-Werten über 50 mU/l wird telefonisch in der Klinik, in der das Kind sich noch befindet, eine Serum- und Filterpapierprobe angefordert. Nach der Blutentnahme wird sofort mit der Thyroxinbehandlung begonnen. Das Ergebnis liegt am folgenden Tag vor (5.–7. Lebenstag). Es kann dann entschieden werden, ob die Behandlung fortgeführt wird und weitere Untersuchungen durchgeführt werden müssen, oder ob die Behandlung abgebrochen werden kann.

Schrifttum:

ZABRANSKY, S.: Hypothyreosescreening bei Neugeborenen durch radioimmunologische Thyreotropinbestimmung. Urban-Schwarzenberg-Verlag, München 1976.

ZABRANSKY, S.: Hypothyreosescreening bei Neugeborenen. Med. Klinik 74, 1465–1470 (1979).

ZABRANSKY, S.: Langfristige Therapieüberwachung bei Kindern mit Hypothyreose. extracta paediatrica 3 (6), 433–436 (1979).

BURROW, G. N.: International Conference on Neonatal Thyroid Screening, Quebec, Canada, Sept. 1979. Verhandlungsbericht, im Druck (Raven Press, N.Y.).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. S. Zabransky
Leiter d. Abt. für Päd. Endokrinologie und ltd. OA
Universitäts-Kinderklinik
D-6650 Homburg/Saar



Nachtrag zur Arbeit Hypothyreose-Screening

Während der Drucklegung dieser Arbeit erschienen im Merkblatt Nr. 18 (Februar 1980) der kassenärztlichen Bundesvereinigung die Richtlinien zur Durchführung des Hypothyreose-Screening. Diese schreiben zwingend vor:

1. Die Blutentnahme muß am 5. Tag aus der Ferse entnommen werden.
2. Die TSH-Bestimmung muß im Vollblut getrocknet auf Filterpapier erfolgen.

Meine Kritik setzt an drei Punkten an:

1. am Zeitpunkt
2. am Ort der Blutentnahme und
3. am TSH-Bestimmungsverfahren.

Entsprechend den Empfehlungen der Internationalen Konferenz über Hypothyreose-Screening im September 1979 in Quebec wird der Antrag an die kassenärztliche Bundesvereinigung gestellt, die Richtlinien dahingehend zu ändern:

„Die Blutentnahme zur TSH-Bestimmung erfolgt unmittelbar nach der Geburt aus der Nabelschnur oder am 3.–6. Tag p.p. aus der Ferse oder einer Vene des Kindes. Die TSH-Konzentration wird im Vollblut getrocknet auf Filterpapier oder im Serum bzw. Plasma analysiert.“

Mit dieser Änderung der Richtlinien entgeht die KV dem Vorwurf, sie mache sich schuldig an der möglichen Entstehung zerebraler Schäden dieser Kinder, weil die jetzt geltende Vorschrift die Behandlung innerhalb der ersten Woche verhindert. Den Eltern werden damit auch die Grundlagen für mögliche Haftpflichtansprüche entzogen.

Prof. Dr. S. Zabransky