

Klinische Aspekte zur Immunpathogenese des Diabetes mellitus Typ I

W.A. Scherbaum

Abteilung Innere Medizin I, Klinikum der Universität Ulm (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. E.F. Pfeiffer)

Der Typ-I (insulinpflichtige) Diabetes mellitus unterscheidet sich vom Typ-II Diabetes [52] insbesondere durch den Nachweis immunologischer Veränderungen, die letztlich für die Pathogenese der Betazellzerstörung und damit des Insulinmangels verantwortlich gemacht werden. Die immunologischen Tests haben zu der Erkenntnis geführt, daß die Erstmanifestation des Typ-I Diabetes zwar im Kindes- und Jugendalter ein Maximum aufweist, jedoch auch ältere Personen betreffen kann. Die genetischen Grundlagen des Typ-I Diabetes wurden bereits oben dargestellt [35]. Die derzeitigen Vorstellungen über die Pathogenese des Typ-I Diabetes sind in Abb. 1 schematisch aufgezeichnet. Hier sollen die bei der Krankheit nachweisbaren Immunphänomene beschrieben und unter klinischer Sicht erörtert werden.

Der insulinpflichtige Diabetes kann gemeinsam mit anderen endokrinen Erkrankungen z.B. im Rahmen eines Schmidt-Syndroms auftreten [5, 15, 20]. Patienten mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen und insbesondere Patienten mit einem Morbus Addison tragen ein erhöhtes Risiko, einen Typ-I Diabetes zu entwickeln [48]. Die Beobachtung des Auftretens eines Typ-I Diabetes in Assoziation mit bekannten Autoimmunerkrankungen hat zum ersten Nachweis von Inselzellantikörpern in den Seren solcher Patienten geführt [9].

Inselzellantikörper (ICA)

Das Vorhandensein von Inselzellantikörpern im Serum ist eng mit dem Typ-I Diabetes verbunden. Beim frisch manifestierten Typ-I Diabetes können

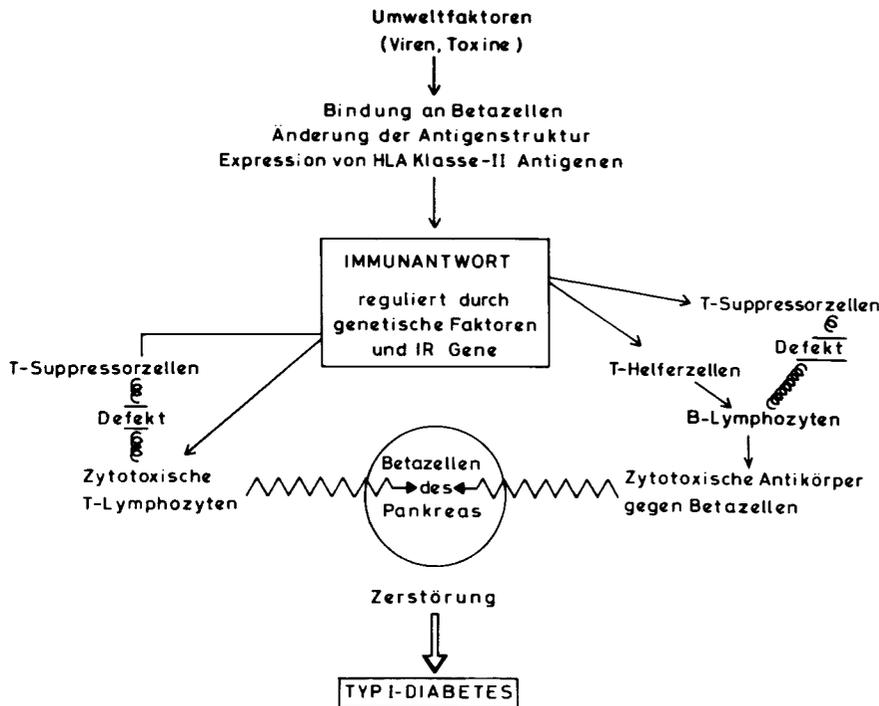


Abb. 1. Schematische Darstellung der Pathogenese des Typ-I Diabetes (nach Scherbaum & Berg, 1983, mit Genehmigung des Verlags Urban & Schwarzenberg)

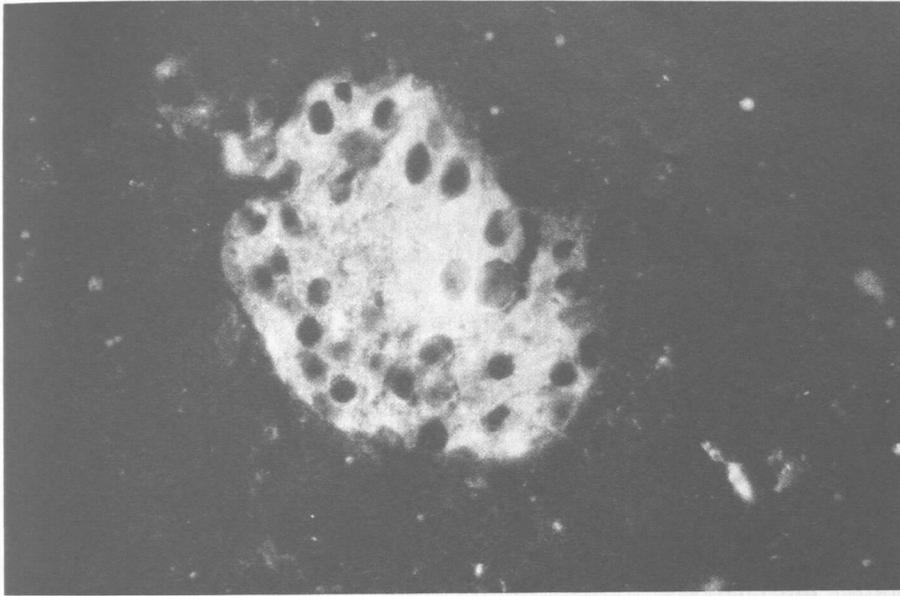


Abb. 2. Konventionelle Inselzellantikörper im Serum eines Patienten mit neuentdecktem Typ-I Diabetes. Der Nachweis erfolgte mit dem indirekten Immunfluoreszenztest auf einem unfixierten Cryostatschnitt von menschlichem Pankreas. Die Antikörper reagieren mit Zyttoplasmabestandteilen aller Inselzellen

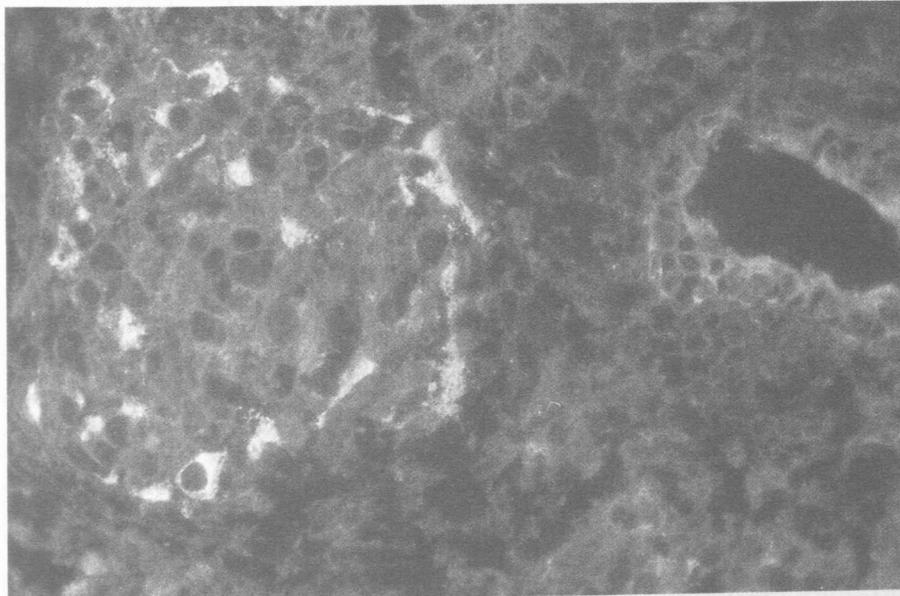


Abb. 3. Autoantikörper gegen einzelne Zellen der Pankreasinseln (selektives Muster), nachgewiesen mit dem indirekten Immunfluoreszenztest auf menschlichem Pankreas. Die positiven Zellen wurden durch Inkubation des Schnittes mit Antihormonsereen als Somatostatinzellen erkannt. Diese Antikörper sind sehr selten und haben keine Beziehung zum Diabetes

ICA in 70–90% der Fälle gefunden werden. Die Häufigkeit der positiven Fälle geht nach einem Jahr Diabetesdauer auf 50% zurück. Bei einem länger bestehenden insulinpflichtigen Diabetes finden sich ICA nur noch in 10–15% [18, 36, 64]. Bei gesunden Kontrollpersonen sind diese Autoantikörper äußerst selten positiv. Der Nachweis von ICA im Serum eines insulinpflichtigen Diabetikers erlaubt auf eine autoimmune Ursache des Diabetes zu schließen, auch wenn der Diabetes in atypischer Weise zunächst mit oralen Antidiabetika eingestellt werden kann.

Die ICA sind vom IgG-Typ und sie reagieren mit Zyttoplasmabestandteilen aller endokriner Inselzellen (Abb. 2), sie sind also nicht spezifisch gegen die Insulin-produzierenden Betazellen gerich-

tet. Das Inselzellantigen, mit dem diese Antikörper reagieren, konnte noch nicht isoliert werden. Auf Grund der physico-chemischen Eigenschaften und der Kreuzreagibilität mit monoklonalen Gangliosid-Antikörpern handelt es sich wahrscheinlich um ein Gangliosid [46]. Antikörper, die allein mit Glucagonzellen oder mit Somatostatinzellen reagieren (Abb. 3) sind nicht mit dem Diabetes assoziiert und sie haben keine erkennbare klinische Bedeutung [81].

Der indirekte Immunfluoreszenztest stellt immer noch die Methode der Wahl zum Nachweis der ICA dar. Für den Test werden unfixierte Kryostatschnitte von menschlichem Pankreas verwendet [62]. Da die Pankreaszellen Blutgruppenantigene exprimieren, die mit natürlichen Blutgruppenanti-

körpern im Patientenserum reagieren können, sollten Gewebe von Organspendern mit Blutgruppe 0 verwendet werden [31]. Alternativ kann der Test auch an Pankreas nicht-menschlicher Primaten durchgeführt werden. Die Verwendung von Paraffinschnitten ist heute obsolet, da Fixativa wie Bouin'sche Lösung oder Formalin die Antigenstruktur der Inselzellen ändern und zu falschen Ergebnissen führen können [10].

Etwa die Hälfte der ICA bindet Komplement und ein Teil davon reagiert ausschließlich mit Betazellen. Durch eine solche Komplementbindung kann eine zytotoxische Wirkung auf die Inselzellen ausgeübt werden [19, 41]. Die komplementbindenden ICA sind in der Regel dann nachzuweisen, wenn hohe Titer konventioneller IgG-Inselzellantikörper im Serum vorhanden sind [12]. In Verwandtenstudien von Typ-I Diabetikern sind komplementbindende ICA mit einem hohen Risiko für eine künftige klinische Manifestation des Diabetes verbunden [6, 27]. ICA können mit der Oberflächenmembran von Inselzellen reagieren [54] und die Insulinsekretion hemmen [34, 75]. Es ist jedoch fraglich, ob ICA das wesentliche pathogenetische Prinzip beim Typ-I Diabetes darstellen, zumal sie wie ICA meist gegen alle endokrinen Inselzellen gerichtet sind [77], während beim Typ-I Diabetes nur die Betazellen zerstört werden [26].

Insulin-Autoantikörper (IAA)

Bei etwa 40% der Patienten mit Typ-I Diabetes können mit empfindlichen Tests IAA nachgewiesen werden, bevor sie die erste Injektion von Insulin erhalten haben [3, 51, 79]. Diese Beobachtung scheint eine Möglichkeit zur Erfassung von Risikogruppen zu bieten. Insbesondere dann, wenn IAA vom IgG-Typ zusammen mit ICA gefunden werden, ist das Risiko für eine Diabetesentstehung hoch [69]. 95% der frisch manifestierten Typ-I Diabetiker haben entweder ICA oder IAA im Serum. IAA vom IgM-Typ sind nicht mit einer prädiabetischen Phase zu korrelieren [17]. Im Rahmen von Windpocken-Infektionen konnten in der Mehrzahl die Fälle IgM-IAA nachgewiesen werden [8]. Der Übergang von IgM- zu IgG-IAA ist möglicherweise ein entscheidender Faktor für das Diabetesrisiko.

Assoziierte nicht-pankreasspezifische Autoimmunphänomene beim Typ-I Diabetes

Neben den ICA können beim Typ-I Diabetes eine Reihe anderer Autoantikörper gehäuft nachgewiesen werden. Insbesondere kommen vermehrt Schilddrüsenantikörper und Parietalzellantikörper vor [7, 14, 21, 40, 57]. Der Nachweis solcher Autoantikörper kann z.B. auf eine bisher nicht erkannte

begleitende autoimmune Schilddrüsenerkrankung hinweisen oder deren Auftreten vorangehen.

Bei frisch manifestierten Typ-I Diabetikern kann eine erhöhte Zahl aktivierter T-Lymphozyten im peripheren Blut nachgewiesen werden [1]. Diese Veränderungen scheinen der Manifestation des Diabetes vorauszuweichen [32]. Eine erhöhte Zahl aktivierter T-Lymphozyten kann jedoch auch bei Virusinfekten, beim Morbus Basedow und beim Morbus Addison nachgewiesen werden [33, 56].

Zelluläre Autoimmunreaktionen

Wahrscheinlich sind hauptsächlich zelluläre Immunreaktionen für die Betazellzerstörung verantwortlich. Das Vorkommen zell-vermittelter Immunreaktionen ist bei Typ-I Diabetikern u.a. durch den Nachweis sensibilisierter Lymphozyten [49] und eines zytotoxischen Effekts peripherer mononukleärer Blutzellen belegt [39].

Veränderungen der T-Lymphozytenpopulationen spiegeln sich im peripheren Blut nur unvollständig wieder. Daher geben die bisher beschriebenen Daten kein einheitliches Bild. Eine Reihe von Autoren hat eine Verminderung der T-Suppressorzell-Aktivität beim Typ-I Diabetes beschrieben. Es ist interessant, daß eine solche Störung bei nicht Erkrankten ICA-positiven Individuen nicht nachzuweisen ist [53] und daß bei Typ-I Diabetikern das Ausmaß des Suppressorzelldefektes nach Ausgleich der Stoffwechsellage zurückgeht [16]. Bei Typ-I Diabetikern wird außerdem die Fähigkeit von Neutrophilen, *Candida albicans* in vitro abzutöten mit zunehmenden Glucosekonzentrationen gehemmt [80]. Diese Befunde bestätigen die klinische Beobachtung, daß die Immunitätslage beim Diabetes abhängig von der Stoffwechsellage vermindert ist.

Die zytotoxische Aktivität natürlicher Killerzellen (NK-Zellen) ist beim frisch manifestierten Typ-I Diabetes erniedrigt, während die inselzellspezifische Killerzellaktivität erhöht ist [47]. NK-Zellen haben eine Bedeutung für die Resistenz gegenüber Virusinfekten [30] und ein solcher Defekt könnte daher indirekt für die Auslösung des Diabetes eine Rolle spielen.

Zelluläre Veränderungen im Pankreas von Typ-I Diabetikern

Histologisch konnten insbesondere kurz nach dem Auftreten des Typ-I Diabetes mononukleäre zelluläre Infiltrationen der Pankreasinseln im Sinne einer floriden Insulitis nachgewiesen werden. Nach einem halben bis einem Jahr Diabetesdauer sind in den Inseln keine Rundzellinfiltrate mehr nachzuweisen. Bei insulinpflichtigen Diabetikern mit langer Krankheitsdauer sind keine Betazellen mehr

vorhanden, während Glucagon-, Somatostatin- und Penkreatisches Polypeptid (PP)-produzierende Inselzellen unverändert nachweisbar sind [25].

Die zellulären Autoimmunphänomene an den Pankreasinseln in situ konnten kürzlich an einem Mädchen mit einem frisch manifestierten Typ-I Diabetes näher charakterisiert werden [13]. In einigen Inseln konnten Komplementablagerungen nachgewiesen werden. Die infiltrierenden Zellen waren überwiegend zytotoxische bzw. Suppressor-T-Lymphozyten. Einige der T-Lymphozyten trugen als Hinweis auf ihren aktivierten Zustand HLA-DR und den Interleukin-2-Rezeptor an der Oberfläche.

Aberrante Expression von HLA-D/DR-Molekülen auf Betazellen bei der autoimmunen Insulinitis

HLA-Klasse II-Moleküle (DR, DP, DQ) können im Gegensatz zu Klasse-I-Antigenen (HLA-A, B, C) nur in Ausnahmefällen außerhalb des Immunsystems auf Organzellen nachgewiesen werden [4, 28, 38, 43, 55, 65]. In den oben zitierten In-Situ-Untersuchungen von Bottazzo wurden in den Pankreasinseln HLA-DR-Antigene auf Betazellen, nicht jedoch auf Glucagon- und Somatostatinzellen nachgewiesen [13]. Ob die Hypothese zutrifft, daß diese Expression von HLA-Klasse II-Molekülen auf Organzellen für die Organspezifität und die Auslösung der Autoimmunreaktion entscheidend ist [11] ist noch offen. Es könnte sich auch um sekundäre Veränderungen handeln.

Übertragung des Typ-I Diabetes bei Pankreastransplantationen

Bei HLA-identischen Zwillingen müßte die Übertragung eines Pankreassegments von einem gesunden Individuum auf seinen diabetischen Zwilling eigentlich ohne Immunsuppression toleriert werden. Bei drei solchen Fällen trat jedoch beim diabetischen Zwilling nach initialer Insulinfreiheit eine Insulinitis mit Untergang von Betazellen und letztlich erneut ein Diabetes auf. Eine solche Entwicklung ließ sich bei anderen Fällen von Isotransplantation durch eine prophylaktische immunsuppressive Behandlung verhindern [66, 73, 74].

Die prädiabetische Phase

Systematische immunologische Untersuchungen erstgradig Verwandter von Typ-I Diabetikern haben gezeigt, daß der oft abrupten klinischen Manifestation des insulinpflichtigen Diabetes eine jahrelange prädiabetische Phase vorausgehen kann, in der schon Inselzellantikörper im Serum nachzuweisen sind [27]. Dies konnte auch durch Untersuchungen von Seren nicht-konkordanter eineiiger Zwillinge und Drillinge gezeigt werden, deren Ge-

schwister diabetisch geworden waren. In den Seren der zunächst nicht diabetischen Probanden waren retrospektiv bis zu 9 Jahre vor Ausbruch des insulinpflichtigen Diabetes ICA nachweisbar [68].

Ein positiver Inselzellantikörpertest darf nicht mit einer bevorstehenden Erkrankung gleichgesetzt werden. Serologische Autoimmunphänomene, die zunächst nur die Autoimmunreaktion anzeigen, sind uns von der subklinischen Autoimmunthyreoiditis und der Autoimmunadrenalitis bereits bekannt [59, 60]. Aus der Arbeitsgruppe von Federlin wurde ein häufiges vorübergehendes Auftreten von ICA und insbesondere Inselzelloberflächen-Antikörpern nach Mumpsinfektionen beschrieben [29]. In anderen systematischen Studien wurden ICA nach Virusinfektionen selten beobachtet [8]. Unbestritten ist jedoch, daß ICA ohne ersichtlichen Grund auftreten und wieder verschwinden können [67]. Dies weist darauf hin, daß es reparative Prozesse gibt, die die Autoimmunreaktion zum Stillstand bringen können.

Metabolische Störungen in der prädiabetischen Phase

Ist ein nicht-diabetischer Proband ICA-positiv, so sollte eine metabolische Untersuchung angeschlossen werden. Wenn keine klinischen Symptome bestehen, so ist es sehr unwahrscheinlich, daß ein bisher unerkannter Typ-I Diabetes vorliegt. Die Bestimmung des Nüchternblutzuckers, des BZ-Tagesprofils und des HbA_{1c}-Spiegels reichen nicht aus, um die prädiabetische Phase nachzuweisen. Auch der orale Glucosetoleranztest ist nicht geeignet, eine Vorphase des Typ-I Diabetes zu erkennen [23].

Mit dem intravenösen Glucosetoleranztest ließ sich bei ICA-positiven monozygoten Geschwistern von Patienten mit Typ-I Diabetes eine langsam zunehmende Verschlechterung der Insulinsekretion der ersten Phase nachweisen [68]. Bei diesem Test werden innerhalb einer Minute 0,5 g Glucose/kg KG i.v. gespritzt und der Insulinanstieg im Serum wird nach einer und nach drei Minuten gemessen. Liegt die Summe beider Werte unter der ersten Percentile des Anstiegs normaler Kontrollpersonen (Abb. 4), so kann in 95% der Fälle mit einer Diabetesmanifestation innerhalb eines halben Jahres gerechnet werden.

Triggerfaktoren für den Typ-I Diabetes

Bei Patienten mit einem angeborenem Rötelsyndrom konnte in Australien im Laufe einer Nachbeobachtung über 30 Jahre in 40% der Fälle das Auftreten eines Diabetes beobachtet werden [42]. Weitergehende Untersuchungen sind nun aus New York publiziert worden. Dort wurden 241 Kinder mit einem angeborenem Rötelsyndrom nach

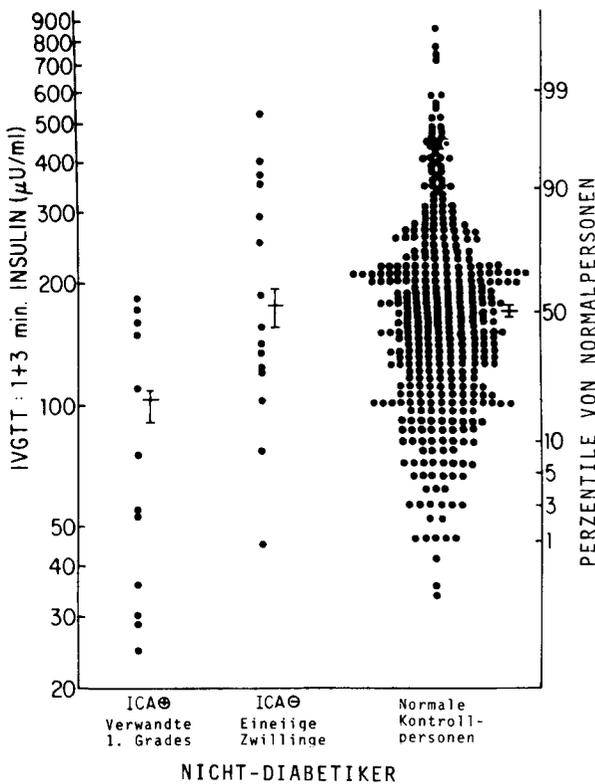


Abb. 4. Insulinanstieg in der ersten Phase des intravenösen Glucosetoleranztests bei Nicht-Diabetikern. Die Werte von erstgradig Verwandten und monozygoten Zwillingen von Typ-I Diabetikern sind im Vergleich zu nicht familiär belasteten Normalpersonen aufgetragen (aus Srikanta et al. 1985, mit Genehmigung der Massachusetts Medical Society)

durchschnittlich 17 Jahren nachuntersucht. 30 davon hatten einen insulinpflichtigen Diabetes und bei weiteren 17 war die Glucosetoleranz grenzwertig pathologisch. Bei 20% aller nachuntersuchten Kinder und bei der Hälfte der diabetischen Patienten fanden sich zytotoxische Inselzell-Oberflächenantikörper und in einem Drittel der Fälle waren auch Thyreoglobulinantikörper oder mikrosomale Schilddrüsenantikörper nachweisbar [24]. Bei über 80% der Patienten, bei denen ein Diabetes aufgetreten war, waren die HLA-Typen DR3 oder DR4 vorhanden, während DR2 nicht nachzuweisen war [58]. Damit zeigen Patienten, bei denen als Spätfolge nach intrauteriner Rötelninfektion ein Diabetes auftritt, ein ähnliches genetisches Muster wie Typ-I Diabetiker. Das angeborene Röteln Syndrom ist die einzige Infektionskrankheit, bei der eine strenge Assoziation mit dem insulinpflichtigen Diabetes sicher nachgewiesen werden konnte.

Aus experimentellen Untersuchungen ist bekannt, daß sich das Rötelnvirus im Pankreas vermehren und dort Schäden hervorrufen kann [45]. Bei der Pathogenese des Typ-I Diabetes müssen auch gegen Betazellen gerichtete „slow virus“-Infektionen in Betracht gezogen werden [50]. Banale Viren könnten als letzte Triggerfaktoren in Frage

kommen. Darauf weisen eine Reihe tierexperimenteller Befunde hin, bei denen das Betazell-toxische Streptozotozin in subdiabetogenen Dosen verabreicht wurde und eine Monate später nachfolgende Inokulation einer subdiabetogenen Dosis des insulinotropen Encephalomyelitisvirus bei der Maus einen Diabetes hervorrief.

Ansätze zur Immunintervention beim Typ-I Diabetes

Die Kenntnis von einer autoimmunen Genese des Typ-I Diabetes hat zu Versuchen geführt, die Krankheit durch eine Immunintervention zu behandeln. Basisuntersuchungen zu diesem Problem wurden an der BB-Ratte durchgeführt, deren spontan auftretender insulinpflichtiger Diabetes dem Typ-I Diabetes des Menschen sehr ähnelt [82]. Dabei zeigte sich unter anderem, daß eine Behandlung mit Ciclosporin A häufig zur Insulinfreiheit führt und daß das Auftreten des Diabetes in jedem Falle verhindert werden kann, wenn das Immunsuppressivum vor der zu erwartenden Manifestation im „Jugendalter“ der Tiere gegeben wird [37, 71].

Die Ciclosporinbehandlung ist inzwischen bei Patienten mit neu entdecktem Typ-I Diabetes eingesetzt worden. In Dosen, die denen entsprechen, die zur Verhinderung der Abstoßungsreaktion bei Organtransplantationen verabreicht werden, führt das Medikament in einem Drittel bis der Hälfte der Fälle zur Insulinfreiheit, sofern die Behandlung in den ersten Wochen nach Auftreten des Typ-I Diabetes begonnen wird [2, 72]. Die Ergebnisse dieser Felduntersuchungen konnten jetzt in einer Doppelblindstudie bestätigt werden [22]. Einschränkung ist jedoch zu erwähnen, daß Ciclosporin permanent gegeben werden muß, um den positiven Effekt zu erhalten. Dies ist bei den meist jungen Patienten in Anbetracht der potentiellen nephrotoxischen, hepatotoxischen und anderen Nebenwirkungen [44, 78] und insbesondere der möglichen Tumorinduktion [70] nicht zu rechtfertigen [63]. Daher werden derzeit Möglichkeiten gesucht, durch Immunmodulantien wie z.B. Ciamexon ähnliche positive Effekte zu erzielen [76].

Wie oben ausgeführt, ist eine optimale „Therapie“ des Typ-I Diabetes durch präventive Maßnahmen in der prädiabetischen Phase anzustreben. Dazu müssen wir jedoch Inselzellantikörper-Screeninguntersuchungen durchführen, um gefährdete Individuen zu erkennen. Außerdem brauchen wir noch mehr Informationen über die Ereignisse, die letztlich zum Ausbruch der Krankheit führen und über Möglichkeiten, diesen zu begegnen.

Zusammenfassung. Der Typ-I Diabetes ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von zellulären und humoralen Autoimmunreaktionen gegen Inselzellen. Daneben können bei solchen Patienten

oft assoziierte Autoantikörper gegen andere endokrine Organe nachgewiesen werden. Auch wenn zum Zeitpunkt der Erstmanifestation des Typ-I Diabetes häufig Hinweise für frische Virusinfektionen zu finden sind, so haben solche Infekte wahrscheinlich nur Triggerfunktion. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß der Manifestation des Typ-I Diabetes eine oft jahrelange prädiabetische Phase vorausgeht, in der schon Inselzellantikörper und Insulin-Autoantikörper im Serum nachweisbar sind. In dieser Phase ist die Durchführung eines intravenösen Glucosetoleranztests erforderlich, um an einer eingeschränkten Insulinantwort in der ersten Sekretionsphase den Übergang von der subklinischen Autoimmuninsulinitis in den manifesten Insulinmangeldiabetes zu erkennen. Die immunologischen Befunde haben zu zahlreichen Versuchen einer Immunintervention beim Typ-I Diabetes geführt. Trotz einiger optimistischer Berichte gibt es derzeit jedoch noch kein Medikament, das für die Behandlung des manifesten Typ-I Diabetes mit vertretbarem Langzeitrisiko erfolgreich eingesetzt werden kann.

Literatur

- Alvigi L, Johnston C, Hoskins PJ, Tee DEH, Pyke DA, Leslie RDG, Vergani D (1984) Pathogenesis of insulin-dependent diabetes: a role for activated T lymphocytes. *Lancet* 2:4-6
- Assan R, Feutren G, Debray-Sachs M, Quiniou-Debric MC, Laborie C, Thomas G, Chatenoud L, Bach JF (1985) Metabolic and immunological effects of cyclosporin in recently diagnosed type I-diabetes mellitus. *Lancet* 1:67-71
- Atkinson MA, MacLaren NK, Riley WR, Winter WE, Fisk DD, Spillar RP (1986) Are insulin autoantibodies markers for insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes* 35:894-898
- Ballardini G, Mirakian R, Bianchi FF, Pisi E, Doniach D, Bottazzo GF (1984) Aberrant expression of HLA-DR antigens on bile duct epithelium in primary biliary cirrhosis: relevance to pathogenesis. *Lancet* 2:1009-1113
- Beaven DW, Nelson DH, Renold AE, Thorn GW (1959) Diabetes mellitus and Addison's disease: a report on 8 patients and a review of 55 cases in the literature. *N Engl J Med* 261:443-454
- Betterle C, Zanette F, Tiengo A, Trevisan A (1982) Five year follow-up of non-diabetic polyendocrine patients with islet cell antibodies. *Lancet* 1:284-285
- Betterle C, Zanette F, Pedini B, Presotto F, Rapp LB, Monciotti CM, Rigon F (1984) Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives. *Diabetologia* 26:431-436
- Bodansky HJ, Grant PJ, Dean BM, McNally J, Bottazzo GF, Hambling MH, Wales JK (1986) Islet-cell antibodies and insulin autoantibodies in association with common viral infections. *Lancet* 2:1351-1353
- Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D (1974) Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2:1279-1283
- Bottazzo GF, Scherbaum WA, Hanafusa T (1983a) Recent advances in the study of autoimmune endocrine diseases by the use of immunofluorescence. *Ann N Y Acad Sci (USA)* 420:275-280
- Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M (1983) Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in the induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 2:1115-1119
- Bottazzo GF, Gleichmann H (1986) Immunology and diabetes workshops on the standardisation of cytoplasmic islet cell antibodies. *Diabetologia* 29:125-126
- Bottazzo GF, Dean BM, McNally JM, MacKay EH, Swift PGF, Gamble DR (1986) In situ characterization of autoimmune phenomena and expression of HLA molecules in the pancreas in diabetic insulinitis. *N Engl J Med* 313:353-360
- Bright GM, Blizzard RM, Kaiser DL, Clarke WL (1982) Organ-specific autoantibodies in children with common endocrine diseases. *J Pediatr* 100:8-14
- Carpenter ChCJ, Solomon N, Silverberg SG, Bledsoe T, Northcutt RC, Klinenberg JR, Bennett JL Jr, Harvey AN (1964) Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of 15 new cases including ten instances of co-existent diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* 43:153-180
- Crosti F, Secchi A, Ferrero E, Falqui L, Inverardi L, Pontiroli AE, Ciboddo GF, Pavoni D, Protti P, Rugarli C, Pozza G (1986) Impairment of lymphocyte-suppressive system in recent-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Correlation with metabolic control. *Diabetes* 35:1053-1057
- Dean BM, Becker F, McNally JM, Tarn AC, Schwartz G, Gale EAM, Bottazzo GF (1986) Insulin autoantibodies in the pre-diabetic period: correlation with islet cell antibodies and development of diabetes. *Diabetologia* 29:339-342
- Del Prete GF, Betterle C, Padovan D, Erle G, Toffolo A, Bersahi G (1977) Incidence and significance of islet-cell autoantibodies in different types of diabetes mellitus. *Diabetes* 26:909-915
- Dobersen MJ, Scharff JE, Ginsberg-Fellner F, Notkins AL (1980) Cytotoxic autoantibodies to beta cells in the serum of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 303:1493-1498
- Doniach D, Bottazzo GF (1981) Polyendocrine autoimmunity. *Clin Immunol Update* 95-121
- Dorchy H (1983) Organ-specific antibodies in young diabetics. *Acta Taediatr Scand* 72:131-132
- Feutren G, Papoz L, Assan R, Vialettes B, Karsenty G, Vexiau P, Du Rostu H, Rodier M, Sirami J, Lallamand A, Bach J-F (1986) Cyclosporin increases the rate and length of remissions in insulin-dependent diabetes of recent onset. Results of a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2:119-124
- Ganda OMP, Srikanta S, Brink SJ, Morris MA, Gleason RE, Soeldner JS, Eisenbarth GS (1984) Differential sensitivity to β -cell secretagogues in "early", Type I diabetes mellitus. *Diabetes* 33:516-521
- Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yagihashi S, Dobersen MJ, Taub F, Fedun B, McEvoy RC, Roman SH, Davies TF, Cooper LZ, Rubinstein P, Notkins AL (1984) Congenital rubella syndrome as a model for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* 27 [Suppl] 87-89
- Gepts W (1965) Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 14:619-633
- Gepts W, De Mey J (1978) Islet cell survival determined by morphology: an immunocytochemical study of the islets of Langerhans in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 27 [Suppl I]:251-261
- Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, McNally JM, Dean BM, Bottazzo GF, Cudworth AG (1981) The natural history of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: evidence for a long prediabetic period. *Lancet* 2:1363-1365
- Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Chiovato L, Russell RCG, Doniach D, Bottazzo GF (1983) Aberrant expression of HLA-DR antigen on thyrocytes in Graves' disease: relevance for autoimmunity. *Lancet* 2:1111-1115
- Helmke K, Otten A, Willems W et al. (1986) Islet cell antibodies and the development of diabetes mellitus in relation

- to mumps infection and mumps vaccination. *Diabetologia* 29:30–33
30. Herberman RB, Ortaldo JR (1981) Natural killer cells: their role in defenses against disease. *Science* 214:24–30
 31. Ito N, Nishi K, Nakajima M, Matsuda Y, Ishitani A, Mizumoto J, Hirota T (1986) Localization of blood group antigens in human pancreas with lectin-horseradish peroxidase conjugates. *Acta Histochem Cytochem* 19:205–218
 32. Jackson RA, Morris MA, Haynes BF, Eisenbarth GS (1984) Increased circulating Ia-antigen-bearing T cells in Type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 306:785–788
 33. Jackson RA, Haynes BF, Burch WM, Shimizu K, Bowring MA, Eisenbarth GS (1984) Ia + T cells in new onset Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 59:187–190
 34. Kanatsuna T, Lernmark A, Rubenstein AH, Steiner DF (1981) Block in insulin release from column-perfused pancreatic β -cells induced by islet cell surface antibodies and complement. *Diabetes* 30:231–234
 35. Köbberling J (1987) Genetik des Diabetes mellitus. *Internist* 28:210–217
 36. Lendrum R, Walker G, Cudworth AG, Theophanides C, Pyke DA, Bloom A, Gamble DR (1976) Islet-cell antibodies in diabetes mellitus. *Lancet* 2:1273–1276
 37. Like AA, Anthony M, Gubershi DL, Rossini AA (1984) Spontaneous diabetes mellitus in the BB/W rat. Effects of glucocorticoids, cyclosporin A, and antiserum to rat lymphocytes. *Diabetes* 32:326–330
 38. Lindahl G, Hedfors E, Klareskog L, Forsum U (1985) Epithelial HLA-DR expression and T lymphocytes subsets in salivary glands in Sjögren syndrome. *Clin Exp Immunol* 61:475–482
 39. Lohmann D, Krug J, Lampeter EF, Bierwolf B, Verlohren H-J (1986) Cell-mediated immune reactions against B cells and defect of suppressor cell activity in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 29:421–425
 40. Lorini R, Larizza D, Livieri C, Cammareri V, Martini A, Plebani A, Zanaboni D, Severi F (1986) Auto-immunity in children with diabetes mellitus and in their relatives. *Eur J Pediatr* 145:182–184
 41. Maruyama T, Takei J, Matsuba J, Taniyama M, Ikeda Y, Katako K, Abe M, Matsuki S (1984) Cell-mediated cytotoxic islet cell surface antibodies to human pancreatic beta cells. *Diabetologia* 26:30–33
 42. Meuser MA, Forrest JM, Honeyman MC, Burgess JA (1974) Diabetes, HLA-antigens and congenital rubella. *Lancet* 2:1508–1509
 43. Messenger AG, Bleehen SS, Slater DN, Rooney N (1984) Expression of HLA-DR in hair follicles in alopecia areata. *Lancet* 2:287
 44. Myers BD, Ross J, Newton T (1984) Cyclosporin-associated chronic nephropathy. *New Engl J Med* 311:699–705
 45. Naeye RL, Blanc W (1965) Pathogenesis of congenital rubella. *JAMA* 194:109–115
 46. Nayak RC, Omar MAK, Rabizadeh A, Srikanta S, Eisenbarth GS (1985) "Cytoplasmic" islet cell antibodies: evidence that the target antigen is a sialoglycoconjugate. *Diabetes* 34:617–619
 47. Negishi K, Waldeck N, Chandy G, Buckingham B, Kershner A, Fisher L, Gupta S, Charles MA (1986) Natural killer cell and islet killer cell activities in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 29:352–357
 48. Nerup J (1974) Addison's disease – clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol (Copenh)* 76:127–141
 49. Nerup J, Andersen OO, Bendixen G, Egeberg J, Gunnarsson R, Kromann H, Poulsen JE (1974) Cell-mediated immunity in diabetes mellitus. *Proc Roy Soc Med* 67:506–513
 50. Oldstone MBA, Southern P, Rodriguez M, Lampert P (1984) Virus persists in β cells of islets of Langerhans and is associated with chemical manifestations of diabetes. *Science* 224:1440–1443
 51. Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL (1983) Insulin antibodies in insulin-dependent diabetes before insulin treatment. *Science (Wash DC)* 222:1337–1339
 52. Pfeiffer EF (1987) Moderne Vorstellungen über Ätiologie und Pathogenese des Typ II Diabetes. *Internist* 28:218–227
 53. Pozzili P, Sensi M, Al-Sakkaf L, Tarn A, Zuccarini O, Bottazzo GF (1984) Prospective study on lymphocyte subsets in subjects genetically susceptible to type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 27:132–135
 54. Pujol-Borrell R, Khoury EL, Bottazzo GF (1982) Islet cell surface antibodies in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: use of human fetal pancreas cultures as substrate. *Diabetologia* 22:89–95
 55. Pujol-Borrell R, Todd I, Doshi M, Gray D, Feldmann M, Bottazzo GF (1986) Differential expression and regulation of MHC products in the endocrine and exocrine cells of the human pancreas. *Clin Exp Immunol* 65:128–139
 56. Rabinowe SL, Jackson RA, Dluhy RG, Williams GH (1984) Ia-positive T lymphocytes in recently diagnosed idiopathic Addison's disease. *Am J Med* 77:597–601
 57. Riley WJ, MacLaren NK, Lezotte DC, Spillar RP, Rosenbloom AL (1981) Thyroid autoimmunity in insulin dependent diabetes mellitus: the case for routine screening. *J Pediatr* 99:350–354
 58. Rubinstein P, Walker ME, Fedun B, Witt ME, Cooper LZ, Ginsberg-Fellner F (1982) The HLA system in congenital rubella patients with and without diabetes. *Diabetes* 31:1088–1091
 59. Scherbaum WA, Berg PA (1982a) Development of adrenocortical failure in non-addisonian patients with antibodies to adrenal cortex. *Clin Endocrinol* 16:345–352
 60. Scherbaum WA, Stöckle G, Wichmann J, Berg PA (1982b) Immunological and clinical characterization of patients with untreated euthyroid and hypothyroid autoimmune thyroiditis. Antibody spectrum, response to TRH and clinical study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 100:373–381
 61. Scherbaum WA, Berg PA (1983) Inselzell-Antikörper beim Diabetes mellitus. *Med Klin* 78:796–799
 62. Scherbaum WA, Mirakian R, Pujol-Borrell R, Dean BM, Bottazzo GF (1986) Immunocytochemistry in the study and diagnosis of organ-specific autoimmune disease. In: Polak JM, Van Noorden S (Hrsg) *Immunocytochemistry, modern methods and applications*, 2. Aufl. John Wright, Bristol, pp 456–476
 63. Scherbaum WA (1986) Ciclosporinbehandlung des neu-entdeckten Diabetes mellitus Typ I. *Dtsch Med Wochenschr* 111:1623–1624
 64. Scherthaner G, Banatvala JE, Scherbaum WA, Bryant J, Borkenstein M, Schober E, Mayr WR (1985) Coxsackie-B-virus-specific IgM responses, complement-fixing islet-cell antibodies, HLA DR antigens, and C-peptide secretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 2:630–632
 65. Selby WS, Janosy G, Mason DY, Jewell DP (1983) Expression of HLA-DR antigens by colonic epithelium in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 53:614–618
 66. Sibley RK, Sutherland DER, Goetz FC, Michael AF (1985) Recurrent diabetes mellitus in the pancreas iso- and allograft. A light and electron microscopic and immunohistochemical analysis of four cases. *Lab Invest* 53:132–144
 67. Spencer KM, Tarn A, Dean BM, Lister J, Bottazzo GF (1984) Fluctuating islet-cell autoimmunity in unaffected relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1:764–766
 68. Srikanta S, Ganda OMP, Rabizadeh A, Soeldner JS, Eisenbarth GS (1985) First-degree relatives of patients with type I diabetes mellitus: islet-cell antibodies and abnormal insulin secretion. *N Engl J Med* 313:461–464
 69. Srikanta S, Ricker AT, McCulloch DK (1986) Autoimmunity to insulin, beta cell dysfunction and development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet's* 35:139–142
 70. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, Rosenthal JT, Hakala TR, Shaw BW, Hardesty RL, Atchison RW, Jaffe R, Bahnson HT (1985) Reversibi-

- lity of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1:583
71. Stiller CR, Laupacis A, Keown PA, Gardell C, Dupre J, Thibert P, Wall W (1983) Cyclosporine. Action, pharmacokinetics and effect in the BB rat model. *Metabolism* 32:69–72
 72. Stiller CR, Dupre J, Gent M, Jenner MR, Keown PA, Laupacis A, Martell R, Rodger NW, Graffenried BJ, Wolfe BM (1984) Effects of cyclosporine immunosuppression in insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *Science* 223:1362–1367
 73. Sutherland DER, Sibley RK, Chinn P, Michael A, Srikanta S, Taub F, Najarian J, Goetz FC (1984) Twin-to-twin pancreas transplantation (TX). Reversal and reenactment of the pathogenesis of Type I diabetes. *Clin Res* 32:561A
 74. Sutherland DER, Goetz FC, Najarian JS (1986) Pancreas transplantation. *Clin Chem* 32:B83–B96
 75. Svenningsen A, Dryberg T, Gerling I, Lernmark A, Mak-Kay P, Rabinovitch A (1983) Inhibition of insulin release after passive transfer of immunoglobulin from insulin-dependent diabetic children to mice. *J Clin Endocrinol Metab* 57:1301–1304
 76. Usadel KH, Teuber J, Schmeidl R, Schwedes U, Bicker U, Herz M (1986) Management of Type I Diabetes with Ciamexone. *Lancet* 2:567
 77. Van De Winkel M, Smets G, Gepts W, Pipeleers D (1982) Islet cell surface antibodies from insulin-dependent diabetics bind specifically to pancreatic B cells. *J Clin Invest* 70:41–49
 78. Vanrenterghem Y, Roels L, Lerut T, Gruwez J, Michielsens P, Gresele P, Deckmyn H, Colucci M, Arnout J, Vermynen J (1985) Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporin-treated cadaveric kidney allograft recipients. *Lancet* 1:999–1002
 79. Wilkin T, Haskin P, Armitage M, Rodier M, Casey C, Diaz J, Pyke D, Leslie R (1985) Value of insulin autoantibodies as serum markers for insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1:480–482
 80. Wilson RM, Reeves WG (1986) Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes. *Clin Exp Immunol* 63:478–484
 81. Winter WE, MacLaren NK, Riley WJ, Unger RH, Neufeld M, Ozand PT (1984) Pancreatic alpha cell autoantibodies and glucagon response to arginine. *Diabetes* 33:435–437
 82. Yale J-F, Marliss EB (1984) Altered immunity and diabetes in the BB rat. *Clin Exp Immunol* 57:1–11

Priv.-Doz. Dr. W.A. Scherbaum
 Abt. Innere Medizin I
 Klinikum der Universität Ulm
 Steinhövelstraße 9
 D-7900 Ulm