

Seltenere Immunopathien des endokrinen Systems^{1,2}

Rare Autoimmune Endocrinopathies

W. A. Scherbaum

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

Zusammenfassung: Der idiopathische Morbus Addison, der idiopathische primäre Hypoparathyreoidismus und der idiopathische Diabetes insipidus sind sehr seltene endokrine Erkrankungen, denen häufig autoimmune Mechanismen zugrundeliegen. Durch den Nachweis spezifischer Autoantikörper oder sensibilisierter Lymphozyten im Patientenblut lassen sich die autoimmunen Formen differentialdiagnostisch von anderen Ursachen des Funktionsausfalls der entsprechenden Drüsen abgrenzen. Die immunologische und immunogenetische Untersuchung erlaubt außerdem Risikogruppen zu erkennen und bei Nachweis einer Funktionsstörung die Therapie frühzeitig einzuleiten.

Schlüsselwörter: Endokrine Autoimmunerkrankungen, Morbus Addison, primärer Hypoparathyreoidismus, zentraler Diabetes insipidus, polyendokrine Autoimmunerkrankungen

Summary: Idiopathic Addison's disease, idiopathic primary hypoparathyroidism and idiopathic central diabetes insipidus are very rare endocrine diseases often caused by autoimmune disturbances. Detection of specific autoantibodies or sensitized lymphocytes makes it possible to separate the autoimmune forms from other causes of glandular failure. Immunological and immunogenetic investigations also permit the recognition of individuals at risk, who may then undergo functional tests and eventually benefit from early hormone replacement therapy.

Key words: Endocrine autoimmune diseases, Addison's disease, primary hypoparathyroidism, central diabetes insipidus, polyendocrine autoimmune diseases

Einleitung

Nahezu alle endokrinen Organe können von Autoimmunerkrankungen betroffen werden. Daher gehört die Suche nach einer autoimmunen Ursache zum differentialdiagnostischen Repertoire bei zunächst unklaren endokrinologischen Störungen [36]. Der Nachweis spezifischer Autoantikörper sowie spezifisch sensibilisierter Lymphozyten im Blut der Patienten können als die charakteristischen immunologischen Befunde angesehen werden.

Das Spektrum des klinischen Korrelats der autoimmunen Entzündung reicht von der klinisch und biochemisch intakten Funktion des entsprechenden Organs [2, 38] bis zum kompletten Ausfall der Hormonsekretion [10, 14]. Es ist eine vornehmliche ärztliche Auf-

gabe, Risikogruppen zu identifizieren [16, 31, 42] und durch die Anwendung oder Veranlassung geeigneter Antikörperuntersuchungen die Diagnose frühzeitig zu stellen. Die Früherkennung seltenerer Autoimmunerkrankungen des endokrinen Systems ist oft sehr problematisch und daher verdient deren Beschreibung ein besonderes Interesse.

Morbus Addison

Die autoimmune Zerstörung der Nebennierenrinde (NNR) stellt in Mitteleuropa die häufigste Ursache für einen Morbus Addison dar [20]. Dagegen sind andere Ursachen wie eine Tuberkulose, beidseitige Nebennierenmetastasen, vaskuläre oder infektiöse Prozesse [15, 19, 25] nur für insgesamt 30 % der Fälle anzuschuldigen. Daher steht die Suche nach einer Autoimmunadrenitis im Vordergrund bei der ätiologischen Abklärung einer primären NNR-Insuffizienz [32], (Abb. 1).

¹ Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft Sche 225/2-1

² Vortrag: 34. Deutscher Kongreß für ärztliche Fortbildung am 30. Mai 1985 in Berlin

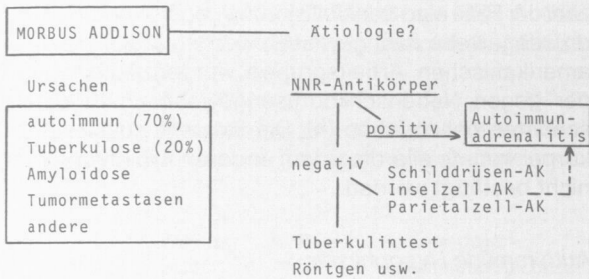


Abb. 1. Stellung der Antikörperuntersuchung in der Differentialdiagnose des Morbus Addison

Mit der indirekten Immunfluoreszenztechnik (IFL) können beim idiopathischen Morbus Addison in 50–60% der Fälle Autoantikörper gegen Zytoplasmabestandteile der NNR-Zellen nachgewiesen werden [3, 29, 44], (Abb. 2). Als Antigen eignen sich am besten menschliche Nebennieren von Spendern mit der Blutgruppe 0. Bei einer positiven Reaktion fluoreszieren meist alle drei Schichten der NNR, nicht jedoch das Nebennierenmark. Die Titer sind niedrig und schon eine positive Reaktion im unverdünnten Serum ist bedeutungsvoll, da die Antikörper bei Normalpersonen in weit unter 1% der Fälle gefunden werden [12, 19].

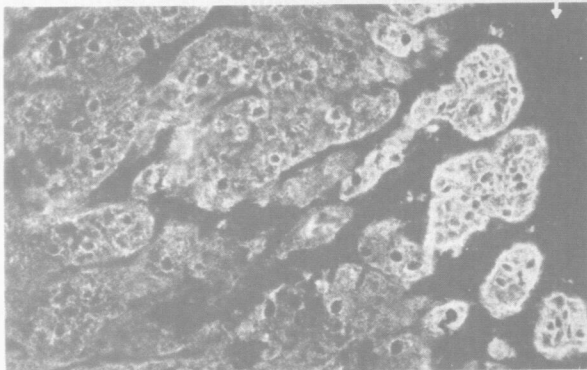


Abb. 2. Immunfluoreszenzmuster der Nebennierenrinden-Antikörper, nachgewiesen mit menschlicher Nebenniere. Der Pfeil weist auf die reaktionslose Nebennierenkapsel

Wir haben kürzlich einen hochempfindlichen ELISA entwickelt, mit dem es gelang, bei 78% der Patienten mit einem idiopathischen Morbus Addison NNR-Antikörper nachzuweisen [41]. Dieser Test ist empfindlicher als die IFL, er ist sehr gut reproduzierbar und bei entsprechender apparativer Ausstattung auch durch angelegtes Hilfspersonal durchführbar. Er wird daher die IFL für die Routinediagnostik der NNR-Antikörper ablösen.

Ein positiver Autoantikörperbefund sichert die Diagnose einer Autoimmunadrenalisitis, ein negatives Ergebnis schließt sie jedoch nicht aus. Die NNR-Antikörper fallen nämlich im Laufe der Jahre ab und können

dann ganz verschwinden [40], während der Morbus Addison oft erst nach vielen Jahren manifest wird, wenn beide Drüsen weitgehend zerstört sind. Auch wenn die spezifischen Autoantikörper negativ sind, läßt der Nachweis anderer organspezifischer Autoantikörper, die Diagnose einer assoziierten autoimmunen Schilddrüsenerkrankung oder eines Diabetes Typ I, eine autoimmune Genese des Morbus Addison annehmen [26]. Außerdem kann auch ein positiver MIF-Test mit Nachweis von spezifisch gegen die NNR sensibilisierten Lymphozyten im Patientenblut die Diagnose sichern [27]. Dieser Test ist allerdings aufwendig und wenig standardisiert.

Patienten mit einem unerkannten latenten Morbus Addison sind wegen ihrer eingeschränkten Cortisolreserve bei Stresssituationen jeder Art vital gefährdet. Durch den Nachweis von NNR-Antikörpern können Risikogruppen erkannt werden: erstgradig Verwandte von Patienten mit Morbus Addison sollten getestet werden. Bei der Untersuchung von Patienten, bei denen eine endokrine Autoimmunerkrankung vorlag, fanden wir in 3 bis 10% der Fälle NNR-Antikörper (Tab. 1) und bei der Kontrolle der Cortisolreserve der NNR im Synacthentest war bei 3 von 30 antikörperpositiven Individuen eine eingeschränkte Funktion festzustellen. Zwei weitere erwarben im Laufe von 3 Jahren eine meßbare NNR-Insuffizienz [33]. Diese Patienten gaben uncharakteristische Allgemeinbeschwerden wie Müdigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit an, die sich nach Einleitung einer Substitutionstherapie mit Cortisol besserten.

Tab. 1. NNR-Antikörper bei Patienten ohne Morbus Addison

Diagnose	Zahl getestet	NNR-AK		NNR- Insuffizienz	
		IgG	C ₃	Beginn	3 J.
M. Basedow	323	15 (4,6 %)	8	3	5
Hashimoto	105	6 (5,7 %)	3	0	0
I ^h Myxödem	29	3 (10,3 %)	2	0	0
Diabetes Typ I	55	2 (3,6 %)	1	0	0
Myasthenie	130	4 (3,1 %)	2	0	0
Kontrollen	268	0	0	0/30	0

Aus: Scherbaum u. Berg, Clin Endocr., 1982

Vorzeitige Menopause bei Morbus Addison

Der unbehandelte Morbus Addison geht oft mit einer hypergonadotropen primären oder sekundären Amenorrhoe einher. Die Zyklen treten aber in der Regel wieder auf, wenn die Substitutionstherapie mit Cortisol eingeleitet wird. In etwa 15% der Fälle finden sich jedoch Autoantikörper, die nicht nur gegen NNR-Gewebe, sondern auch gegen Steroid-produzierende Zellen von Gonaden (Abb. 3, 4) und Plazenta gerichtet sind [1]. Bei diesen Patienten liegt meist eine prämatüre

Menopause vor, die durch eine Substitutionsbehandlung der NNR-Insuffizienz nicht zu therapieren ist. In den meisten Fällen von prämaturner Menopause finden sich weder Steroidzell-Antikörper noch ein Morbus Addison. Bei diesen Patienten ist die zugrundeliegende Ursache der sekundären Amenorrhoe bisher noch unklar.

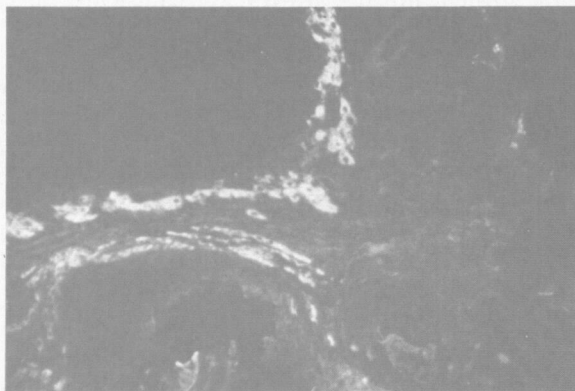


Abb. 3. Immunfluoreszenzmuster der Steroidzell-Antikörper im Serum einer Patientin mit Morbus Addison und sekundärer Amenorrhoe nachgewiesen auf Pavian-Ovar. Das Zytoplasma der Theca-Interna-Zellen ist gefärbt

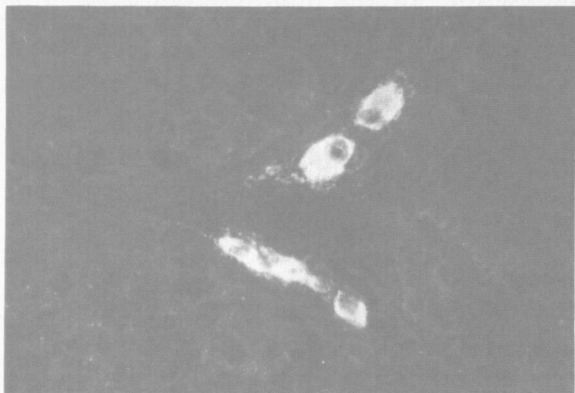


Abb. 4. Steroidzell-Antikörper nachgewiesen mit der indirekten Immunfluoreszenz auf menschlichem Hoden. Das Zytoplasma der Leydig-Zellen reagiert positiv

Primärer Hypoparathyreoidismus

Der idiopathische primäre Hypoparathyreoidismus ist auf eine erworbene Atrophie der Nebenschilddrüsen zurückzuführen. Die Erkrankung ist in Mitteleuropa äußerst selten und sie scheint in skandinavischen Ländern etwas häufiger vorzukommen [24]. Die ersten Symptome treten schon im Kindesalter auf und es können in wechselnder Reihenfolge ein autoimmuner Morbus Addison oder eine therapierefraktäre mukokutane Candidiasis hinzutreten. Immunologisch stehen Funktionsstörungen der T-Lymphozyten im Vordergrund und mit dem Migrations-Hemmtest kann in der Mehr-

zahl der Fälle eine Sensibilisierung gegen Nebenschilddrüsen-gewebe nachgewiesen werden [23]. Von einer amerikanischen Arbeitsgruppe wurden Autoantikörper gegen Nebenschilddrüsen-gewebe an Kryostat-schnitten beschrieben [4]. Die Existenz solcher Antikörper konnte allerdings von anderen Arbeitsgruppen nicht bestätigt werden.

Autoimmune Hypophysitis

Der Hypophysenvorderlappen kann in seltenen Fällen von einer autoimmunen Entzündung betroffen werden. Im Serum dieser Patienten können Autoantikörper gegen Prolaktin [6] -, Wachstumshormon [7] -, LH- oder FSH-produzierende Zellen [22] oder eine Kombination dieser Antikörper nachgewiesen werden. Pathologisch-anatomisch kann man eine lymphozytäre Infiltration der Hypophyse nachweisen [17, 30], wie wir es bei anderen Drüsen mit endokrinen Autoimmunerkrankungen beobachten.

Die klinische Bedeutung der Hypophysitis blieb lange Zeit unklar. In einigen Fällen liegt eine Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und manchmal eine Partialinsuffizienz vor, bei anderen sind jedoch alle Hypophysenfunktionstests normal. Neuere Ergebnisse aus der Gruppe von Bottazzo [21] ergaben, daß Inselzellantikörper-positive gesunde Verwandte von Typ I-Diabetikern in über einem Drittel der Fälle Hypophysenantikörper aufwiesen, während Seren von Patienten mit neu entdecktem juvenilen Diabetes nur in 17% und solche mit länger bestehendem Diabetes sehr selten positiv waren. Der Nachweis autoimmuner hypophysärer Prozesse in der präklinischen Phase des Diabetes Typ I läßt vermuten, daß ein pathogenes Agens (Virus?) sowohl die Hypophyse, als auch das endokrine Pankreas treffen und hiermit eine pluriglanduläre Entzündung auslösen kann.

Diabetes insipidus

Die Diagnose des Diabetes insipidus (DI) bereitet meist keine Schwierigkeiten. Beim zentralen DI besteht ein Mangel an dem Hormon Vasopressin und die Symptome sind durch Substitution des Hormons, heute am besten in Form von DDAVP (Minirin®) als Nasentropfen, gut zu beheben. Da jedoch behandlungsbedürftige generalisierte Prozesse zugrundeliegen können, ist in zunächst unklaren Fällen eine Suche nach der Ursache anzustreben.

Im Serum von Patienten mit einer idiopathischen Form des DI konnten wir mit der IFL an frischen Kryostat-schnitten menschlicher Hypothalami Autoantikörper gegen vasopressinproduzierende Zellen nachweisen [34]. Die Antikörper sind in einem Drittel der Fälle von idiopathischem DI positiv und sie kommen bei symptomatischen Formen mit Ausnahme der Histiozytosis X nur selten vor (Tab. 2). Die Existenz der autoimmunen Form des zentralen DI wird weiter belegt durch die Be-

obachtung, daß bei einem Drittel dieser Fälle Autoimmunerkrankungen peripherer endokriner Drüsen assoziiert vorliegen [35].

Tab. 2. Häufigkeit von Vasopressinzell-Antikörpern (AK) und assoziierten autoimmunen Störungen beim Diabetes insipidus (DI)

Art des Diabetes insipidus	Zahl der Fälle	AVP-Zell Anti-körper	Andere organ-spezifische AK und/oder Autoimmunerkrankungen	
			Erwachsene	Kinder
Idiopathischer zentraler DI	47	18 (32 %)	12 (36 %)	1 (7 %)
Histiozytosis X mit DI	13	7 (54 %)	0	0
Andere Formen des zentralen DI	68	2 (3 %)	7 (10 %)	0

Es gibt bisher nur wenige pathologisch-anatomische Untersuchungen über den idiopathischen zentralen DI. In jedem der bisher untersuchten Fälle fand man jedoch eine Atrophie und Gliose der supraoptischen und paraventriculären Nuclei des Hypothalamus [5, 8] und damit ein Korrelat der Fibrose der NNR beim Morbus Addison oder der Schilddrüse bei der atrophischen Form der Autoimmunthyreoiditis.

Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Vasopressinzellen zeigt, daß Autoimmunerkrankungen nicht nur periphere Drüsen, sondern auch den Hypothalamus betreffen können. Dies wird dadurch erklärbar, daß die Blut-Hirn-Schranke an einigen Stellen im Bereich der Hirnbasis, den sogenannten zirkumventrikulären Organen, durchbrochen ist [43]. Damit können Antigene des Hypothalamus von peripheren Lymphozyten erkannt werden und umgekehrt können in der Peripherie gebildete Autoantikörper wieder diese Strukturen erreichen [37]. Unter Verwendung von Hypothalamus-Zellkulturen haben wir inzwischen Autoantikörper gegen eine Reihe von Hypothalamuszellen gefunden und wir sind nun dabei, deren klinische Relevanz zu prüfen.

Polyendokrine Autoimmunerkrankungen

Verschiedene organspezifische Autoimmunerkrankungen können bei einem Patienten gleichzeitig oder zeitlich zueinander versetzt auftreten [11, 28]. Die schwerste und seltenste Form dieser polyendokrinen Autoimmunerkrankungen, der primäre Hypoparathyreoidismus mit Morbus Addison und mukokutaner Candidiasis wurde schon oben kurz beschrieben.

Beim Schmidt-Syndrom steht ein autoimmuner Morbus Addison im Zentrum und im klassischen Fall ist damit eine Autoimmunthyreoiditis [39] oder auch ein Diabetes Typ I [9] assoziiert. Als immunologische Nebenerkrankungen können eine perniziöse Anämie, Vitiligo, Alopezie oder seltener eine Myasthenia gravis vorliegen (Abb. 5).

Insgesamt findet man in der Hälfte der Fälle von autoimmunem Morbus Addison assoziierte Autoimmunerkrankungen und in über 60 % assoziierte organspezifische Autoantikörper. (Abb. 5). Daher empfiehlt es sich, bei einem Patienten mit bekanntem „idiopathischem“ Morbus Addison eine Reihe endokriner Autoantikörper zu bestimmen und insbesondere Schilddrüsenfunktionstests durchzuführen.

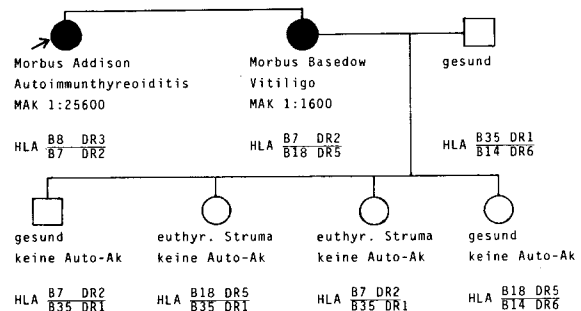


Abb. 5. HLA-Typen der Familie einer Patientin mit autoimmunem Morbus Addison und Autoimmunadrenitis

Bei einem weiteren Typ polyendokriner Autoimmunerkrankungen liegt ein Morbus Basedow, eine Hashimoto-Thyreoiditis oder ein primäres Myxödem assoziiert mit einem Diabetes Typ I, einer perniziösen Anämie oder anderen Autoimmunerkrankungen vor, die nicht in die oben genannten Gruppen einzuordnen sind.

Ein Patient, bei dem eine endokrine Autoimmunerkrankung diagnostiziert worden ist, trägt insgesamt ein erhöhtes Risiko, eine weitere Autoimmunerkrankung zu erwerben, der dann oft das Auftreten von Autoantikörpern im Serum vorausgeht [16]. Für das Vorkommen verschiedener Autoimmunerkrankungen bei einem Patienten könnten Virusinfekte angeschuldigt werden, die als initiales pathogenes Agens verschiedene endokrine Organe gleichzeitig befallen [18]. Da die autoimmunen Syndrome jedoch familiär gehäuft auftreten, müssen zusätzlich genetische Faktoren diskutiert werden, die zur Entwicklung solcher autoimmuner Prozesse disponieren [13].

Literatur

- Anderson JR, Goudle RB, Gray K, Stuart-Smith DA (1968) Immunological features of idiopathic Addison's disease: an antibody to cells producing steroid hormones. Clin exp Immunol 3: 107

2. Bastenie PA, Bonnyns M, Vanhaelst L (1980) Grades of subclinical hypothyroidism in asymptomatic autoimmune thyroiditis revealed by the thyrotropin-releasing hormone test. *J clin Endocr* 51: 163
3. Blizzard RM, Chandler RW, Kyle MA, Hung W (1962) Adrenal antibodies in Addison's disease. *Lancet* 2: 901
4. Blizzard RM, Chee D, Davis W (1966) The incidence of parathyroid and other antibodies in sera of patients with idiopathic hyperparathyroidism. *Clin exp Immunol* 1: 119
5. Blotner H (1958) Primary or idiopathic diabetes insipidus: a system disease. *Metabolism* 7: 191
6. Bottazzo GF, McIntosh C, Stanford W, Preece M (1980) Growth-hormone-cell antibodies and partial growth-hormone deficiency in a girl with Turner's syndrome. *Clin Endocr* 12: 1
7. Bottazzo GF, Pouplard A, Florin-Christensen A, Doniach D (1975) Autoantibodies to prolactin-secreting cells of human pituitary. *Lancet* 2: 97
8. Braverman LE, Mancini JP, McGoldrick DM (1965) Hereditary idiopathic diabetes insipidus. A case report with autopsy findings. *Ann intern Med* 63: 503
9. Carpenter Ch CJ, Solomon N, Silverberg SG, Bliedsoe T, Northcutt RC, Klienberger JR, Bennet Jr JL, Harvey AM (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
10. Doniach D, Bottazzo GF, Russell RCG (1979) Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). *Clin Endocrinol Metab* 8: 63
11. Doniach D, Bottazzo GF (1981) Polyendocrine autoimmunity. In: Franklin, EC (Ed) *Clinical Immunology Update*. Elsevier, New York, p 95
12. Doniach D, Bottazzo GF, Drexhage HA (1982) The autoimmune endocrinopathies. In: Peters K, Lachmann PJ (Hrsg) *Clinical Aspects of Immunology*. Blackwell Scientific, Oxford, p 903
13. Doniach D, Cudworth AG, Khoury EL, Bottazzo GF (1982) Autoimmunity and the HLA-system in endocrine diseases. *Recent Progr Endocrinol* 2: 99
14. Doniach D, Roitt IM (1976) Autoimmune thyroid disease. In: Miescher PA, Müller-Eberhard HJ (Hrsg) *Textbook of Immunopathology*. Grune & Stratton, New York 2, p 715
15. Eisenstein AB (1968) Addison's disease: etiology and relationship to other endocrine disorders. *Med Clin North Amer* 52: 327
16. Gorsuch AM, 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 pre-diabetic period. *Lancet* 2: 1363
17. Goudie RB, Pinkerton PH (1962) Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman. *J Path Bact* 83: 584
18. Haspel MV, Onodera T, Prabhakar BS, Horita M, Suzuki H, Notkins AL (1983) Virus-induced autoimmunity: monoclonal antibodies that react with endocrine tissues. *Science* 220: 304
19. Irvine WJ (1978) Autoimmunity against steroid producing organs. In: Miescher PA, Bolis L, Gorini S, Lambo TA, Nossal GJV, Torrigiani G (Hrsg) *Menarini Series on Immunopathology*. Schwabe, Basel Stuttgart, p 35
20. Mason AS, Meade TW, Lee JAH, Morris JN (1968) Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 2: 744
21. Mirakian R, Cudworth AG, Bottazzo GF, Richardson CA, Doniach D (1982) Autoimmunity to anterior pituitary cells and the pathogenesis of Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet* 1: 755
22. Mirakian R, Richardson CA, Bottazzo GF, Doniach D (1981) Humoral autoimmunity to gut-related endocrine cells. *Clinical Immunology Newsletter* 2: 161
23. Moulias R, Goust JM, Muller-Berat CN (1971) Hypoparathyroidism and cell-mediated immunity. *Lancet (letter)* 1: 1239
24. Myllarniemi S, Perheentupa J (1978) Oral findings in the autoimmune polyendocrinopathy-candidosis syndrome (APECs) and other forms of hypoparathyroidism. *Oral Surg* 45: 721
25. Nerup J (1974) Addison's disease – clinical studies. A report of 108 cases. *Acta endocr (Kbh)* 76: 127
26. Nerup J (1974) Addison's disease – serological studies. A report of 108 cases. *Acta endocr (Kbh)* 76: 142
27. Nerup J, Bendixen G (1969) Anti-adrenal cellular hypersensitivity in Addison's disease. II. Correlation with clinical and serological findings. *Clin exp Immunol* 5: 341
28. Neufeld M, MacLaren N, Blizzard R (1980) Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 9: 154
29. Pousset G, Monier JC, Thivolet J (1970) Anticorps antisurrénaux et maladie d'Addison. *Annales d'Endocrinologie (Paris)* 31: 995
30. Richtsmeier AJ, Henry RA, Bloodworth JMB, Ehrlich EN (1980) Lymphoid hypophysitis with selective adrenocorticotrophic hormone deficiency. *Arch Intern Med* 140: 1243
31. Scherbaum WA (1985) Frühdiagnose endokriner Autoimmunerkrankungen. *Internist Prax* 25: 99
32. Scherbaum WA, Berg PA (1981) Bedeutung von Antikörpern in der Diagnostik endokrinologischer Erkrankungen. *Dtsch med Wschr* 106: 308
33. Scherbaum WA, Berg PA (1982) Development of adrenocortical failure in non-addisonian patients with antibodies to adrenal cortex. A clinical follow-up study. *Clin Endocr* 16: 345
34. Scherbaum WA, Bottazzo GF (1983) Autoantibodies to vasopressin-cells in idiopathic diabetes insipidus: evidence for an autoimmune variant. *Lancet* 1: 897
35. Scherbaum WA, Bottazzo GF, Doniach D (1983) Autoimmune Form des zentralen Diabetes insipidus mit Antikörpern gegen Vasopressin-produzierende Zellen des Hypothalamus. *Dtsch med Wschr* 108: 1053
36. Scherbaum WA, Mirakian R, Pujol-Borrel R, Dean BM, Bottazzo GF (1983) Indirect immunofluorescence in the study of organ-specific autoimmune diseases. In: Polak JM, Van Noorden S (Hrsg) *Immunocytochemistry. Practical Applications in Pathology and Biology*. Wright PSG, Bristol London Boston, Seite 346
37. Scherbaum WA, Rosenau KO (1983) Moderne Aspekte neuroendokriner Funktionen des Hypothalamus. *Akt Endokr Stoffw* 4: 155
38. Scherbaum WA, Stöckle G, Wichmann J, Berg PA (1982) Immunological and clinical characterization of patients with untreated euthyroid and hypothyroid autoimmune thyroiditis. *Acta endocr* 100: 373
39. Schmidt MB (1926) Eine biglanduläre Erkrankung (Nebenniere und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii. *Verh dtsch Ges Path* 21: 212
40. Sotiou F, Bottazzo GF, Doniach D (1980) Immunofluorescence studies on autoantibodies to steroid producing cells, and to germine cells in endocrine disease and infertility. *Clin exp Immunol* 39: 97
41. Stechemesser E, Scherbaum WA, Großmann T, Berg PA (1985) An ELISA method for the detection of autoantibodies to adrenal cortex. *J Immunol Methods* 80: 67
42. Tunbridge WMG, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, Evered DC, Evans JG, Hall R, Smith P, Stepenson J, Young E (1981) Natural history of autoimmune thyroiditis. *Brit med J* 282: 258
43. Weindl A (1973) Neuroendocrine aspects of circumventricular organs. In: Ganong WF, Martini L (Hrsg) *Frontiers in Neuroendocrinology*. New York, Oxford University Press, Seite 3
44. Wuepper KD, Wegienka LC, Fudenberg HH (1969) Immunologic aspects of adrenocortical insufficiency. *Amer J Med* 46: 206