

Autoimmunität und Innere Sekretion

Scherbaum, W. A. (Universitätsklinik Ulm)

Einführung

Autoimmunerkrankungen spielen in der Endokrinologie eine große Rolle. Alte Namen wie „Idiopathisches Myxödem“ oder „Idiopathischer Morbus Addison“ belegen, daß für das Auftreten der Erkrankung zunächst keine Erklärung gefunden werden konnte. Mit der Entwicklung neuer diagnostischer Möglichkeiten ist nun klargestellt, daß Autoimmunerkrankungen häufiger vorkommen, als ursprünglich angenommen worden war. Die Ausprägung endokriner Autoimmunerkrankungen variiert stark: Am einen Ende des Spektrums stehen Individuen, die z.B. serologische Zeichen der autoimmun-entzündung einer Drüse aufweisen, bei denen jedoch die Hormontests normal ausfallen. Am anderen Ende steht die voll ausgeprägte Erkrankung mit schwerer entzündlicher Rundzellinfiltration der entsprechenden Drüse, die oft zum Verlust des hormonaktiven Parenchyms und zum bindegewebigen Ersatz des Organs führt.

Einige allgemeine Charakteristika von Autoimmunerkrankungen sind des weiteren, daß solche Fälle familiär gehäuft anzutreffen sind. Zum Beispiel ist bei 20% der Patienten mit einem Typ I (insulinpflichtigen) Diabetes mellitus in der Familie ein weiterer entsprechender Fall nachzuweisen. Außerdem tragen Patienten mit endokrinen Autoimmunerkrankungen ein erhöhtes Risiko, eine zweite Autoimmunerkrankung zu erwerben. Solche polyendokrinen Fälle (Neufeld et al. 1980; Doniach und Bottazzo 1981; Scherbaum et al. 1986) treten oft erst zutage, wenn man die entsprechenden serologischen Untersuchungen veranlaßt. Es ist auch wichtig zu wissen, daß diese Erkrankungen nicht gleichzeitig aufzutreten brauchen, sondern um viele Jahre zueinander versetzt sein können. Besonders hoch ist das Risiko bei Patienten mit einem autoimmunem Morbus Addison. Etwa die Hälfte dieser Patienten erwirbt im Laufe des Lebens eine zweite Autoimmunerkrankung (Nerup 1974). Wenn daher ein entsprechender Autoantikörpertest positiv ausfällt, so sollten Funktionsuntersuchungen der betroffenen Organe in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die bisher bekannten Autoimmunerkrankungen in der Endokrinologie und die damit assoziierten HLA- Typen.

Tabelle 1

Organ	Autoimmunerkrankung	gehäufte HLA-Typen
Schilddrüse	Basedow-Hyperthyreose, Hashimoto-Thyreoiditis, primäres Myxödem, asymptomatische Autoimmunthyreoiditis	DR 3 DR 5 DR 3 ?
Pankreas	Diabetes Typ I	DR 3, DR 4
Nebennierenrinde	Autoimmuner Morbus Addison	DR 3
Gonaden	Prämatüre Menopause bei M. Addison	DR 3
Nebenschilddrüse	Idiopathischer Hypoparathyreoidismus	?
Hypophyse	Idiopathische Hypophysen-Vorderlappen- insuffizienz	?
Hypothalamus	Idiopathischer zentraler Diabetes Insipidus	?

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen

Ein hoher Anteil von Schilddrüsenerkrankungen hat eine autoimmune Ursache, die in den meisten Fällen bereits durch eine einmalige Antikörperuntersuchung aufgedeckt werden kann. Der Nachweis spezifischer Serumantikörper insbesondere gegen Schilddrüsenmikrosomen, Thyreoglobulin oder TSH-Rezeptoren liefert daher einen entscheidenden Beitrag zur Klärung der Kardinalsymptome Struma, Schilddrüsenschmerz, Hypothyreose, Hyperthyreose und Exophthalmus (Scherbaum und Berg 1984). Die klassische Form der Autoimmunthyreoiditis ist die *Hashimoto-Thyreoiditis*, bei der eine diffuse lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse und eine Struma vorhanden sind (Doniach et al. 1979). Eine Hypothyreose liegt nur in maximal der Hälfte der Fälle vor (Scherbaum et al. 1982). Bei der atrophischen Form der Autoimmunthyreoiditis, dem *primären Myxödem*, kommt es primär nicht zu einem kompensatorischen Größenwachstum intakter Schilddrüsenfollikel, so daß die Strumabildung ausbleibt und letztlich die Atrophie der Schilddrüse resultiert (Bastenie et al. 1985). Für dieses unterschiedliche Verhalten hat man Schilddrüsenwachstums-stimulierende und -blockierende Autoantikörper postuliert und inzwischen nachgewiesen (Drexhage et al. 1981; Chiovato et al. 1983; Schatz et al. 1986).

Die häufigste Form autoimmuner Schilddrüsen-„Erkrankungen“ ist die asymptomatische Autoimmunthyreoiditis. Hierbei werden zwar Schilddrüsenantikörper, jedoch keine morphologischen oder funktionellen Störungen der Schilddrüse gefunden. In großen epidemiologischen Studien wurde nachgewiesen, daß nur ein kleiner Teil dieser Fälle in eine Erkrankung ausmündet. Die entsprechenden Patienten haben häufig hochtitrige Antikörper, und beim primären Screening waren retrospektiv die TSH-Werte im Serum schon erhöht gewesen (Tunbridge et al. 1981; Aho et al. 1985; Bjørn et al. 1984).

Die Hyperthyreose des *Morbus Basedow* ist eine der wenigen Autoimmunerkrankungen, bei denen der Nachweis erbracht ist, daß Autoantikörper direkt an der Pathogenese beteiligt sind. Es handelt sich hier um spezifische Antikörper gegen TSH-Rezeptoren der Schilddrüsenepithelien, die unkontrolliert vom Regelmechanismus die Schilddrüsenhormonsynthese und -sekretion stimulieren (Finke et al. 1981). Ein Verschwinden oder Wiederauftreten von TSH-Rezeptorantikörpern ist allerdings kein absolut zuverlässiger Parameter für den Eintritt einer Remission der Erkrankung unter der Therapie. Es ist hier zu bedenken, daß die Messung der TSH-Rezeptorantikörper mit den käuflichen Radioliganden-Assays nur die Bindung von TSH an den Rezeptor mißt (Schleusener et al. 1978). Andere Tests, wie z.B. die Messung des cAMP-Anstiegs in Schilddrüsenpräparaten oder Schilddrüsenzellkulturen oder auch die Messung des Anstiegs von Thyroxin, Trijodthyronin oder Thyroglobulin nach Zugabe des Serums eines Patienten mit Morbus Basedow, stellen zuverlässigere Parameter für die schilddrüsenstimulierende Wirkung dieser Antikörper dar (Hoermann et al. 1986; Morita et al. 1986; Yamashita et al. 1986). Solche Tests sind allerdings recht aufwendig und nicht kommerziell verfügbar.

Typ I (insulinpflichtiger) Diabetes mellitus

Der Typ I Diabetes ist durch eine Reihe von Autoimmunphänomenen gekennzeichnet. Er betrifft insbesondere Kinder und jugendliche Erwachsene. Durch die Bestimmung von Inselzellantikörpern ist jedoch klargeworden, daß ein Typ-I-Diabetes auch im höheren Lebensalter auftreten kann. Die Bestimmung dieser Antikörper hat auch zu der Erkenntnis geführt, daß dem plötzlichen klinischen Auftreten der Erkrankung in der Regel eine lange präklinische Phase der Autoimmuninsulinitis vorangeht. Immunogenetik, Pathogenese und Immunphänomene beim Typ I Diabetes sind andernorts im Detail beschrieben (Scherbaum 1987) und sollen hier nicht weiter diskutiert werden.

Morbus Addison

Während früher in Mitteleuropa die Tuberkulose die häufigste Ursache für einen Morbus Addison darstellte, steht heute die autoimmune Zerstörung der Nebennierenrinde mit einem Anteil von 70% der Fälle an erster Stelle. Daher steht die Suche nach spezifischen Nebennierenrinden-Antikörpern im Vordergrund bei der ätiologischen Abklärung einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz. Mit dem indirekten Immunfluoreszenztest sind 50–60% der Fälle positiv; mit einem hochempfindlichen ELISA haben wir Nebennierenrinden-Antikörper bei knapp 80% der Patienten mit einem idiopathischen Morbus Addison nachweisen können (Stechemesser et al. 1985). Ein positiver Autoantikörperbefund sichert zwar die Diagnose einer autoimmunen Adrenalitis; ein negatives Ergebnis schließt sie jedoch nicht aus.

Ein Morbus Addison wird in der Regel erst klinisch manifest, wenn über 90% des funktionstüchtigen Parenchyms beider Nebennieren zerstört sind. Patienten mit einem unerkannten latenten Morbus Addison sind wegen ihrer eingeschränkten Cortisolreserve bei Stresssituationen jeder Art vital gefährdet. Durch den Nachweis von Nebennierenrinden-Antikörpern können Risikogruppen, wie z.B. erstgradig Verwandte von Patienten mit Morbus Addison, frühzeitig erkannt und die Stimulationstests der Nebennierenrinde durchgeführt werden (Scherbaum und Berg 1982).

Der unbehandelte Morbus Addison geht häufig mit einer gonadalen Insuffizienz einher. Diese Insuffizienz verschwindet in der Regel nach Einleitung einer Substitutionstherapie mit Cortisol. Bei einem geringen Teil der Fälle bleibt jedoch die Gonadeninsuffizienz z.B. in Form einer sekundären Amenorrhoe bestehen. Hier findet man dann in der Regel Autoantikörper, die gegen Steroid-produzierende gonadale Zellen gerichtet sind (Irvine 1978).

Der *primäre idiopathische Hypoparathyreoidismus* ist sehr selten. In den meisten Fällen tritt er schon im Kindesalter auf und wird später von der Entwicklung eines autoimmunen Morbus Addison gefolgt (Myllarniemi und Perheentupa 1978). Das intensivere Studium dieser Krankheitsgruppe ist Gegenstand einer laufenden multizentrischen Studie des endokrinologischen Arbeitskreises deutscher Pädiater.

Idiopathischer zentraler Diabetes Insipidus

Etwa bei der Hälfte der Fälle von spontan entstandenem zentralen Diabetes Insipidus kann man zunächst keine zugrundeliegende Ursache nachweisen. In einem Drittel solcher idiopathischen Fälle konnten nun Autoantikörper gegen die Vasopressin-produzierenden Zellen im Hypothalamus nachgewiesen werden (Scherbaum und Bottazzo 1983). Bei den wenigen bisher pathologisch-anatomisch untersuchten Fällen fand sich eine Atrophie und Gliose der supraoptischen und paraventriculären Nuclei des Hypothalamus und damit ein Korrelat der Fibrose der Nebennierenrinde beim Morbus Addison oder der Schilddrüse beim primären Myxödem.

Autoantikörper gegen Hypophysenvorderlappen-Zellen

Abschließend sollen noch einige sehr neue Daten unserer Gruppe präsentiert werden, die möglicherweise für das therapeutische Vorgehen beim Cushing-Syndrom Bedeutung erlangen werden.

Autoantikörper gegen Hypophysenvorderlappen-Zellen sind bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen beschrieben worden, insbesondere bei der idiopathischen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, einigen Fällen von Wachstumshormonmangel und auffälligerweise bei einem Drittel gesunder Inselzellantikörper-positiver erstgradig Verwandter von Patienten mit Typ I Diabetes (Mirakian et al. 1982). Bisher war es

Tabelle 2. Präoperativ bestimmte Antikörper gegen ACTH-Zellen der Hypophyse in Abhängigkeit vom Erfolg der mikrochirurgischen Hypophysenoperation beim Cushing-Syndrom

Postoperativer Status	Zahl der Fälle	Hypophysenantikörper	
		negativ	positiv
Remission	27	24	3 (11%)
Keine Remission	24	14	10 (42%)

jedoch unmöglich gewesen, spezifische Autoantikörper gegen ACTH-produzierende Zellen der Hypophyse nachzuweisen.

ACTH-Zellen adulter Hypophysen tragen Fc-Rezeptoren an ihrer Oberfläche, so daß es zu einer unspezifischen Bindung der Immunglobuline von Normalpersonen kommt (Pouplard et al. 1976). Wir haben nun gefunden, daß humane fötale Hypophysen keine Fc-Rezeptoren auf ACTH-Zellen präsentieren. ACTH-Zell-Antikörper fanden sich fast ausschließlich bei Patienten mit Cushing-Syndrom. Die Spezifität der Antikörper wurde durch Absorptionsstudien und durch eine Reaktivität mit dem Fc-freien F(ab)₂ Teil der Immunglobuline bewiesen.

Zusammen mit der neurochirurgischen Abteilung der Universität Erlangen haben wir eine systematische Studie zur Beurteilung der Bedeutung dieser ACTH-Zell-Antikörper durchgeführt. Seren von 51 Patienten mit einem zentralen Cushing-Syndrom wurden vor und 1, 3 und 12 Wochen nach einer mikrochirurgischen Adenomektomie der Hypophyse untersucht. Bei jedem dieser Patienten lagen zu den entsprechenden Zeitpunkten auch Funktionstests der Hypophyse einschließlich eines Dexamethason-Suppressionstests vor.

In einer Gruppe von 27 Patienten, die nach der Operation in eine vollständige Remission kamen, hatten nur 3 ACTH-Zell-Antikörper. Dagegen waren bei 10 von 24 Patienten (42%), bei denen durch die Operation keine vollständige Remission erreicht wurde, die Antikörper positiv (Scherbaum et al. 1987). Es ist wichtig zu betonen, daß die Autoantikörper auch schon vor der Hypophysenoperation nachweisbar waren (Tabelle 2). Eine Reaktion mit ACTH-Hormonantikörpern wurde ausgeschlossen. Damit scheint die Bestimmung von ACTH-Zell-Antikörpern den bisher ersten Parameter zu liefern, der eine Aussage über die präoperative Prognosenstellung des Verlaufs eines Cushing- Syndroms nach mikrochirurgischer Hypophysenoperation zuläßt.

Literatur

- Aho K, Gordin A, Palosno T, Takala J (1985) Development of thyroid autoimmunity. *Acta Endocrinol* 108:61–64 – Bastenie PA, Bonnyns M, Vanhaelst L (1985) Natural history of primary myxoedema. *Am J Med* 79:91–100 – Bjørø T, Gaarder PJ, Smeland EB, Kornstad L (1984) Thyroid antibodies in blood donors: prevalence and clinical significance. *Acta Endocrinol* 105:324–329 – Chiovato L, Hammond LJ, Hanafusa T, Pujol-Borrell R, Doniach D, Bottazzo GF (1983) Detection of thyroid growth immunoglobulins (TGJ) by ³H-thymidine incorporation in cultured rat thyroid follicles. *Clin Endocrinol* 19:581–590 – Doniach D, Bottazzo GF, Russell RCG (1979) Goitrous autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease). *Clin Endocrinol* 8:63–80 – Doniach D, Bottazzo GF (1981) Polyendocrine Autoimmunity. In: Franklin EC (ed) *Clinical Immunology Update*. Elsevier, New York, p 85 – Drexhage HA, Bottazzo GF, Bitensky L, Chayen J, Doniach D (1981) Thyroid growth-blocking antibodies in primary myxoedema. *Nature* 289:594–596 – Finke R, Kotulla P, Wenzel B, Bogner U, Meinhold H, Schleusener H (1981) Klinische Bedeutung der Bestimmung von Schilddrüsenstimulierenden Antikörpern. *Dtsch Med Wochenschr* 106:38–42 – Hoermann R, Mueller R, Saller B, Mann K (1986) T₃ releasing activity by Graves' sera from Graves' thyroid in vitro. *Acta Endocrinol* 111: 487–493 – Irvine WJ (1978) Autoimmunity against steroid producing organs. In: Miescher PA, et al. (eds) *Menarini Series on Immunopathology*. Schwabe, Basel Stuttgart, p 35 – Mirakian R, Cudworth AG, Bottazzo GF,

Richardson CA, Doniach D (1982) Autoimmunity to anterior pituitary cells and the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* I:755–759 – Morita S, Izumi M, Nagataki S (1986) Interactions between TSH binding inhibiting – and adenylate cyclase stimulating – antibodies in Graves' disease. *Acta Endocrinol* 112:517–522 – Myllarniemi S, Perheentupa J (1978) Oral findings in the autoimmune polyendocrinopathy-candidosis syndrome (APECOS) and other forms of hypoparathyroidism. *Oral Surg* 45:721–729 – Nerup J (1974) Addison's disease – clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol* 76:127–141 – Neufeld M, Mac Laren N, Blizzard R (1980) Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 9:43–53 – Pouplard A, Bottazzo GF, Doniach D, Roitt JM (1976) Binding of human immunoglobulins to pituitary ACTH cells. *Nature* 261:142–144 – Schatz H, Pschierer-Berg K, Nickel J-A, Bär R, Müller F, Bretzel RG, Müller H, Stracke H (1986) Assay for thyroid growth stimulating immunoglobulins: stimulation of (³H)thymidine incorporation into isolated thyroid follicles by TSH, EGF, and immunoglobulins from goitrous patients in an iodine-deficient region. *Acta Endocrinol* 112:525–530 – Scherbaum WA, Berg PA (1982) Development of adrenocortical failure in non-Addisonian patients with antibodies to adrenal cortex. *Clin Endocrinol* 16:345–352 – Scherbaum WA, Stöckle G, Wichmann J, Berg PA (1982) Immunological and clinical characterization of patients with untreated euthyroid and hypothyroid autoimmune thyroiditis. Antibody spectrum, response to TRH and clinical study. *Acta Endocrinol* 100:373–381 – Scherbaum WA, Bottazzo GF (1983) Autoantibodies to vasopressin cells in idiopathic diabetes insipidus: evidence for an autoimmune variant. *Lancet* I:897–901 – Scherbaum WA, Berg PA (1984) Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen. Neuere Aspekte zur Pathogenese und Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 41:1574–1581 – Scherbaum WA, Youinou P, Tater D, Jouquan J, Pujol-Borrell R, Bercovici JP, Bottazzo GF (1986) Polyendocrinopathies autoimmunes. Hypothèses pathogéniques. *Annales d'Endocrinologie (Paris)* 47:420–428 – Scherbaum WA (1987) Klinische Aspekte zur Immunpathogenese des Diabetes mellitus Typ I. *Internist* 28:228–235 – Scherbaum WA, Schrell U, Glück M, Fahlbusch R, Pfeiffer EF (1987) Specific autoantibodies to pituitary ACTH-cells: possible predictive markers for an unfavourable outcome after pituitary microsurgery for Cushing's disease. *Lancet*, im Druck – Schleusener H, Kotulla P, Finke R, Sörje H, Meinhold H, Adlkofer F, Wenzel KW (1978) Relationship between thyroid status and Graves' disease-specific immunoglobulins. *J Clin Endocrinol Metab* 47:379–384 – Stechemesser E, Scherbaum WA, Grossmann T, Berg PA (1985) An ELISA method for the detection of autoantibodies to adrenal cortex. *J Immunol Meth* 80:67–76 – Tunbridge WMG, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, Evered DC, Grimley Evans J, Hall R, Smith P, Stephenson J, Young E (1981) Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J* 282:258–262 – Yamashita S, Izumi M, Nagataki S (1986) Specific stimulatory effects of Graves' IgG on the release of triiodothyronine from the patient's own thyroids. *Acta Endocrinol* 112:204–209