

Scherbaum, W. A.: Frühdiagnose
endokriner Autoimmunerkrankungen

internist. prax. 25, 99–107 (1985)
Hans Marseille Verlag GmbH München

Frühdiagnose endokriner Autoimmunerkrankungen

W. A. Scherbaum

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

*Risikopatienten – familiäre Disposition –
polyendokrine Autoimmunerkrankungen –
Autoimmunthyreoiditis – die verschiedenen
Schilddrüsenantikörper – autoimmuner
M. Addison – Typ I-Diabetes – Hypophysen-
antikörper – Ausblicke*

Einleitung

Autoimmunerkrankungen können alle peripheren endokrinen Organe betreffen; sie wurden nun auch in der Hypophyse und im Hypothalamus nachgewiesen. Ein charakteristisches Merkmal dieser Erkrankungen sind Autoantikörper im Serum der Patienten (24). Diese Autoantikörper reagieren spezifisch mit Zytoplasmabestandteilen, Hormonrezeptoren oder anderen Strukturen der betroffenen Organe. Sie können dort z. B. durch Bindung von Komplement zur Zellyse führen oder durch eine Blockierung bzw. Stimulierung von Membranrezeptoren die endokrinen Funktionen störend beeinflussen.

Es ist eine wesentliche Erkenntnis der letzten Jahre, daß Autoantikörper schon lange vor dem Auftreten der Hormonstörung nachgewiesen werden können. Die Serumuntersuchung prädisponierter Individuen erlaubt daher, Risikopatienten zu erkennen, bei denen dann durch empfindliche Tests die Diagnose schon lange vor der klinischen Manifestation der Erkrankung gestellt werden kann. Tab. 1 gibt eine Aufstellung der bekannten endokrinen Autoimmunerkrankungen.

Wer ist prädisponiert?

Personen, in deren Familie Autoimmunerkrankungen bekannt sind, tragen ein erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken. Dabei tritt entweder dieselbe Störung auf wie bei den Verwandten oder eine andere organspezifische Autoimmunerkrankung (4). Meistens handelt es sich jedoch um den gleichen Krankheitstyp, so daß z. B. Familienmitglieder eines Patienten mit Typ I (insulinpflichtigem) Diabetes insbesondere für den Typ I-Diabetes prädisponiert sind. Selten können auch endokrine (organspezifische) Autoimmunerkrankungen und nicht-organspezifische Autoimmunerkrankungen, wie etwa ein Lupus erythematodes disseminatus, in einer Familie gekoppelt beobachtet werden. Verschiedene organspezifische Autoimmunerkrankungen können auch bei einem Patienten gleichzeitig oder zeitlich zuein-

Erkrankung	Antikörper gegen	gehäufte HLA-Typen
<i>Hashimoto</i> -Thyreoiditis Primäres Myxödem (atrophische Autoimmunthyreoiditis) <i>Basedow</i> -Hyperthyreose Infiltrative Orbitopathie	Thyreoglobulin Schilddrüsenmikrosomen Schilddrüsenzellmembran TSH-Rezeptoren Extraokuläre Augenmuskeln	DR5 DR3 (B8)
<i>M. Addison</i> Prämatüre Menopause bei <i>M. Addison</i>	Nebennierenrinde Steroid-produzierende Zellen in Gonaden und Plazenta	DR3 (B8)
Insulinpflichtiger Diabetes	Inselzellen des Pankreas Zellen des Hypophysenvorderlappens	DR3, DR4 (B8, B15, B18)
Partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz	Prolaktinzellen Wachstumshormonzellen	nicht bekannt
Idiopathischer zentraler Diabetes insipidus	Vasopressinzellen des Hypothalamus	

Tab. 1. Endokrine Autoimmunerkrankungen mit Angabe empfohlener Antikörpertests und assoziierter HLA-Typen

ander versetzt auftreten. Diese Syndrome werden als polyendokrine Autoimmunerkrankungen bezeichnet, deren bekannteste vielleicht das *Schmidt*-Syndrom darstellt, das im klassischen Falle eine Kombination von autoimmunem *M. Addison* mit einer Autoimmunthyreoiditis beinhaltet.

Tab. 2 gibt eine Übersicht über die polyendokrinen Autoimmunerkrankungen (16). Daneben gibt es noch eine ganze Reihe von assoziierten Syndromen, wie z. B. die perniziöse Anämie, die chronisch-atrophische Fundusgastritis, die Vitiligo, die Myasthenia gravis, die autoimmunhämolytische Anämie oder Thrombozytopenie, Malabsorptionssyndrome und andere, bei deren Diagnose das Risiko, auch eine endokrine Autoimmunerkrankung zu erwerben, erheblich ansteigt. Patienten mit polyendokrinen Syndromen oder den entsprechenden Autoantikörpern sind die Zielgruppe für künftige präventive Maßnahmen.

Für die genannten Assoziationen ist ein genetischer Hintergrund anzunehmen. Untersuchungen an monozygoten Zwillingen ergaben sowohl für den *M. Basedow*, die *Hashimoto*-Thyreoiditis als auch für den Typ I-Diabetes eine Konkordanzrate von 50%. Die Analyse der Histokompatibilitätsantigene bei Familien mit Typ I-Diabetes zeigte, daß insbesondere solche Familienangehörige gefährdet sind, die mit dem schon erkrankten Individuum HLA-identisch sind. Das gleiche gilt auch für andere endokrine Autoimmunerkrankungen, bei denen überzufällig häufig bestimmte HLA-Typen anzutreffen sind (5; Tab. 1).

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen

Die Autoimmunthyreoiditis kann sich mit verschiedenen Krankheitsbildern manifestieren: als klassische *Hashimoto*-Thyreoiditis mit Struma, diffuser lymphozytärer

Infiltration der Schilddrüse und Hypothyreose, als primäres Myxödem mit Atrophie der Schilddrüse oder als M. *Basedow* mit Hyperthyreose, die selbständig oder mit einer infiltrativen Orbitopathie verbunden sein kann. Bei jeder dieser Erkrankungen können in unterschiedlicher Ausprägung Autoantikörper im Serum nachgewiesen werden, deren Einwirkung in Verbindung mit den körpereigenen Reaktionen das klinische Bild bestimmen (20).

Folgende Antikörper können mit Schilddrüsenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht werden:

Thyreoglobulinantikörper,
mikrosomale Schilddrüsenantikörper,
Antikörper gegen die Schilddrüsenzelloberfläche,
schilddrüsenstimulierende Immunglobuline,
wachstumsstimulierende Schilddrüsenantikörper,
wachstumsblockierende Schilddrüsenantikörper.

Schilddrüsenstimulierende Immunglobuline (TSI) sind direkt an der Pathogenese der Hyperthyreose des M. *Basedow* beteiligt (27). Die Antikörper binden sich an TSH-Rezeptoren und vermögen meist sowohl die Funktion, als auch das Wachstum der Schilddrüse zu stimulieren. Bei Patienten mit M. *Basedow* können im akuten Stadium meist TSI nachgewiesen werden. Die Antikörper verschwinden bei $\frac{3}{4}$ der Patienten innerhalb eines Jahres nach Einleitung einer thyreostatischen Therapie. Wenn sie jedoch auch weiterhin nachweisbar bleiben, so besteht die erhöhte Gefahr von Hyperthyreoserezidiven, insbesondere dann, wenn die betroffenen Patienten die HLA-Antigene DR3 und/oder B8 besitzen.

Das Auftreten einer infiltrativen Orbitopathie kann der Entwicklung einer *Basedow*-Hyperthyreose um Jahre vorausgehen und sollte daher immer Anlaß dazu geben, mit dem TRH-Test nach einer subklinischen Hyperthyreose zu fahnden. Können Schilddrüsenantikörper und insbesonde-

re TSI nachgewiesen werden, so sind engmaschige Kontrollen angezeigt, da mit dem baldigen Auftreten der Hyperthyreose zu rechnen ist. Es empfiehlt sich auch, eine Jodkontamination zu vermeiden.

Die *Hashimoto*-Thyreoiditis (mit Struma) ist leicht zu erkennen, wenn man die Schilddrüsenantikörperbestimmung in die Diagnostik der Struma miteinbezieht.

Tab. 2. Einteilung der polyendokrinen Autoimmunerkrankungen

Die zur entsprechenden Klassifizierung obligaten Erkrankungen werden durch Pfeile angezeigt. Der Typ I der polyendokrinen Autoimmunerkrankungen ist äußerst selten und wird hier nicht weiter besprochen

Typ I	→ Mukokutane Candidiasis → Primärer Hypoparathyreoidismus → Autoimmuner M. <i>Addison</i> Prämatüre Menopause, Alopezie, Perniziöse Anämie, Vitiligo, andere organspezifische Autoimmunerkrankungen
Typ II	→ M. <i>Addison</i> → Autoimmune Schilddrüsenerkrankung und/oder → Insulinpflichtiger Diabetes Andere ...
Typ III_A	→ Autoimmune Schilddrüsenerkrankung → Insulinpflichtiger Diabetes Andere ...
III_B	→ Autoimmune Schilddrüsenerkrankung → Perniziöse Anämie Andere ...
III_C	→ Autoimmune Schilddrüsenerkrankung → Vitiligo/Alopezie/Andere ...

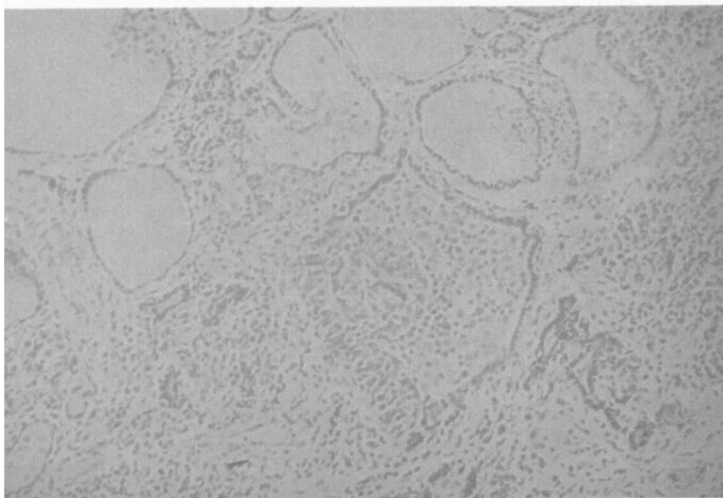


Abb. 1. Histologisches Bild der Schilddrüse einer Patientin mit *Hashimoto*-Thyreoiditis. Man sieht eine dichte mononukleäre Infiltration der Schilddrüse mit teilweiser Destruktion von Follikeln. Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 1 : 100

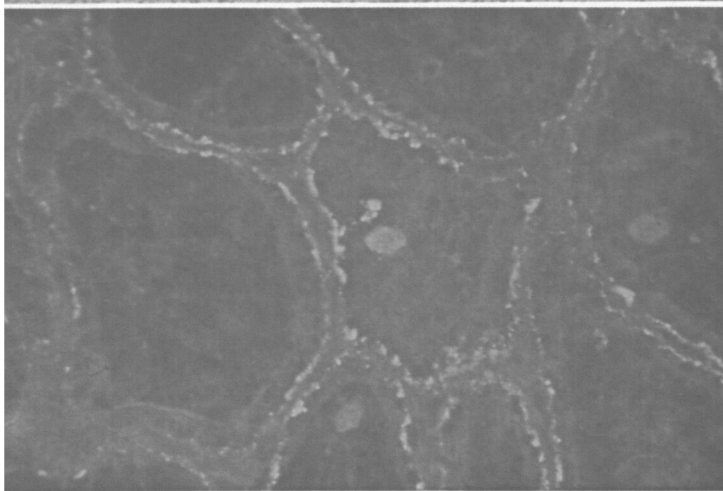


Abb. 2. Kryostatschnitte der Schilddrüse derselben Patientin wie in Abb. 1 zeigen bei Inkubation mit Fluoreszein-markiertem Anti-IgG Immunglobulinablagerungen an der Basalmembran der Schilddrüsenepithelien. Mit Antikomplement ergab sich ein ähnliches Färbungsmuster; es handelt sich somit um Immunkomplexablagerungen



Abb. 3. Nebennierenrindenantikörper im Serum einer Patientin mit einem autoimmunen *M. Addison*, nachgewiesen mit der indirekten Immunfluoreszenz am Kryostat-schnitt einer menschlichen Nebennierenrinde. Vergrößerung 1 : 400

Abb. 4. Inselzellantikörper im Serum eines Patienten mit einem neu aufgetretenen insulinpflichtigen Diabetes mellitus. Der unfixierte Kryostatschnitt wurde von frischem Pankreas eines Nierentransplantatspenders der Blutgruppe 0 angefertigt. Die indirekte Immunfluoreszenz zeigt hier komplementbindende Inselzellantikörper. Vergrößerung 1 : 250

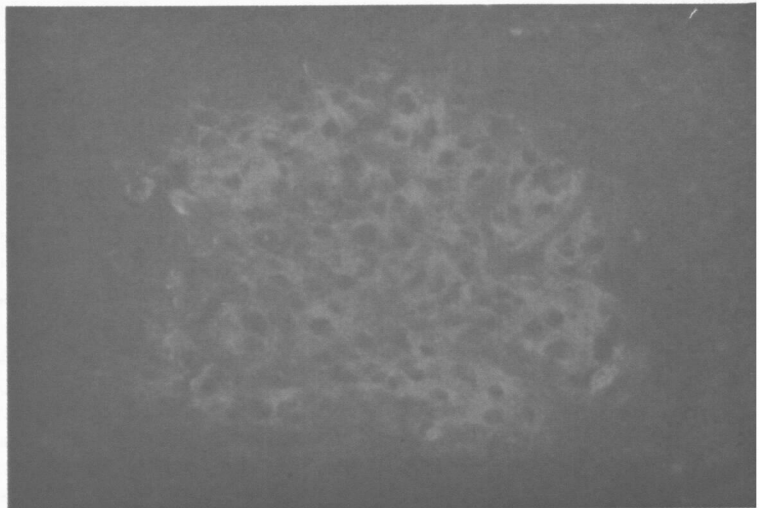


Abb. 5. Prolaktinzellantikörper, nachgewiesen am Kryostatschnitt des Hypophysenvorderlappens eines Pavians, inkubiert mit dem Serum des nicht-diabetischen Vaters eines Patienten mit Typ I-Diabetes. Gegenfärbung mit Fluoreszein-markiertem Antihumanglobulin. Vergrößerung 1 : 250

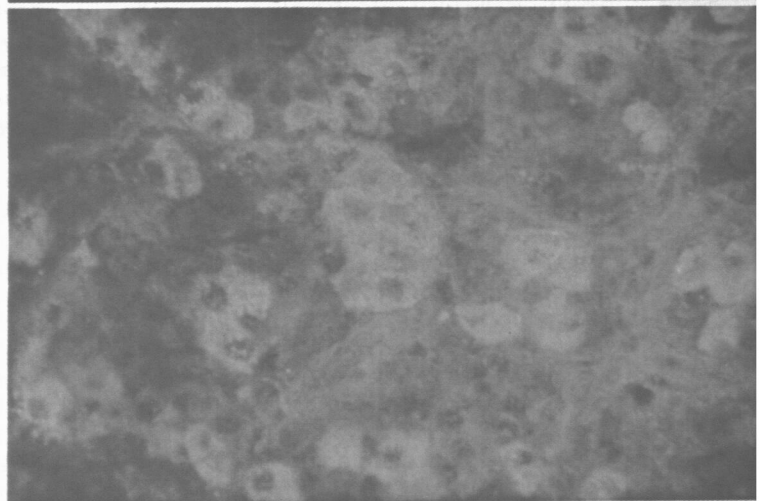


Abb. 6. Kryostatschnitt eines Primatenhypothalamus, inkubiert mit dem Serum eines Patienten mit »idiopathischem« zentralem Diabetes insipidus und Gegenfärbung mit Antihumanglobulin. Das Serum reagiert mit dem Zytoplasma großer Zellen, die im 4schichtigen Doppelfluorochrom-Immunfluoreszenztest als Vasopressin-produzierende Zellen erkannt wurden. Vergrößerung 1 : 400



Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß meist noch eine euthyreote Stoffwechsellaage vorliegt, wenn die Patienten wegen des Kropfes den Arzt aufsuchen (22). Beim Nachweis mikrosomaler Schilddrüsenantikörper mit einem Titer von 1 : 1600 und darüber oder von Thyreoglobulinantikörpern von 1 : 400 und darüber steigt das Risiko für eine Hypothyreose rasch an.

Die Zerstörung von Gewebe wird u. a. durch eine lymphozytäre Entzündung (Abb. 1) und durch eine Bindung von Antikörpern an die Schilddrüsenzellmembran (11) mit anschließender komplementvermittelter Zytotoxizitätsreaktion hervorgerufen. Abb. 2 zeigt die Ablagerung von Immunkomplexen an der Basalmembran einer Patientin mit *Hashimoto*-Thyreoiditis. Die Gewebszerstörung ist meist in verschiedenen Anteilen der Schilddrüse unterschiedlich ausgeprägt, so daß die Funktion oft durch eine kompensatorische Hypertrophie erhalten werden kann. Daraus ergeben sich jedoch bei der *Hashimoto*-Thyreoiditis keine besonderen Konsequenzen, da diese Patienten schon wegen ihrer Struma mit Schilddrüsenhormon substituiert werden sollten.

Die atrophische Form der Autoimmunthyreoiditis wird in den Frühstadien oft übersehen, da die Hypothyreose schleichend beginnt. Wie bei den anderen autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, so sind auch hier Frauen 5–10mal häufiger betroffen als Männer. Sind bei den getesteten Risikopatienten mikrosomale Schilddrüsenantikörper oder Thyreoglobulinantikörper in mittleren bis höheren Titerstufen nachweisbar, so besteht die Gefahr des progredienten Funktionsverlusts der Schilddrüse. Die kompensatorische Hypertrophie der entzündlich veränderten Drüse wird dabei durch schilddrüsenwachstumsblockierende Antikörper verhindert (6).

Schilddrüsenantikörper kommen in niedrigen Titern in bis zu 20% von Kontrollpersonen vor, und nur 10–20% dieser Individuen entwickeln irgendwann im Laufe ihres Lebens eine Schilddrüsenfunktionsstörung. Sind mittlere oder höhere Anti-

körpertiter vorhanden und ist der basale TSH-Wert schon erhöht, so kann man jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit die Entwicklung einer manifesten Hypothyreose voraussagen (30). Eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen sollte daher bei diesen Patienten eingeleitet werden, auch wenn keine Struma vorliegt.

Autoimmuner M. Addison

Der M. Addison wird in 70% durch eine beidseitige autoimmune Entzündung der Nebennierenrinde hervorgerufen. Die Erkrankung beginnt schleichend und wird meist erst nach Jahren klinisch manifest, wenn mehr als 90% des Nebennierenrindengewebes zerstört sind. Die Früherkennung der latenten Nebennierenrindeninsuffizienz ist ganz besonders wichtig, da in dieser Phase Streßsituationen, wie z. B. eine Operation, ein Verkehrsunfall oder schwere fieberhafte Infekte zu einer lebensbedrohlichen Dekompensation führen können.

Die Erkrankung ist sehr selten und wird daher in den Anfangsstadien oft nicht erkannt. Prädisponiert sind Patienten, bei denen schon eine organspezifische Autoimmunerkrankung, insbesondere eine autoimmune Schilddrüsenerkrankung oder ein Typ I-Diabetes bekannt ist, sowie enge Verwandte solcher Patienten. Es handelt sich meist um Frauen mit dem HLA-Typ DR3.

Die subklinische Autoimmunadrenalis kann durch den Nachweis von Nebennierenrindenantikörpern erkannt werden (Abb. 3). Bei der systematischen Untersuchung prädisponierter Individuen findet man diese Antikörper in 3–10%. Der Großteil der Patienten mit Nebennierenrindenantikörpern zeigt zunächst keine Funktionseinschränkung der Nebennierenrinde. Bei Nachkontrollen über Monate bis Jahre finden sich jedoch in einem Teil der positiven Individuen biochemische und klinische Zeichen einer zunehmenden Nebennierenrindeninsuffizienz (21). Diese Verschlechterung betrifft insbesondere Patienten, die hohe Nebennierenrindenantikörpertiter sowie komplementbindende Autoantikörper aufweisen. Die Ein-

schränkung der Cortisolsekretion kann z. B. im ACTH- oder Synacthentest oder anhand der verminderten Cortisolausscheidung im 24-Stundenharn erkannt werden; eine Substitutionsbehandlung mit Kortikosteroiden ist dann erforderlich.

Typ I-(insulinpflichtiger) Diabetes

Der Diabetes mellitus ist eine heterogene Krankheit, die durch genetische und Umweltfaktoren verursacht wird. Bei den meisten Patienten findet man keine unmittelbare Ursache für die Erkrankung. Es hat sich bewährt, grundsätzlich 2 Haupttypen zu unterscheiden: den Typ I-(insulinpflichtigen) und Typ II-(nicht-insulinpflichtigen) Diabetes. Es ist eine wesentliche Erkenntnis der letzten Jahre, daß mit dem Typ I-Diabetes eine Reihe immunologischer Phänomene einhergehen, denen eine z. T. wesentliche Rolle in der Pathogenese des Diabetes zukommt.

Enge Verwandte von insulinpflichtigen Diabetikern und Individuen mit autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, einem M. Addison oder einer entsprechenden Familienanamnese tragen ein erhöhtes Risiko, einen Typ I-Diabetes zu erwerben. Insbesondere sind Patienten mit HLA DR3 und/oder DR4 betroffen, während HLA DR2 bei Typ I-Diabetikern äußerst selten vorkommt und dabei immer nur heterozygot ist. HLA DR2 scheint daher einen protektiven Einfluß auf die Entwicklung eines insulinpflichtigen Diabetes auszuüben (31).

Entgegen früheren Ansichten geht der akuten klinischen Erstmanifestation des Typ I-Diabetes eine lange subklinische Krankheitsphase voraus. Dies konnte durch eine systematische Untersuchung gesunder Verwandter von insulinpflichtigen Diabetikern beispielhaft nachgewiesen werden (9). Schon Jahre vor Ausbruch des Diabetes können im Serum der Patienten Inselzellantikörper (Abb. 4) nachgewiesen werden (1); das Vorhandensein komplementbindender Antikörper weist dabei auf den baldigen Übergang von der subklinischen Insulitis in den Diabetes hin.

Im Serum dieser Patienten finden sich auch Antikörper, die mit der Oberfläche der Inselzellen reagieren und meist Komplement binden (17). Diese Antikörper sind spezifisch gegen die insulinproduzierenden β -Zellen gerichtet und wirken zytotoxisch.

Der i.v. Glukosetoleranztest zeigt bei Inselzellantikörper-positiven Individuen schon früh eine Funktionstörung der β -Zellen an, während der orale Glukosetoleranztest bis zum plötzlichen Beginn des insulinpflichtigen Diabetes normal ausfällt (28). Bei Erstmanifestation sind bereits 80–90% der β -Zellen zerstört, und die Histologie des Pankreas gibt eindeutige Hinweise für eine chronische Schädigung der Inseln.

Leider ist es bisher noch nicht sicher möglich, den Prozeß der Insulitis beim Menschen zu stoppen. Anhand von Tiermodellen wurden jedoch immuntherapeutische Möglichkeiten aufgezeigt, die für die Diabetestherapie höchst bedeutsam sein können. Bei diabetischen BB-Ratten, einem Tierstamm, der in bis zu 80% einen insulinpflichtigen Diabetes im »Jugendalter« entwickelt, konnte das Auftreten der Erkrankung durch eine Reihe präventiver Maßnahmen verhindert oder günstig beeinflusst werden.

Beim Menschen sind bisher insbesondere sofort nach Manifestation des Diabetes oder in einer initialen Honeymoonphase Prednison, Levamisol, Interferon, Plasmapherese, Antilymphozytenglobulin, Antithymozytenglobulin, Cyclosporin A und Azathioprin versucht worden (7, 8, 12, 13, 15, 29). Bestenfalls wurde durch diese Maßnahmen die Honeymoonphase um Monate verlängert; nach Absetzen oder Reduktion der Immunmodulatoren kam es jedoch immer zu einer vollen Ausprägung des Diabetes. Auch wegen der toxischen Nebenwirkungen ist daher die routinemäßige Anwendung der bisher verfügbaren Immuntherapeutika beim Typ I-Diabetes nicht angezeigt (19,3). Diese Haltung wird sich ändern, wenn wir präventiv und spezifischer behandeln können. Dazu ist es nicht nur erforderlich, die subklinische Insulitis zu diagnostizieren, sondern es müssen in Zukunft auch Parameter gefunden werden, die eine Progression zum manifesten Diabetes anzeigen.

Ausblicke

Bei manchen gesunden Verwandten von Diabetikern sind neben Inselzellantikörpern auch Autoantikörper gegen Zellen des Hypophysenvorderlappens nachweisbar (Abb. 5). Die Häufigkeit der Hypophysenantikörper nimmt mit der Manifestation des Typ I-Diabetes rasch ab, und in der Regel verschwinden sie anschließend (14). Diese Befunde sind bisher noch völlig ungeklärt. Sie lassen aber annehmen, daß nicht nur das Pankreas, sondern auch übergeordnete endokrine Zentren an der Pathogenese des Typ I-Diabetes beteiligt sind.

Nach klinischen Beobachtungen ist anzunehmen, daß zentralnervöse Faktoren an der Entstehung endokriner Erkrankungen, z. B. des M. Basedow beteiligt sind. Da der Hypothalamus zentralnervöse und periphere Signale integriert, könnten autoimmune Reaktionen gegen Hypothalamusgewebe das übergeordnete endokrine Steuerorgan störend beeinflussen (25). Mit der Entdeckung von Autoantikörpern gegen Vasopressinzellen bei Patienten mit »idiopathischem« zentralem Diabetes insipidus (Abb. 6) sind nun erstmals Autoimmunreaktionen gegen Hypothalamusgewebe nachgewiesen worden (23). Die immunologische Erforschung des Hypothalamus steht erst in den Anfangsstadien und dürfte auch für andere endokrine Systeme Bedeutung erlangen.

Antikörper, die gegen Bestandteile der Zelloberfläche gerichtet sind und in Zellsuspensionen oder Kulturen nachzuweisen sind, scheinen direkt an der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen beteiligt zu sein. Antikörper gegen Zytoplasmabestandteile, wie sie in Kryostatschnitten nachgewiesen werden, korrelieren gut mit den Membranantikörpern, da die Antikörper in beiden Fällen mit »zytoplasmatischen« Antigenen reagieren, die auch an der Zelloberfläche repräsentiert sind (26). Wenn die zytoplasmatischen Antikörper z. B. beim primären Myxödem oder beim M. Addison im Verlauf der Jahre negativ geworden sind, kann der Nachweis von Oberflächenantikörpern oft die autoimmune Genese noch anzeigen. Die Autoan-

tikörperbildung kann aber erst durch eine Störung der Immuntoleranz zustande kommen.

Die Antigene an der Zelloberfläche können vom körpereigenen Immunsystem nur zusammen mit HLA-Klasse II (z. B. D-) Antigenen erkannt werden. Diese sind z. B. auf Lymphozyten, Makrophagen oder dendritischen Zellen, jedoch nicht auf normalen Orgazellen exprimiert. Neueste Untersuchungen zeigten aber, daß die Expression von HLA-D-Antigenen durch Mitogene stimuliert werden kann (18). Eine ähnliche Stimulation kann wahrscheinlich auch in vivo durch Virusinfekte verursacht werden.

Im Schilddrüsengewebe von Patienten mit Autoimmunthyreoiditis kann HLA-D diffus verteilt auf den meisten Zellen nachgewiesen werden (10). Daher muß jetzt angenommen werden, daß im Beginn der Pathogenese von organspezifischen Autoimmunerkrankungen ein Prozeß steht, der zu einer kontinuierlichen HLA-D-Expression an einem Organ und damit zu einer chronischen Antigenpräsentation gegenüber dem Immunsystem führt. Dies gibt dann zur Antikörperproduktion Anlaß (2). Die Faktoren, welche eine HLA-D-Expression in vivo induzieren, sind noch nicht genau bekannt.

Literatur

1. BOTTAZZO, G. F., A. FLORIN-CHRISTENSEN u. D. DONIACH: Islet-Cell Antibodies in Diabetes Mellitus with Autoimmune Polyendocrine Deficiencies. *Lancet* **1974/II**, 1279–1283.
2. BOTTAZZO, G. F., R. PUJOL-BORRELL u. T. HANAFUSA: Role of Aberrant HLA-DR Expression and Antigen Presentation in Induction of Endocrine Autoimmunity. *Lancet* **1983/II**, 115–1118.
3. Diabetes Research Program, National Institutes of Health: Summary of a Workshop on Immunosuppression in the Management of Typ I Diabetes Mellitus (IDDM). *New Engl. J. Med.* **309**, 1199–1200 (1983).
4. DONIACH, D. u. G. F. BOTTAZZO: Polyendocrine Autoimmunity. In: FRANKLIN, E. C. u. Mitarb. (Hrsg.): *Clinical Immunology Update, Reviews für Physicians*, S. 95–121. Elsevier, New York-Oxford 1981.
5. DONIACH, D. u. Mitarb.: Autoimmunity and HLA-System in Endocrine diseases. In: O'RIODAN, J. L. H. (Hrsg.): *Recent Progress in Endocrinology*, Bd. 2, S. 99–131. Churchill Livingstone, Edinburgh 1982.

6. DREXHAGE, H. A. u. Mitarb.: Thyroid Growth-Blocking Antibodies in Primary Myxoedema. *Nature* **289**, 594–596 (1981).
7. EISENBARTH, G. S. u. Mitarb.: ATGAM and Prednisone Immunotherapy of Recent Onset Type I Diabetes Mellitus. *Clin. Res. (Abstract National Meeting ASCI)* 1983.
8. ELLIOT, R. B. u. Mitarb.: Partial Preservation of Pancreatic Beta Cell Function in Children with Diabetes. *Lancet* **1981/II**, 1–4.
9. GORSUCH, A. M. u. Mitarb.: The Natural History of Type I (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: Evidence for a long Pre-Diabetic Period. *Lancet* **1981/II**, 1363–1365.
10. HANAFUSA, T. u. Mitarb.: Aberrant Expression of HLA-DR Antigen on Thyrocytes in Grave's Disease: Relevance for Autoimmunity. *Lancet* **1983/II**, 1111–1115.
11. KHOURY, E. L. u. Mitarb.: Presence of the Organ-specific »Microsomal« Autoantigen on the Surface of Human Thyroid Cells in Culture: Its Involvement in Complement-Mediated Cytotoxicity. *Clin. exp. Immunol.* **45**, 316–328 (1981).
12. LESLIE, R. D. G. u. D. A. PYKE: Immunosuppression of Acute Insulin-Dependent Diabetes. In: IRVINE, W. J. (Hrsg.): *Immunology of Diabetes*, S. 345–347. Teviot Scientific Publ., Edinburgh 1980.
13. LUDVIGSSON, J. u. Mitarb.: Plasmapheresis in the Initial Treatment of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Br. Med. J.* **286**, 176–178 (1983).
14. MIRAKIAN, R. u. Mitarb.: Autoimmunity to Anterior pituitary Cells and the Pathogenesis of Type I (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus. *Lancet* **1982/I**, 755–759.
15. NAJEMNIK, C. u. Mitarb.: Remission Phase Prospective Study to Induce or Prolong Remission with closed and open Loop Treatment (Effect of Additional Cortisone Treatment). *Diabetologia* **19**, 301 (Abstract) (1980).
16. NEUFELD, M., N. MacLAREN u. R. M. BLIZZARD: Autoimmune Polyglandular Syndromes. *Pediat. Ann.* **9**, 45–53 (1980).
17. PUJOL-BORRELL, R., E. L. KHOURY u. G. F. BOTTAZZO: Islet-Cell Surface Antibodies in Type I (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus: Use of Human Fetal Pancreas Cultures as Substrate. *Diabetologia* **22**, 89–95 (1982).
18. PUJOL-BORRELL, R. u. Mitarb.: Lecitin-Induced Expression of DR Antigen on Human Cultured Follicular Thyroid Cells. *Nature* **304**, 71–73 (1983).
19. ROSSINI, A. A.: Immunotherapy for Insulin-Dependent Diabetes. *New Engl. J. Med.* **308**, 333–335 (1983).
20. SCHERBAUM, W. A. u. P. A. BERG: Bedeutung von Autoantikörpern in der Diagnostik endokriner Erkrankungen. *Dt. med. Wschr.* **106**, 308–313 (1983).
21. SCHERBAUM, W. A. u. P. A. BERG: Development of Adrenocortical Failure in Non-Addisonian Patients with Antibodies to Adrenal Cortex. A Clinical Follow-up Study. *Clin. Endocr.* **16**, 345–352 (1982).
22. SCHERBAUM, W. A. u. Mitarb.: Immunological and Clinical Characterization of Patients with Untreated Euthyroid and Hypothyroid Autoimmune Thyroiditis. Antibody Spectrum, Response to TRH, and Clinical Study. *Acta endocr.* **100**, 373–381 (1982).
23. SCHERBAUM, W. A. u. G. F. BOTTAZZO: Autoantibodies to Vasopressin Cells in Idiopathic Diabetes Insipidus: Evidence for an Autoimmune Variant. *Lancet* **1983/I**, 897–901.
24. SCHERBAUM, W. A., G. F. BOTTAZZO u. D. DONIACH: Möglichkeiten und Stellenwert der Immunfluoreszenz in der Diagnostik endokriner Erkrankungen. *Z. ges. inn. Med.* **38**, 107–115 (1983).
25. SCHERBAUM, W. A. u. K.-O. ROSENAU: Moderne Aspekte neuroendokriner Funktionen des Hypothalamus. *Akt. Endokr., Stoffw.* **4**, 155–159 (1983).
26. SCHERBAUM, W. A. u. Mitarb.: Indirect Immunofluorescence in the Study and Diagnosis of Organ-Specific Autoimmune Diseases. In: POLAK, J. M. u. S. van NOORDEN (Hrsg.): *Immunocytochemistry. Practical Applications in Pathology and Biology*, S. 346–361. Wright PSG, Bristol 1983.
27. SCHLEUSENER, H. u. P. KOTULLA: Die Bestimmung schilddrüsenstimulierender Antikörper. *Dt. med. Wschr.* **108**, 967–970 (1983).
28. SRIKANTA, S. u. Mitarb.: Islet-Cell Antibodies and Beta Cell Function in Monozygotic Triplets and Twins Initial Discordant for Type I Diabetes Mellitus. *New Engl. J. Med.* **308**, 322–325 (1983).
29. STILLER, C. R. u. Mitarb.: Cyclosporine for Treatment of Early Type I Diabetes: Preliminary Results. *New Engl. J. Med.* **308**, 1226–1227 (1983).
30. TUNBRIDGE, W. M. G. u. Mitarb.: Natural History of Autoimmune Thyroiditis. *Brit. Med. J.* **282**, 258–262 (1981).
31. WOLF, E., K. M. SPENCER u. A. G. CUWORTH: The Genetic Susceptibility to Type I (Insulin-Dependent) Diabetes: Analysis of the HLA-DR Association. *Diabetologia* **24**, 224–230 (1983).

Herr Dr. W. A. Scherbaum wird unterstützt durch ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft Scl 225/2–1.

Dr. W. A. Scherbaum
Universitätsklinik Ulm
Steinhövelstraße 9
7900 Ulm