

Schriftleitung

P. C. Scriba, München
W. Siegenthaler, Zürich
A. Sturm, Herne/Bochum

F. Kümmerle, Mainz
R. Augustin, Stuttgart
W. Kuhn, Stuttgart

17

115. Jahrgang
27. April 1990

WB

4 med. 92 92 (115. 2)

647-7336

ed

Index Medicus

Mediquiz 641

Originalien

Sprechstundenblutdruck, Heimblutdruck,
Ergometer-Blutdruck und 24-Stunden-
Blutdruck 643

Endoskopisch-retrograd implantierbare,
selbstexpandierende Endoprothese (Stent)
bei malignen Choledochusstenosen 648

Kurze Originalien & Fallberichte

Zystische Polyposis des Magens 653

Generalisierte Argyrose 657

Aktuelle Diagnostik & Therapie

Bronchoalveoläre Lavage 663

Therapie des Pleuraempyems 667

Übersichten

Genamplifikation mit der Polymerase-Ketten-
reaktion 670

Fragen aus der Praxis

Nicht-stenosierende Arterien calcinose 677

Leser-Zuschriften

Morbus Addison in der Schwangerschaft 678

Kleine Mitteilungen

Hirnleistungsstörungen nach Bergsteigen in
extremen Höhen 679

Hochschulnachrichten 680

#8800370* 1*Bote *Deutsche Med.

Univ.-Bibliothek München
Teilbibliothek Medizin
Klinikum Großhadern
Marchioninistr. 15

8000 München 70

SL

BITTE HIER ABZEICHNEN
wenn das Heft benutzt wird

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Dtsch. med. Wschr. ISSN 0012-0472

DMW 17/90 E 2252 C
Georg Thieme Verlag, 7000 Stuttgart 10, Postfach 10 48 53



Thieme

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Epidemiologische Untersuchung zur Erkennung der präklinischen Phase des Typ-I-Diabetes bei Schulkindern*

J. Seißler, M. Glück, U. Speck, N. Yassin, A. Fetzer, S. Bornstein, H. Hauner, E. Heinze und W. A. Scherbaum

Abteilung Innere Medizin I (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. mult. E. F. Pfeiffer), Medizinische Klinik und Poliklinik, und Abteilung Kinderheilkunde I (Direktor: Prof. Dr. W. Teller), Kinderklinik und Poliklinik der Universität Ulm

Die Seren von 4208 Schülern im Großraum Ulm (1916 Jungen, 2292 Mädchen, mittleres Alter 13,9 [7–21] Jahre) wurden auf zytoplasmatische Inselzellantikörper (ICA) untersucht. Bei 44 Schülern (1,05%) wurden ICA nachgewiesen. Bei sechs der ICA-positiven Schüler wurden komplexbindende ICA (CF-ICA) und bei sieben Insulinoantikörper (IAA) gefunden. Die frühe Phase der Insulinantwort im intravenösen Glucosetoleranztest lag bei zwei der ICA-positiven Schüler unter der 1. Perzentile normaler Kontrollen. Im Verlauf von 6–9 Monaten verschwanden die ICA in der Hälfte der Fälle. In den beiden Fällen mit pathologischem Befund im Glucosetoleranztest persistierten ICA, CF-ICA sowie die Insulinsekretionsstörung über die Beobachtungszeit von 9 Monaten. Bei einem weiteren CF-ICA-Positiven fiel die Insulinantwort im Glucosetoleranztest nach 6 Monaten unter die 1. Perzentile ab. Nach diesen Ergebnissen sind persistierende ICA und CF-ICA auch in einer unausgewählten Probandengruppe Hochrisikomarker für eine Störung der Insulinsekretion, die dem Typ-I-Diabetes vorangeht.

Epidemiological study on the recognition of the preclinical phase of type I diabetes in schoolchildren

Sera of 4208 schoolchildren in Ulm and surrounding areas (1916 boys, 2292 girls; mean age 13.9 [7–21] years) were analysed for the presence of cytoplasmatic islet-cell antibodies (ICA). ICA were demonstrated in 44 children (1.05%). Complement-fixing ICA (CF-ICA) were found in six of them, insulin autoantibodies (IAA) in seven. The early phase of insulin response in the intravenous glucose tolerance test was below the 1st percentile of normal controls in two of the ICA-positive children. In the course of the subsequent 6–9 months the ICA disappeared in half of the previously positive children. In the two with abnormal glucose tolerance tests ICA, CF-ICA and abnormal insulin secretion persisted during the observation period of 9 months. In another CF-ICA-positive schoolchild insulin response to the glucose tolerance test fell below the 1st percentile after 6 months. These results indicate that, even in an unselected group of children, persisting ICA and CF-ICA are high-risk markers for abnormal insulin secretion, which precedes the onset of type I diabetes.

Der Diabetes mellitus Typ I (insulinpflichtiger Diabetes) wird durch einen Prozeß hervorgerufen, der zu einer selektiven chronischen Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen der Langerhansschen Inseln führt. Die Beteiligung von Autoimmunmechanismen an der Pathogenese des Typ-I-Diabetes gilt heute als gesichert (9, 26). Die Erkrankung entwickelt sich auf einer genetischen Grundlage (6, 8, 32). Es gibt zahlreiche Hinweise

darauf, daß Infektionen mit pankreotropen Viren und andere Umweltfaktoren bei der Initiation des Prozesses eine Rolle spielen (3, 17).

Untersuchungen bei Verwandten 1. Grades von Typ-I-Diabetikern haben gezeigt, daß der meist raschen klinischen Manifestation des Typ-I-Diabetes im allgemeinen eine monate- bis jahrelange subklinische Phase vorangeht, in der spezifische

Autoantikörper im Serum nachweisbar sind, die auf eine autoimmune Insulinitis hinweisen (16, 18, 27, 30). In den bisherigen Studien wurde die Bestimmung der zytoplasmatischen Inselzellantikörper (ICA) als Screening-Methode verwendet, um eine Gefährdung für die spätere Entwicklung eines Diabetes zu erkennen. Daneben konnten bei Patienten mit Typ-I-Diabetes bereits vor Beginn der Insulintherapie Autoantikörper gegen Insulin (IAA) (24, 33) sowie immunpräzipitierende Autoantikörper gegen ein membranständiges Inselzellprotein mit einer relativen Molekülmasse von 64 000 im Serum nachgewiesen werden (2). Die Bestimmung der letzteren Antikörper ist jedoch so aufwendig, daß sie für Screening-Untersuchungen ungeeignet ist.

80–90% der Fälle von Typ-I-Diabetes treten sporadisch, das heißt ohne gleichzeitige Diabetesfälle in der näheren Verwandtschaft, auf (21, 23), so daß großangelegte epidemiologische Studien notwendig sind, um den prädiagnostischen Wert serologischer oder metabolischer Tests für diese Gruppe zu bestimmen. Die Inzidenz des Typ-I-Diabetes weist große geographische Unterschiede auf und bewegt sich zwischen 29,5 Erkrankungsfällen pro 100 000 und Jahr in Finnland und 0,6 pro 100 000 und Jahr in Japan (14). Entsprechende Zahlen liegen bisher für die Bundesrepublik nicht vor. Über den Verlauf des präklinischen Stadiums der sporadischen Fälle von Typ-I-Diabetes ist bisher weltweit nur wenig bekannt. Solche Daten sind jedoch unbedingt erforderlich, wenn neue Konzepte für eine Prävention des Typ-I-Diabetes entwickelt werden sollen. Daher wurde erstmals in der Bundesrepublik Deutschland eine epidemiologische Untersuchung zur Prävalenz von Inselzellantikörpern im Kindes- und Jugendalter und damit zur Früherkennung des Typ-I-Diabetes durchgeführt.

Probanden und Methode

Studienplanung und Studienanlage. Die Studie wurde nach Prüfung und Genehmigung durch die Ethikkommission und den Datenschutzbeauftragten der Universität Ulm, das zuständige Oberschulamt und die Elternbeiräte der einzelnen Schulen durchgeführt. Bei jedem der Untersuchten lag eine schriftliche Einwilligung durch die Erziehungsberechtigten vor. Die Untersuchungen wurden begleitet von Informationsveranstaltungen für die Eltern und die Ärzteschaft. Von allen teilnehmenden Schülern wurde über die Erziehungsbe-

rechtigten eine Familienanamnese erhoben, in der nach erstgradig Verwandten gefragt wurde, die mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt wurden.

Bei jedem der teilnehmenden Schüler wurden aus einer Unterarmvene 3 ml Blut abgenommen. Außerdem wurde bei jedem Schüler auf Wunsch Blut zur kostenlosen Blutgruppenbestimmung gewonnen.

Probanden. 4208 Kinder und Jugendliche aus 19 Schulen im Großraum Ulm wurden zwischen Juli 1988 und Juli 1989 untersucht. Das waren 54% der Kinder, deren Erziehungsberechtigte um die Teilnahme gebeten worden waren. Das Alter der Probanden lag zwischen 7 und 21 Jahren; das mittlere Alter betrug 13,9 Jahre. Tabelle 1 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Probanden.

Bestimmung der Inselzellantikörper (ICA). Der Nachweis von ICA erfolgte mit dem indirekten Immunfluoreszenztest auf Kryostatschnitten von humanem Pankreas eines Organspenders mit Blutgruppe 0. Die Seren wurden initial unverdünnt eingesetzt. Die Resultate wurden gemäß den Richtlinien der Internationalen Workshops der Juvenile Diabetes Foundation (JDF) zur Standardisierung der ICA-Bestimmung in JDF-Units angegeben (15). Alle Tests wurden am gleichen humanen Pankreasgewebe durchgeführt und unabhängig von zwei Personen beurteilt. Im Rahmen eines internationalen Vergleichs lagen sowohl Validität als auch Befundkonstanz, Sensitivität und Spezifität unserer ICA-Bestimmung bei 100% (Lab ID Nr. 116). Die untere Nachweisgrenze in unserem Laboratorium lag bei 5 JDF-Units.

In jedem der ICA-positiven Seren wurden auch komplementbindende Inselzellantikörper (CF-ICA) bestimmt. Der Test wurde auf dem gleichen Substrat nach der von uns beschriebenen Methode durchgeführt (25). Als Komplementquelle diente ICA-negatives Humanserum eines gesunden Erwachsenen.

Bestimmung der Insulinautoantikörper (IAA). Der Nachweis der IAA erfolgte mit einem ELISA, modifiziert nach der Methode von Dean und Mitarbeitern (13). Mit Humaninsulin (1 µg/ml) beschichtete ELISA-Platten wurden nach dem Absättigen unspezifischer Bindungsstellen mit 20% Ziegen Serum für 1 Stunde mit 1:100 verdünntem Serum inkubiert. Der Nachweis erfolgte über ein mit alkalischer Phosphatase konjugiertes Anti-human-IgG. Die Substratreaktion wurde nach einer Stunde mit einem ELISA-Reader gemessen. Die Ergebnisse wurden in Prozent bezogen auf normale Referenzseren angegeben.

Organspezifische und nicht-organspezifische Autoantikörper. ICA-positive Seren wurden auch auf andere Autoantikörper getestet: Autoantikörper gegen Parietalzellen des Magens (PCA), gegen Nebennierenrinde und gegen Nebennierenmark wurden auf unfixierten humanen Geweben mit

Tab. 1 Prävalenz der Inselzellantikörper in verschiedenen Altersgruppen

	Altersgruppen (Jahre)					gesamt
	7–9	10–12	13–15	16–18	19–21	
Schulkinder insgesamt (n)	328	819	1540	1049	472	4208
Geschlecht (♀/♂)	181/147	389/430	788/752	632/417	302/170	2292/1916
ICA-positive Schulkinder (n)	4	10	19	10	1	44
Geschlecht (♀/♂)	2/2	6/4	6/13	4/6	1/–	19/25
Prävalenz (%)	1,22	1,22	1,23	0,95	0,21	1,05

dem indirekten Immunfluoreszenztest bestimmt. Für die Bestimmung der Antikörper gegen Nebennierenrinde und -mark wurde unverdünntes Serum verwendet. Für die PCA-Tests wurden die Seren 1 : 10 verdünnt. Mikrosomale Schilddrüsen-Autoantikörper und Autoantikörper gegen Thyreoglobulin wurden mit einem ELISA unter Verwendung eines kommerziellen Test-Kits (Melisa, Freiburg) nachgewiesen. Antinukleäre Antikörper, Antikörper gegen glatte Muskulatur und anti-mitochondriale Antikörper wurden an 1 : 10 verdünnten Seren mit dem indirekten Immunfluoreszenztest auf Kryostat-schnitten von Rattenniere und Rattenleber bestimmt.

Durchführung des intravenösen Glucosetoleranztests. Der intravenöse Glucosetoleranztest wurde nach der Methode von Srikanta und Mitarbeitern (29) durchgeführt. Bei der ruhenden Testperson wurde zunächst eine Blutprobe (3 ml) für die Nullwert-Bestimmung entnommen. Es folgte die intravenöse Injektion von 50%iger Glucoselösung (0,5 g/kg Körpergewicht innerhalb von 2 Minuten). Nach 1, 3, 5, 10, 20 und 30 Minuten wurden erneut Blutproben zur Messung von Blutzucker und Insulin abgenommen. Das Serum wurde nach Beendigung des Tests sofort abzentrifugiert und bis zur Bestimmung von Blutzucker und Insulin bei -70°C gelagert. Das immunreaktive Insulin wurde mit dem RIA-Kit der Firma CIS (Gif-sur-Yvette, Frankreich) bestimmt. Als Maß für die frühe Insulinsekretionskapazität der Betazellen wurde die Summe aus den Plasmainsulinwerten 1 und 3 Minuten nach Glucosegabe verwendet und die Ergebnisse mit den Referenzwerten altersentsprechender Kinder verglichen. Ein Meßwert unter der 1. Perzentile von normalen Kontrollpersonen ($48 \mu\text{U/ml}$) wurde als pathologisch gewertet.

Verlaufsuntersuchungen. ICA-positive Probanden wurden auf IAA und weitere organspezifische Autoantikörper getestet und zur ambulanten Durchführung eines intravenösen Glucosetoleranztests eingeladen. Bei ICA-positiven Probanden, bei denen eine Einschränkung der ersten Phase der Insulinsekretion im Glucosetoleranztest beobachtet worden war, wurden in dreimonatigen Abständen ICA-Bestimmung und Glucosetoleranztest wiederholt. Bei Probanden mit positiven ICA-Test ohne Einschränkung der Insulinantwort wurde der ICA-Test alle 3 Monate kontrolliert.

Ergebnisse

Autoantikörperuntersuchungen

Bei 44 von 4208 untersuchten Schulkindern waren ICA nachweisbar. Das entspricht einer Prävalenz von 1,05%. 32 der ICA-positiven Kinder wiesen ICA-Spiegel zwischen 5 und 40 JDF-Units auf; elf hatten Spiegel zwischen 40 und 80 JDF-Units, und ein Kind wies Spiegel über 80 Units auf.

19 der ICA-positiven Probanden waren weiblich, 25 männlich (Verhältnis $\delta : \text{♀}$ 1 : 1,32). Der jüngste ICA-positive Proband war 8, der älteste 19 Jahre alt. Bei keinem der ICA-positiven Individuen war familienanamnestisch ein Typ-I-Diabetes bekannt. Die altersbezogene prozentuale Häufigkeit positiver ICA-Befunde ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Komplementbindende ICA (CF-ICA) waren bei sechs der 44 ICA-positiven Kinder positiv. Kinder mit CF-ICA hatten durchschnittlich höhere mittlere ICA-Spiegel (51,7 JDF-Units) als CF-ICA-negative (30,0 JDF-Units). Insulinautoantikörper konnten bei sieben der ICA-positiven Kinder und Jugendlichen nachgewiesen werden. Die Untersuchung auf weitere organ- und nicht-organspezifische Autoantikörper ergab keine erhöhten Prävalenzen (Tabelle 2).

Metabolische Untersuchung

Die mittlere Insulinkonzentration nach intravenöser Glucosebelastung (Summe der Plasma-Insulinkonzentration nach 1 und 3 Minuten) betrug in der Kontrollgruppe $240 \pm 120 \mu\text{U/ml}$, bei den ICA-positiven Kindern $181 \pm 130 \mu\text{U/ml}$ und bei den

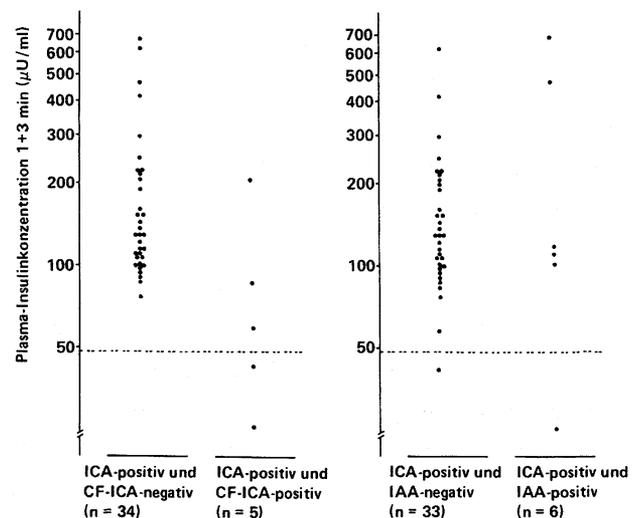


Abb. 1 Korrelation zwischen den Befunden von Inselzellantikörpern (ICA), komplementbindenden ICA (CF-ICA) und Insulinautoantikörpern (IAA) zur frühen Phase der Insulinsekretion im intravenösen Glucosetoleranztest bei ICA-positiven Kindern und Jugendlichen. Die gestrichelte Linie entspricht der 1. Perzentile der normalen Kontrollen ($48 \mu\text{U/ml}$).

Tab. 2 Inselzellspezifische, andere organspezifische und nicht-organspezifische Autoantikörper bei ICA-positiven Kindern und Jugendlichen

	ICA	CF-ICA	IAA	ANA	SMA	NNM
positiv (n)	44	6 (13,6%)	7 (15,9%)	3 (6,8%)	3 (6,8%)	2 (4,6%)
Alter (Jahre)	7–19	8–15	8–17	7–13	4–19	11–16
mittleres Alter (Jahre)	13,6	12,2	14,1	16,0	9,3	13,5
Geschlecht (♀/♂)	19/25	2/4	2/5	2/1	1/2	–/2

ICA = Inselzellantikörper, CF-ICA = komplementbindende ICA, IAA = Insulinautoantikörper, ANA = antinukleäre Antikörper, SMA = Antikörper gegen glatte Muskulatur, NNM = Antikörper gegen Nebennierenmark. Autoantikörper gegen Nebennierenrinde, Parietalzellen, Mitochondrien, Mikrosomen und Thyreoglobulin waren in allen Fällen negativ.

Kindern, die ICA und IAA aufwiesen, 228 ± 245 $\mu\text{U/ml}$. Während sich die Insulinkonzentration nach intravenöser Glucosebelastung bei den Kindern, die nur ICA aufwiesen, nicht signifikant von derjenigen in der stoffwechselgesunden Kontrollgruppe unterschied, war die mittlere Insulinkonzentration bei Probanden mit CF-ICA deutlich eingeschränkt (82 ± 64 $\mu\text{U/ml}$) (Abbildung 1). Eine Korrelation zwischen der Höhe der ICA-Spiegel und der mittleren Insulinkonzentration nach intravenöser Glucosebelastung war nicht zu erkennen. Eine pathologische frühe Insulinantwort fand sich bei zwei von 40 untersuchten ICA-positiven Schulkindern. Bei beiden waren CF-ICA nachweisbar, in einem Fall waren zusätzlich IAA vorhanden. Bei zwei weiteren Probanden mit CF-ICA lag die frühe Insulinantwort mit 85 bzw. 58 $\mu\text{U/ml}$ im unteren Bereich der Normalverteilung.

Verlaufsuntersuchungen

Bei der regelmäßigen dreimonatlichen Kontrolluntersuchung der ICA-positiven Schüler zeigte sich, daß die ICA etwa in der Hälfte der Fälle verschwanden (Tabelle 3). Nach 3 Monaten waren noch bei 53%, nach 6 Monaten bei 56% und nach 9 Monaten bei 58% der nachuntersuchten Kinder ICA nachweisbar. Alle Kinder, die bei der Erstuntersuchung CF-ICA aufwiesen, waren auch bei den Bestätigungstests nach 3, 6 und 9 Monaten ICA-positiv.

Tab. 3 Inselzellantikörper bei ICA-positiven Kindern 3–9 Monate nach dem ersten Test

	nach 3 Monaten	nach 6 Monaten	nach 9 Monaten
untersuchte Kinder (n)	34	27	12
ICA-positiv Kinder (n)	18 (52,9%)	15 (55,6%)	7 (58,3%)

Bei beiden Kindern mit initial pathologischem intravenösem Glucosetoleranztest persistierte die eingeschränkte Insulinsekretion über die Beobachtungszeit von 9 Monaten. Bei einem Kind mit CF-ICA, das zunächst eine Insulinsekretion im unteren Normalbereich aufwies, entwickelte sich nach 6 Monaten ein Abfall der Insulinantwort im intravenösen Glucosetoleranztest unter die 1. Perzentile.

Diskussion

In unserer prospektiv angelegten Screening-Untersuchung von 4208 Schülern in Süddeutschland wurden Inselzellantikörper (ICA) in einer Häufigkeit von 1,05% nachgewiesen. Es handelt sich hier um die größte bisher beschriebene Studie dieser Art und die erste in der Bundesrepublik. Ähnlich wie für die Inzidenz des Typ-I-Diabetes läßt sich damit in Europa auch für die Prävalenz der

sporadisch auftretenden Inselzellantikörper ein Nord-Süd-Gefälle feststellen. Mit einem Immunfluoreszenztest, der bezüglich seiner Sensitivität mit dem unseren vergleichbar ist, fand Karjalainen (19) bei 1206 Kindern und Jugendlichen in Finnland Inselzellantikörper in einer Häufigkeit von 4,1%. Bergua und Mitarbeiter (5) hatten kurz zuvor in einer Studie an 2291 Schulkindern in Spanien eine ICA-Prävalenz von 0,35% gefunden. Unsere Ergebnisse liegen mit 1,05% dazwischen. Wie in der Studie von Bergua und Mitarbeitern (5), so war auch unter unseren ICA-positiven Schulkindern in keinem Fall eine Familienanamnese von Typ-I-Diabetes zu erheben.

Abweichende Angaben fanden sich in einer kürzlich publizierten holländischen Studie (11). Von 3383 auf ICA getesteten Seren waren nur 0,42% positiv. Dabei waren jedoch die Serumproben retrospektiv untersucht worden. Eine Prävalenz der ICA von 0,82% bei 1442 Schulkindern wurde aus den USA berichtet (22). Wegen der unterschiedlichen ethnischen Zusammensetzung der Probanden sind diese Befunde jedoch kaum mit unseren Daten vergleichbar.

Ein auffälliges Ergebnis unserer Erhebung war die Tatsache, daß die Probanden, die komplexbindende ICA aufwiesen, auch bei den Nachfolgeuntersuchungen ICA-positiv blieben. Alle Probanden, bei denen die erste Phase der Insulinsekretion im intravenösen Glucosetoleranztest unter der ersten Perzentile lag, wiesen CF-ICA auf. Diese Befunde bestätigen die Beobachtung anderer Autoren, daß dem Nachweis von CF-ICA eine besondere Bedeutung für die Abschätzung des Diabetesrisikos zukommt (10, 20).

Etwa die Hälfte der Probanden, die bei der Erstuntersuchung ICA aufgewiesen hatten, waren bei einer Verlaufsuntersuchung nach 3–9 Monaten ICA-negativ. Ein Einfluß der »Inter-Assay-Varianz« kann hierbei weitgehend ausgeschlossen werden, da im Rahmen der Verlaufsuntersuchungen die initialen Seren nochmals mitgetestet wurden. Es ist somit ein passageres Auftreten von ICA anzunehmen, das bereits in der Barts-Windsor-Familienstudie (28) beschrieben worden war. In einem späteren Bericht über die Barts-Windsor-Studie (31) wurden positive ICA-Befunde nur dann als prognostische Merkmale für das spätere Auftreten eines Typ-I-Diabetes gewertet, wenn sie bei zwei weiteren Tests in Abständen von 4 Monaten weiterhin positiv waren. Bisher gibt es noch keine schlüssige Erklärung für diese Schwankungen beim Nachweis der ICA.

In unserer Studie wurde eine geringe Assoziation von Insulinautoantikörpern mit positiven ICA-Befunden festgestellt. Nur 7 von 44 ICA-positiven Kindern hatten gleichzeitig auch IAA. Auch einige ICA-negative Kontrollpersonen wiesen IAA auf. Das steht in Einklang mit den bei Familienunter-

suchungen erhobenen Befunden von Atkinson und Mitarbeitern (1) sowie Dean und Mitarbeitern (13). Dagegen konnten Bergua und Mitarbeiter (5) in ihrer epidemiologischen Erhebung in keinem von acht ICA-positiven Fällen gleichzeitig IAA nachweisen. In allen diesen Studien, wie auch in unserer, wurde ein ELISA-Test zum Nachweis von IAA verwendet, der offenbar nicht so gut wie der Radioimmunoassay mit der Diabetesgefährdung korreliert (33, 34).

Das assoziierte Vorkommen eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus mit einem Morbus Addison und einer Autoimmunthyreoiditis hatte den ersten Hinweis auf eine autoimmune Genese des insulinpflichtigen Diabetes gegeben (4, 12). Untersucht man dagegen primär Typ-1-Diabetiker, so sind polyendokrine Fälle eher selten (7). Es ist also nicht verwunderlich, daß wir in unserer epidemiologischen Studie keine Häufung von Autoimmunerkrankungen oder organspezifischen Autoantikörpern bei ICA-positiven Probanden nachweisen konnten. Weiterhin muß bedacht werden, daß wir nur Probanden bis zum 21. Lebensjahr erfaßt haben und sich die assoziierten Autoimmunerkrankungen häufig erst nach dem Kindes- und Jugendalter manifestieren.

Resümee

In unserer Studie werden erstmals für die Bundesrepublik detaillierte Daten zur Häufigkeit inselzellspezifischer Autoantikörper in einer Bevölkerungsgruppe angegeben und mit der Insulinkonzentration nach Glucoseinfusion verglichen. Solche Basisuntersuchungen sind zur Zeit aufgrund des großen Aufwands und der mangelhaften Therapiemöglichkeiten noch nicht allgemein zu empfehlen. Sie sind jedoch erforderlich, um sichere Aussagen über den Verlauf der präklinischen Phase der überwiegend sporadisch auftretenden Fälle von Typ-1-Diabetes treffen zu können. Im Rahmen der weiteren Verlaufsbeobachtung kann nun die Signifikanz der immunologischen Befunde in bezug auf die spätere Entwicklung des Typ-1-Diabetes untersucht werden. Dies ist eine unabdingbare Voraussetzung für künftige Versuche, die Manifestation des insulinpflichtigen Diabetes mellitus durch immunologische Maßnahmen zu verhindern.

Wir danken den Eltern, dem Oberschulamt und den Schulleitern für ihre wohlwollende Unterstützung des Projekts. Die Ärzteschaft der Stadt Ulm und des Alb-Donau-Kreises sowie das Deutsche Rote Kreuz und die Allgemeine Ortskrankenkasse Ulm haben durch ihre Hilfe zum Gelingen der Studie beigetragen. Gerlinde Trischler und Gisela Graf sind wir für die technische Hilfe bei der Durchführung der umfangreichen Tests dankbar. Dr. Fredericke Bischof danken wir für die Hilfe bei der Erfassung und Verarbeitung der Daten. Die Studie wurde unterstützt durch Forschungsmittel des Landes Baden-Württemberg (Landesforschungsschwerpunkt Nr. 31), die Deutsche Diabetesstiftung (J. S.) sowie die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sche 225/3-2 und Sche 225/6-1).

Literatur

- Atkinson, M. A., N. K. MacLaren, W. J. Riley, W. E. Winter, D. D. Fisk, R. P. Spillar: Are insulin autoantibodies marker for insulin-dependent diabetes mellitus? *Diabetes* 35 (1986), 894.
- Baekkeskov, S., M. Landin, J. K. Kristensen, S. Srikanta, G. J. Bruining, T. Mandrup-Poulsen, C. de Baufort, J. S. Soeldner, G. S. Eisenbarth, F. Lindgren, G. Sundquist, Å. Lernmark: Antibodies to a 64,000 Mr islet cell antigen precede the clinical onset of insulin-dependent diabetes. *J. clin. Invest.* 79 (1987), 926.
- Banatvala, J. E., J. Bryant, G. Scherthaner, M. Borkenstein, E. Schober, D. Brown, L. M. De Silva, M. A. Menser, M. Silink: Coxsackie B, mumps, rubella, and cytomegalovirus specific IgM responses in patients with juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Britain, Austria, and Australia. *Lancet* 1985/I, 1409.
- Beaven, D. W., D. H. Nelson, A. E. Renold, G. W. Thorn: Diabetes mellitus and Addison's disease: a report on 8 patients and a review of 55 cases in the literature. *New Engl. J. Med.* 261 (1959), 443.
- Bergua, M., J. Sole, M. C. Perez, A. Recasens, J. Fernandez, R. Casamitjana, R. Gomis: Prevalence of islet cell antibodies, insulin antibodies and hyperglycaemia in 2291 schoolchildren. *Diabetologia* 30 (1987), 724.
- Bertrams, J., M. P. Baur: Disease reports. Insulin-dependent diabetes mellitus. In Albert, E. D., M. P. Baur, W. R. Mayr (Ed.): *Histocompatibility Testing* (Springer: Berlin-Heidelberg-New York 1984), 348.
- Betterle, C., F. Zanette, B. Pedini, F. Presotto, L. B. Rapp, C. M. Monciotti, F. Rigon: Clinical and subclinical organ-specific autoimmune manifestations in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and their first-degree relatives. *Diabetologia* 26 (1984), 431.
- Boehm, B. O., W. A. Scherbaum, E. F. Pfeiffer, K. Schöffling: Immungenetik des Typ-1-(insulinpflichtigen) Diabetes mellitus. *Med. Klin.* 82 (1987), 439.
- Bottazzo, G. F., R. Pujol-Borrell, E. A. M. Gale: Autoimmunity and type I diabetes. Bringing the story up to date. *Diabetes Ann.* 3 (1987), 15.
- Bottazzo, G. F., B. M. Dean, A. N. Gorsuch, A. G. Cudworth, D. Doniach: Complement-fixing islet-cell antibodies in type I diabetes: possible monitors of active beta-cell damage. *Lancet* 1980/I, 668.
- Bruining, G. J., J. L. Molenaar, D. E. Grobbee, A. Hofman, G. J. Scheffer, H. A. Bruining, A. M. de Bruyn, H. A. Valkenburg: Ten-year follow-up study of islet-cell antibodies and childhood diabetes mellitus. *Lancet* 1989/I, 1100.
- Carpenter, Ch. C. J., N. Solomon, S. G. Silverberg, T. Bledsoe, R. C. Northcutt, J. R. Klinenberg, J. L. Bennet, A. M. Harvey: 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 (1964), 153.
- Dean, B. M., F. Becker, J. M. McNally, A. C. Tarn, G. Schwartz, E. A. M. Gale, G. F. Bottazzo: Insulin autoantibodies in the prediabetic period. Correlation with islet cell antibodies and development of diabetes. *Diabetologia* 29 (1986), 339.
- Diabetes Epidemiology Research International Group: Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 37 (1988), 1113.
- Gleichmann, H., G. F. Bottazzo: Progress toward standardization of cytoplasmic islet cell-antibody assay. *Diabetes* 36 (1987), 578.
- Gorsuch, A. N., K. M. Spencer, J. Lister, J. M. McNally, B. M. Dean, G. F. Bottazzo, A. G. Cudworth: Evidence for a long prediabetic period in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Lancet* 1981/II, 1363.
- Hyoty, H., T. Huupponen, P. Leinikki: Humoral immunity against viral antigens in IDDM: altered IgA immune response against mumps virus. *Clin. exp. Immunol.* 60 (1985), 139.
- Johnston, C., B. A. Millward, P. Hoskins, R. D. G. Leslie, G. F. Bottazzo, D. A. Pyke: Islet cell antibodies as predictors of the later development of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 32 (1989), 382.

- 19 Karjalainen, J.: Prevalence of cytoplasmic islet cell antibodies in a Finnish 3-18 year-old general population – a cross-sectional study of 1206 subjects. *Diabetes Res. clin. Pract.* 5, Suppl. 1 (1988), S254.
- 20 Kolb, H., K. Dannehl, D. Grüneklee, Z. Zielasek, J. Bertrams, A. Hübinger, F. A. Gries: Prospective analysis of islet cell antibodies in children with type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 31 (1988), 189.
- 21 Landin-Olsson, M., A. Karlsson, G. Dahlquist, L. Bloom, Å. Lernmark, G. Sundkvist and co-workers: Islet cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia* 32 (1989), 387.
- 22 MacLaren, N. K., G. Horne, R. P. Spillar, H. Barbour, D. Harrison, J. Duncan: Islet cell autoantibodies (ICA) in U. S. school children. *Diabetes* 34, Suppl. 1 (1985), 84A.
- 23 Mason, D. R., R. S. Scott, B. A. Darlow: Epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *Diab. Res. clin. Pract.* 3 (1987), 21.
- 24 Palmer, J. P., C. M. Asplin, P. Clemons, K. Lyen, O. Tatpaty, P. K. Raghu, T. L. Pacquette: Insulin antibodies in insulin-independent diabetes before insulin treatment. *Science* 222 (1983), 1337.
- 25 Scherbaum, W. A., R. Mirakian, R. Pujol-Borrell, B. M. Dean, G. F. Bottazzo: Immunocytochemistry in the study and diagnosis of organ-specific autoimmune diseases. In Polak, J. M., S. Van Noorden (Ed.): *Immunocytochemistry. Modern Methods and Applications* (Wright: Bristol 1986), 456.
- 26 Scherbaum, W. A., U. Hedderich, E. F. Pfeiffer: Immunologie des Typ 1 Diabetes. Erste Ansätze zu einer kausalen Therapie. *Dtsch. med. Wschr.* 111 (1986), 593.
- 27 Scherbaum, W. A., B. O. Boehm, K. Schöffling, E. F. Pfeiffer: Diagnostik der autoimmunen Insulinitis vor der klinischen Manifestation des Diabetes mellitus Typ 1. *Med. Klin.* 82 (1987), 443.
- 28 Spencer, K. M., A. Tarn, B. M. Dean, J. Lister, G. F. Bottazzo: Fluctuating islet-cell autoimmunity in unaffected relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1984/I, 764.
- 29 Srikanta, S., O. M. P. Ganda, A. Rabizadeh, J. S. Soeldner, G. S. Eisenbarth: First degree relatives of patients with type 1 diabetes mellitus: islet cell antibodies and abnormal insulin secretion. *New Engl. J. Med.* 313 (1985), 461.
- 30 Srikanta, S., A. T. Ricker, D. K. McCulloch, J. S. Soeldner, G. S. Eisenbarth, J. P. Palmer: Autoimmunity to insulin, beta cell dysfunction, and development of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 35 (1986), 139.
- 31 Tarn, A., J. M. Thomas, B. M. Dean, D. Ingram, G. Schwarz, G. F. Bottazzo, E. A. M. Gale: Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1988/I, 845.
- 32 Todd, J. A., J. J. Bell, H. O. McDevitt: HLA-DQ β gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature (Lond.)* 329 (1987), 599.
- 33 Vardi, P., S. A. Dib, M. Tuttleman, J. E. Connelly, M. Grinbergs, A. Rabizadeh, W. J. Riley, N. K. MacLaren, G. S. Eisenbarth, J. S. Soeldner: Competitive insulin autoantibody assay. Prospective evaluation of subjects at high risk for development of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 36 (1987), 1286.
- 34 Wilkin, T. J., P. J. Hoskins, M. Armitage, M. Rodier, C. Casey, J. L. Diaz, D. A. Pyke, R. D. G. Leslie: The value of insulin autoantibodies as serum markers for insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1985/I, 480.

*Dr. J. Seißler, Dr. M. Glück, cand. med. U. Speck,
Dr. N. Yassin, cand. med. A. Fetzer, Dr. S. Bornstein,
Dr. H. Hauner, Privatdozent Dr. W. A. Scherbaum*
Abteilung Innere Medizin I
Medizinische Klinik und Poliklinik
der Universität
Robert-Koch-Str. 8
Prof. Dr. E. Heinze
Abteilung Kinderheilkunde I
Kinderklinik und Poliklinik
der Universität
Prittwitzstr. 43
7900 Ulm