

Klinische und diagnostische Relevanz von Autoantikörpern

Reinhild Klein

Medizinische Klinik Tübingen, Abt. II

Basisinformationen

Bei Autoimmunerkrankungen handelt es sich um chronisch entzündliche Prozesse unklarer Ätiologie, die entweder organspezifischer oder systemischer Natur sein können, bevorzugt das weibliche Geschlecht betreffen und mit der Bildung von diagnostisch relevanten Autoantikörpern einhergehen.

Induktion von Autoimmunreaktionen

Wie es zur Entstehung von Autoimmunreaktionen kommt, ist noch unklar. Man geht aber heute davon aus, daß bei genetisch prädisponierten Individuen die Selbsttoleranz durch exogene Faktoren, z.B. infektiöse Agentien oder Umweltstoffe, durchbrochen, d.h. anerge autoreaktive T-Zellen aktiviert werden.

Diese Selbsttoleranz spielt bei der Verhinderung von autoimmunen Reaktionen eine wesentliche Rolle. Man unterscheidet die zentrale Toleranz, die im Thymus induziert wird, und die periphere Toleranz, d.h. Schutzmechanismen, die verhindern, daß autoreaktive T-Zellen in der Peripherie aktiviert werden (Tabelle 1). Auch Antigenpräsentierende Zellen, wie z.B. dendritische Zellen, spielen eine wichtige Rolle bei der Toleranzinduktion. Unreife dendritische Zellen in der Peripherie phagozytieren apoptotische Zellen. Ohne ein Signal zur Ausreifung induzieren sie IL-10 produzierende CD8+ T-Zellen bzw. direkt die Anergisierung von antigen-spezifischen T-Zellen. Unter bestimmten Bedingungen (z.B. während Infektionen) können apoptotische Zellen die Ausreifung von DC stimulieren, und auch nekrotische Zellen stellen sowohl Antigene als auch Ausreifungssignale zur Verfügung. Aus den tolerogenen unreifen DC werden dadurch immunogene reife DC. Es gibt aber verschiedene weitere Situationen, in denen die Selbst-Toleranz durchbrochen werden kann (Tabelle 2). Infektion und Entzündung führen zu einer verstärkten Expression von MHC-Klasse I und II-Molekülen bei einigen Zellen. Dadurch kann sowohl die Anzahl verschiedener Peptide als auch ihre Dichte auf der Zelloberfläche erhöht werden, wodurch eine Interaktion mit solchen Zell-Klonen zustandekommen kann, die gegenüber einer geringeren Antigenpräsentation nicht sensitiv waren. Autoimmunreaktionen können aber auch induziert werden durch ein ‚molecular mimicry‘, d.h. kreuzreagierende Epitope zwischen fremdem Immunogen und Selbst-Molekülen (Tabelle 3). Ferner können durch exogene Faktoren Selbst-Antigene so verändert werden, daß sie von T-Zellen als ‚fremd‘ erkannt werden. Andererseits werden durch infektiöse Prozesse

aber auch körpereigene Proteine freigesetzt; eine gestörte Balance zwischen apoptotischem Abbau von diesem Zellmaterial (Inhibition von Caspasen) und überschießender Freisetzung von autologen Fragmenten führt zu einem verstärkten Angebot von Granzym B-Protease-sensitiven Autoantigenen. Aufnahme und Präsentation dieser fragmentierten Autoantigene durch APC über MHC II kann dann Effektorreaktionen gegen exogene und autologe Epitope induzieren und damit autoaggressive Reaktionen amplifizieren. Normalerweise fehlen zwar die costimulierenden Faktoren (B7-CD28), so daß der Kontakt zwischen APC und autoreaktiven T-Zellen diese inaktiviert (Silencing), d.h. die Präsentation autologer Epitope induziert eine periphere Toleranz (Tab. 1). Werden aber (z.B. im Rahmen eines infektiösen Prozesses) co-stimulierende Faktoren an APC- und T-Zellen und zusätzlich Adhäsionsmoleküle exprimiert, können autoaggressive Mechanismen mit Aktivierung zytotoxischer autoreaktiver T-Zellen in Gang gesetzt werden.

Immer wieder läßt sich auch ein zeitlicher Zusammenhang zwischen physischen oder psychischen Belastungen und der Erstmanifestation einer autoimmunen Erkrankung beobachten. Langdauernder Streß kann z.B. zu einer tiefgreifenden Störung der immunologischen Homöostase führen und die Abwehrkräfte schwächen. Die Reaktivität des Immunsystems wird durch Neuropeptide und Hormone wesentlich beeinflusst, und die heute eindeutig nachgewiesene Interaktion zwischen Nervensystem, hormonalem System und Immunsystem erklärt, warum das Auftreten einer autoimmunen Erkrankung in so vielen Fällen in Zusammenhang mit Störungen der neuroendokrinen Funktionen steht.

Bedeutung natürlich vorkommender Autoantikörper

Autoimmunität ist primär ein physiologischer Zustand, und Autoantikörper sind ein wichtiger Bestandteil des natürlichen Immunsystems; sie spielen eine wesentliche Rolle bei der Aufrechterhaltung der Gesundheit. Ihre Funktion besteht in der 'first line defense' gegenüber Erregern, in der Beseitigung alternder Zellen bzw. alterierter Autoantigene und daraus resultierend in dem Schutz des Organismus vor der Induktion pathologischer Autoimmunreaktionen. Diese natürlichen Autoantikörper sind bevorzugt vom IgM-Typ, polyreaktiv und vor allem gegen Zytoskeleton- und Basalmembranantigene gerichtet, im Immunfluoreszenztest an Gewebeschnitten reagieren sie häufig mit Gefäßendothelien oder Sarkolemm (Abb. 1a, b). Bei einer unspezifischen Aktivierung des Immunsystems kann ihre Synthese stark stimuliert werden. So lassen sich z.B. bei Patienten mit viralen (z.B. Epstein-Barr-Virus, Zytomegalie-Virus, Hepatitis B-Virus), bakteriellen (z.B. Mykobakterien, Streptokokken) oder parasitären Erkrankungen (z.B. Malaria, Leishmaniose) vor allem Antikörper gegen Keratin, Tubulin, Vimentin, Aktin, Laminin, Kollagen usw. beobachten. Werden sie daher bei chronisch entzündlichen Prozessen unklarer Ätiologie nachgewiesen, darf man sie als Ausdruck der Reaktion des Immunsystems auf ein infektiöses Agens interpretieren. Auch bei immunproliferativen

Prozessen finden sich nicht selten Autoantikörper, wie z.B. Rheumafaktoren oder Kälteagglutinine bei Lymphomen.

In welcher Beziehung die 'pathologischen', d.h. mit Autoimmunerkrankungen assoziierten spezifischen Autoantikörper mit den natürlichen Antikörpern stehen, ist noch unklar. Vermutet wird z.B., daß durch Punktmutationen die Antigenspezifität verändert wird. Häufig haben beide Antikörpertypen sehr ähnliche Antigenspezifitäten, so daß ihre für die Diagnose so wichtige Differenzierung dann schwierig ist. Bei dieser Unterscheidung ist einerseits der Einsatz gereinigter Antigene hilfreich, andererseits spielt aber auch die zum Antikörpernachweis verwendete Methode eine wesentliche Rolle. Je sensitiver sie ist, um so häufiger werden niedertitrig natürlich vorkommende Antikörper erfaßt, d.h. die Spezifität ist vermindert. Diesen Nachteil haben insbesondere die heute häufig verwendeten ELISA-Methoden. Andere Techniken, wie z.B. die radiale Immundiffusion oder die Komplementbindungsreaktion haben eine sehr hohe diagnostische Spezifität bei verminderter Sensitivität. Eine Kombination verschiedener Nachweismethoden ist daher zum sicheren Nachweis krankheits-spezifischer Autoantikörper notwendig.

Klinische Bedeutung des Nachweises von Autoantikörpern

Ein positiver Antikörperbefund ist also nicht gleichzusetzen mit einer Autoimmunerkrankung; Für die Interpretation und auch die Therapie ist immer die klinische Ausgangslage entscheidend. Wenn die Induktion von Antikörpern durch einen infektiösen oder proliferativen Prozeß nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Kontrolluntersuchungen nach ca. 3 Monaten durchgeführt werden.

Die unkontrollierte Produktion von Autoantikörpern bei primären oder sekundären Autoimmunerkrankungen ist dadurch erklärbar, daß die aktivierten B-Zellen nicht mehr supprimiert werden bzw. keine Gegenregulation mehr stattfindet. Es ist daher nicht verwunderlich, daß diese Autoantikörperproduktion bei vielen Krankheitsbildern unabhängig vom Krankheitsverlauf persistiert. Ferner sind nicht bei allen Autoimmunerkrankungen zirkulierende Autoantikörper nachweisbar. Dies trifft vor allem für Krankheiten zu, bei denen T-Zell-vermittelte autoimmune Reaktionen im Vordergrund stehen, wie z.B. bei der multiplen Sklerose. Bei einigen Autoimmunerkrankungen korrelieren die Autoantikörper-Titer allerdings mit der Krankheitsaktivität, und sie werden dann auch unter erfolgreicher immunsuppressiver Therapie negativ. In solchen Fällen dürfen sie auch als Verlaufsparemeter herangezogen werden.

Wichtigste Methoden zum Nachweis von Autoantikörpern (Tab. 4)

Der **indirekte Immunfluoreszenztest an Gefrierschnitten** zählt nach wie vor zu den bewährten Methoden zum Screening von Autoantikörpern. Meist können hierfür heterologe/xenogene Organe (z.B. der Ratte) verwendet werden. Für den Nachweis organspezifischer

scher Antikörper gegen endokrine Organe sollte dagegen auf humanes Gewebe zurückgegriffen werden, da diese Antikörper nicht nur organ-, sondern auch spezie-spezifisch sind.

Der **Immunfluoreszenztest an Zellkulturen** (z.B. Hep2-Zellen) sollte in die Testung mit einbezogen werden, da damit zusätzliche Kernantigen-Systeme erkannt werden. Allerdings werden mit dieser Methode nicht selten auch unspezifisch stimulierte Kernantikörper erfaßt (z.B. bei einer Infektion).

Die **radiale Immundiffusion** mit Antigenextrakten stellt eine wichtige zusätzliche Methode zur Erkennung von Autoimmunerkrankungen dar. Sie ist hoch-spezifisch, d.h. der Nachweis definierter präzipitierender Antikörper darf fast als Beweis für das Vorliegen der korrespondierenden Autoimmunerkrankung angesehen werden, auch wenn die klinische Symptomatik (noch) nicht eindeutig ist (natürlich vorkommende Antikörper präzipitieren nicht). Insbesondere im Rahmen der Diagnostik von systemischen Autoimmunopathien („Kollagenosen“) fand diese Methode früher häufig Anwendung mit Thymusextrakt (extrahierbare nukleäre Antigene - ENA) als Antigen. Sie ist allerdings aufwendig, erfordert große Erfahrung und wird daher heute nur noch selten in der Diagnostik eingesetzt.

Eine hoch-spezifische, in der Immunologie zu selten verwendete Methode zum Nachweis von Autoantikörpern ist **die Komplementbindungsreaktion** unter Verwendung gereinigter Antigene. Auch hier gilt, daß die Sensitivität zwar eingeschränkt, der Nachweis komplementbindender Antikörper aber fast beweisend ist für eine Erkrankung, da natürliche Autoantikörper kein Komplement binden. Diese Methode dient vor allem zum Nachweis von antimitchondrialen Antikörpern, da sie unter Verwendung bestimmter submitochondrialer Fraktionen eine Subspezifizierung zuläßt und komplementbindende Antikörper gleichzeitig immer ein Hinweis sind auf relevante immunologische Aktivität, so daß sie auch prognostische Bedeutung haben.

Nachdem viele Targetantigene auf molekularer Ebene identifiziert werden konnten, werden zunehmend **ELISA**-Methoden unter Verwendung von gereinigten oder rekombinanten Antigenen eingesetzt. Diese sind zwar objektiver, leichter durchführbar und besser zu standardisieren, haben aber auf Grund ihrer höheren Sensitivität den Nachteil, daß sie auch niedertitrig reagierende und natürlich vorkommende Autoantikörper erfassen und insofern zu ‚falsch positiven‘ Testen führen können. Andererseits sind mit dieser Methode auch ‚falsch negative‘ Befunde zu beobachten, vor allem dann, wenn rekombinante Antigene nicht alle immundo-minanten Epitope exprimieren.

Im **Westernblot** lassen sich Antikörper durch elektrophoretische Auftrennung von Antigenen nach dem Molekulargewicht noch besser spezifizieren. Allerdings ist die Zuordnung zu Antigen-spezifischen Determinanten oft nicht einfach, und eine Fehlinterpretation nicht selten. Beispiele für die Differenzierung verschiedener antimitchondrialer und antinukleärer Anti-

körper sind in Abb. 4a-d dargestellt. Zu berücksichtigen ist, daß mit dieser Methode auch natürliche Autoantigen/-antikörper-Systeme nachgewiesen werden, die auf Grund ihrer Fülle von Determinanten, aber auch durch die Ähnlichkeit mit krankheits-spezifischen Peptiden zu falsch positiven Reaktionen führen können (Abb. 4e). Demgegenüber gibt es auch falsch negative Befunde, wenn die krankheits-relevanten Autoantikörper gegen konformations-spezifische Epitope gerichtet sind, die durch die im Westernblot meist verwendete Natrium-Dodecyl-Sulfat (SDS)-Behandlung zerstört werden.

Indikationen des Autoantikörper-Screenings

Eine Testung auf Autoantikörper ist bei ätiologisch nicht klassifizierbaren organspezifischen oder systemisch verlaufenden Prozessen durchzuführen, wobei für ein gezieltes Screening die Kenntnis der klinischen Fragestellung eine wesentliche Voraussetzung ist. Serologische Bestimmungen sollten zu den diagnostischen **Frühmaßnahmen** gehören, da sie nicht nur in vielen Fällen eine präzise und technisch einfache Definition unklarer Krankheitsbilder erlauben (s. unter 7.), sondern auch für die frühzeitige Einleitung einer immunsuppressiven bzw. anti-inflammatorischen Therapie hilfreich sind.

Autoantikörper bei klassischen Autoimmunerkrankungen

Im Folgenden werden die wesentlichen Autoantikörper bei organspezifischen und –unspezifischen Autoimmunerkrankungen und ihre diagnostische und pathogenetische Relevanz dargestellt einschließlich solcher Krankheitsbilder, bei denen autoimmune Prozesse diskutiert werden, die jedoch serologisch noch nicht eindeutig definiert werden konnten.

Die wichtigsten Autoimmunkrankheiten mit ihren diagnostisch relevanten Autoantikörpern sind in Tab. 5-9 aufgeführt.

Autoantikörper bei endokrinologische Erkrankungen

Durch immunologische Reaktionen kommt es bei organspezifischen endokrinologischen Autoimmunerkrankungen zur Zerstörung von spezifischen Zellen. Handelt es sich hierbei um hormonproduzierende Zellen, fallen die Erkrankungen durch das Fehlen des jeweiligen Hormons mit den entsprechenden Ausfallerscheinungen auf. Die Gewebeschädigungen werden weniger durch Antikörper- als durch T-Zell-vermittelte Zytotoxizität induziert (s.u.). Dennoch haben die Antikörperbefunde einen großen Stellenwert in der Diagnostik. Früher wurden die organspezifischen Autoantikörper vor allem durch den indirekten Immunfluoreszenztest unter Verwendung humaner Gewebe nachgewiesen. Durch molekularbiologische Techniken konnten einige Zielantigene identifiziert und der IFT durch spezifische Radioimmunoassays oder ELISAs ersetzt werden. So wurde im Bereich von Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse die **Thyroidperoxidase (TPO)** als das wesentliche Zielantigen von mikrosomalen An-

tikörpern identifiziert. Zur Diagnose des **Morbus Addison** wird zwar immer noch der Nachweis von Nebennierenrinden-Antikörpern verwendet (Abb. 5a), jedoch ist deren hauptsächliches Zielantigen die **21-Hydroxylase (21-OH)**. Der seit Jahren für die Diagnostik des **Typ 1 Diabetes** wichtige IFT zum Nachweis von **Inselzellantikörpern (ICA)** wurde seit der Identifikation der Zielantigene **Glutamatdecarboxylase (GAD)** und **Proteintyrosinphosphatase IA-2** durch ELISA oder RIA abgelöst (Tab. 5).

Die Bestimmung von Typ 1 Diabetes-spezifischen Autoantikörpern liefert wichtige Hinweise für die Differentialdiagnose von Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus, und der Nachweis von Autoantikörpern bei älteren frisch manifestierten Diabetikern hat einen hohen prädiktiven Wert für eine frühe Insulinbedürftigkeit. Zusätzlich können Diabetes-spezifische Autoantikörper zur Identifikation von Personen genutzt werden, die ein sehr hohes Risiko haben, an einem Typ 1 Diabetes zu erkranken. In Abhängigkeit des Titers von ICA aber auch der Anzahl der nachweisbaren Autoantikörper (GAD, IA-2, Insulinautoantikörper) steigt das Risiko für erstgradig Verwandte, ebenfalls an einem Diabetes zu erkranken, stark an.

Autoantikörper bei Autoimmunerkrankungen der Haut

Die Haut ist häufig bei systemischen Autoimmunerkrankungen wie z.B. den Kollagenosen oder Vaskulopathien mit befallen, es gibt aber auch die primären Autoimmunerkrankungen der Haut. Der Nachweis antinukleärer Antikörper oder Vaskulitis-assoziiertes Antikörper im Serum kann hier differentialdiagnostisch sehr hilfreich sein.

Bei den primären Immunopathien (z.B. **Pemphigus, Pemphigoid**) der Haut spielen die zirkulierenden Antikörper eine untergeordnete Rolle. Wichtiger und diagnostisch relevanter ist der direkte Immunfluoreszenztest an Biopsiematerial, wo die Antikörperablagerungen nachgewiesen werden können. Die Antikörper haben daher auch eine direkte pathogenetische Bedeutung (s.u.).

Für den **diskoiden LE** ist der Lupusbandtest an Biopsiematerial mit IgG- aber auch IgM- und IgA-Ablagerungen in der dermo-epidermalen Grenzzone typisch. Auch beim **subakut-kutanen LE** finden sich Immunglobulin- und Komplementfaktor-Ablagerungen entlang der Basalmembranzzone; im Gegensatz zum diskoiden LE ist er jedoch häufig gleichzeitig assoziiert mit **Anti-SSA/Ro-Antikörpern** (60-70%).

Autoantikörper bei autoimmunen Lebererkrankungen

Diagnostisch spezifische Autoantikörper

Zu den spezifischsten Antikörpern für die Diagnose einer Autoimmunerkrankung gehören die **Antimitochondrialen Antikörper (AMA)** bei der **primär-biliären Zirrhose (PBC)**, vor allem wenn sie gegen das M2-Antigen, d.h. den α -Ketosäuredehydrogenase Komplex der inneren

Mitochondrienmembran gerichtet sind. Diese **Anti-M2 Antikörper** kommen bei 95% der PBC-Patienten vor, nicht jedoch bei Patienten mit anderen Erkrankungen. Ihr Nachweis sollte jedoch immer mittels verschiedener Methoden erfolgen (z.B. Immunfluoreszenztest und ELISA oder Westernblot) um unspezifisch stimulierte AMA auszuschließen. AMA lassen sich vor der eindeutigen klinischen Manifestation einer PBC nachweisen und sind daher ein wichtiger Parameter für die Frühdiagnose dieser Erkrankung.

Die Diagnose einer **autoimmunen Hepatitis (AIH)** kann mit Sicherheit gestellt werden, wenn Antikörper gegen das **Leber-Pankreas-spezifische Antigen (LP)** bzw. das '**soluble liver antigen**' (**SLA**) positiv sind oder Antikörper gegen **Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM1)**. Anti-LP/SLA Antikörper sind nur mittels Komplementbindungsreaktion, ELISA/RIA oder Westernblot nachweisbar, nicht jedoch im Immunfluoreszenztest. Sie reagieren mit zwei Antigen determinanten bei 52 und 48kD. Die früher für das SLA-Antigen postulierte Identität mit Cytokeratin 8 und 18 oder der Glutathiontransferase wurde mittlerweile ausgeschlossen. Die Aminosäuresequenz der 52kD Determinante zeigt eine 99% Übereinstimmung mit dem UGD tRNA-assoziierten Protein. Anti-LP/SLA Antikörper kommen bei ca. 30% der Patienten mit AIH vor.

Anti-LKM1 Antikörper sind vor allem bei Kindern mit AIH Typ II zu beobachten. Sie reagieren mit mindestens zwei immundominanten Epitopen des Cytochrom P450IID6 (CYP IID6; Aminosäuren 259-267, 196-218). Anti-LKM Antikörper wurden zwar auch bei Patienten mit Hepatitis C beobachtet, diese reagieren jedoch nicht mit den zwei immundominanten Epitopen auf dem Enzym, die von den Seren von Patienten mit AIH erkannt werden. Die Anti-LKM1 positive Hepatitis betrifft ca. 1% der Patienten mit AIH.

diagnostisch relevante Antikörper bei Vorliegen kompatibler klinischer Befunde

Trotz der hohen Sensitivität der Anti-M2 Antikörper bei der PBC, sind ca. 5% der Patienten AMA negativ. Bei einem Teil dieser Patienten lassen sich jedoch gegen bestimmte nukleäre Antigene gerichtete Antikörper (ANA) erfassen, die bei Vorliegen einer cholestatischen Lebererkrankung die Diagnose einer '**AMA-negativen/ANA-positiven PBC**' erlauben. Zu dieser Gruppe von Antinukleären Antikörpern gehören die Antikörper gegen 'nuclear dots', die gegen ein 100kD Protein (**sp 100**) gerichtet sind, die Antikörper gegen **Kernmembran**, die mit einem 200kD Protein reagieren, sowie Antikörper gegen **Zentromere** und **Nukleoli**. Sie unterscheiden sich damit eindeutig von den mit der autoimmunen Hepatitis assoziierten ANA.

Bei ätiologisch unklaren Hepatitiden mit eindeutigem Nachweis von **Antinukleären Antikörpern (ANA)** vom homogenen Typ und Erhöhung der IgG-Globuline darf mit großer Wahrscheinlichkeit von einer AIH im Sinne einer lupoiden Hepatitis ausgegangen werden. ANA kommen jedoch bei einer Reihe weiterer Erkrankungen vor. Dasselbe gilt auch für **Antikörper-**

per gegen glatte Muskulatur (SMA), die auch bei infektiösen Prozessen stimuliert werden können. Wenn sie jedoch **Anti-Aktin-Spezifität** haben und vom IgG-Typ sind, dürfen sie bei entsprechenden klinischen Befunden und Ausschluß anderer Erkrankungen im Sinne einer AIH interpretiert werden. Nach den verschiedenen Antikörper-Konstellationen wird die AIH heute in drei Subgruppen eingeteilt: Typ Ia: ANA/SMA positiv, Typ Ib: Anti-Aktin positiv, Typ II: Anti-LKM1 positiv, Typ III: Anti-LP/SLA positiv.

Die früher ebenfalls bei der AIH beschriebenen Antikörper gegen **Lebermembranantigene (LMA)** oder **Leber-spezifisches Protein (LSP)** spielen heute in der Diagnostik der AIH keine Rolle mehr, da sie auch bei viralen Lebererkrankungen vorkommen. Auch die Antikörper gegen das **Asialoglycoproteinrezeptor-Protein** sind nicht spezifisch für die AIH.

Umstritten und in der Literatur kontrovers diskutiert wird die klinische Relevanz der **Antikörper gegen Granulozyten (pANCA)** bei der **primär-sklerosierenden Cholangitis (PSC)**. Sie sind bei 60-80% der Patienten mit PSC nachweisbar, werden jedoch auch bei der autoimmunen Hepatitis gefunden und zwar – je nach Methode (z.B. Methanol- oder Äthanol-Fixation, Alkalische-Phosphatase-Färbung etc.) - in 16-90%. Auch bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen wurden sie in wechselnder Häufigkeit beschrieben. Gründe für diese Unterschiede sind darin zu sehen, daß sich die Nachweismethoden nur schwer standardisieren lassen und die Qualität der verwendeten humanen Granulozyten sehr schwanken kann. Das Haupt-Target-Antigen dieser Antikörper ist noch nicht identifiziert. Die Diagnose der PSC basiert daher nach wie vor in erster Linie auf der ERCP mit Nachweis der charakteristischen Strikturen; bei einer unklaren cholestatischen Lebererkrankung mit hochtitrigem Nachweis der pANCA darf man jedoch von dem Vorliegen einer PSC ausgehen.

Der gleichzeitige Nachweis verschiedener krankheitsspezifischer Autoantikörper hilft auch, eine **Überlappung** verschiedener autoimmuner Lebererkrankungen zu erkennen. Bei ca. 10% der PBC und 20% der PSC-Patienten ist die cholestatische Lebererkrankung mit einer autoimmunen Hepatitis assoziiert.

Autoantikörper bei systemischen Immunopathien („Kollagenosen“) (Tab. 6)

Diagnostisch spezifische Autoantikörper

Die wichtigsten Autoantikörper bei den Kollagenerkrankungen sind die **antinukleären Antikörper (ANA)**, die gegen verschiedene Kernstrukturen und -proteine gerichtet sind und unterschiedliche Subformen der Kollagenerkrankungen charakterisieren. ANA lassen sich zunächst mit dem Immunfluoreszenztest (IFT) als 'screening' Methode erfassen. Unserer Erfahrung nach hat der IFT unter Verwendung von Gewebeschnitten (z.B. Herz, Magen, Leber der Ratte) eine höhere Krankheitsrelevanz als der heute in zunehmendem Maße durchge-

führte IFT an Zellkulturen (z.B. Hep2-Zellen); mit letzterer Methode sind nicht selten hochtitrig ANA als Ausdruck einer unspezifischen Antikörperaktivierung nachweisbar.

Ein positiver ANA-Befund muß weiter spezifiziert werden. Für den **systemischen Lupus erythematoses** sind die Antikörper gegen **Doppelstrang-DNS** und das **Sm-Antigen** typisch, das **Sjögren Syndrom** ist durch die Antikörper gegen das **Ro/SSA- und La/SSB-Antigen** charakterisiert, der **M. Sharp** ('**mixed connective tissue disease**') durch den Nachweis der **Anti-RNP-Antikörper** und die **Sklerodermie** durch die Antikörper gegen **Scl 70, Zentromere und Nukleoli**. Sie stellen zuverlässige Marker für die Frühdiagnose dar und erlauben auch bei klinisch nicht eindeutigen oder monosymptomatischen Formen (z.B. isolierte Lungenfibrose, Raynaud-Syndrom etc.) eine sichere Diagnose. Bei der **Dermato/Polymyositis** kommen eine Reihe verschiedener ANA-Spezifitäten vor, jedoch nur in ca. 15-20% der Patienten.

Der Nachweis der Antikörper gegen SSA, SSB, RNP, Sm, Scl 70 mittels Immundiffusion ist fast beweisend für die jeweilige Kollagenerkrankung. Heute werden jedoch zunehmend ELISA-Methoden durchgeführt, die aber auch natürliche Autoantikörper erfassen und daher zu falschen Diagnosen führen können.

Diagnostisch relevante Antikörper bei Vorliegen kompatibler klinischer Befunde

Erkrankungen des Bindegewebes und Gefäßsystems gehen mit einer verstärkten B-Zell-Stimulation einher, und insofern ist es nicht überraschend, daß eine Fülle verschiedener Autoantikörper stimuliert sein können, wie z.B. gegen **Erythro-, Thrombo- oder Leukozyten, Phospholipide und neuronale Antigene**. Diese Antikörper können durch Bindung an ihre Targetstrukturen direkte pathogenetische Bedeutung haben und so z.B. zu einer hämolytischen Anämie, einer Thrombo- oder Leukopenie führen. Neuronale Antikörper werden vor allem bei Patienten mit zerebraler Manifestation einer Kollagenerkrankung beobachtet, kommen aber auch bei unklaren lokalisierten neurologischen Prozessen vor. Auch die Anti-Phospholipid-Antikörper sind zwar häufig mit dem SLE assoziiert und stellen dann einen Risikofaktor für die Entwicklung von thromboembolischen Prozessen, Thrombopenien oder habituellen Aborten dar, sie können jedoch ebenfalls ein eigenständiges Krankheitsbild charakterisieren, das als Antiphospholipid-Syndrom bezeichnet wurde (s.u.).

Neben den Antikörpertitern können auch weitere humorale Faktoren zur Beurteilung der Aktivität herangezogen werden. Dazu gehören vor allem die Komplementfaktoren C3/C4, die etwa bei einem aktiven LE häufig erniedrigt sind durch Komplementverbrauch.

Ein sehr typisches Phänomen beim **M. Sjögren** ist, daß in fast 100% - und damit häufiger als bei der rheumatoiden Arthritis - **Rheumafaktoren** nachweisbar sind. Es handelt sich dabei um Antikörper, die gegen den C-terminalen Teil der konstanten Region der schweren Kette

von IgG-Molekülen gerichtet und überwiegend vom IgG- und IgM-Typ sind. Sie gehören zu den natürlich vorkommenden Autoantikörpern und sind daher auch bei anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen, und sogar bei Normalpersonen nachweisbar. Hier haben sie eine physiologische Rolle bei der Beseitigung von Immunkomplexen bzw. bei der Antigenpräsentation.

Vaskulopathien

Drei verschiedene Krankheitsbilder lassen sich innerhalb der Vaskulopathien durch Autoantikörper-Bestimmungen definieren: der M. Wegener bzw. die leukozytoklastische Vaskulitis, die mikroskopische Polyangiitis (MPA) und das Antiphospholipid-Syndrom (APS).

Ein wichtiger und zuverlässiger Marker-Antikörper bei dem allerdings nur seltenen **M. Wegener** sind die **Antikörper gegen Granulozyten ('antineutrophil cytoplasmic antibodies'-ANCA)**, die an humanen Granulozyten ein zytoplasmatisches Fluoreszenzmuster zeigen (**cANCA**) und gegen die **Proteinase 3 (PR3)** gerichtet sind. Außer bei der Wegener-Granulomatose kommen sie noch in selteneren Fällen bei der mikroskopischen Polyangiitis (ca. 25%) und dem Churg-Strauss-Syndrom (ca. 30%) vor. Beim aktiven M. Wegener sind sie bei fast 100% nachweisbar, allerdings schließt ihr Fehlen die Diagnose auch nicht aus.

Bei anderen Vaskulitisformen wird immer wieder eine perinukleäre Fluoreszenz an Granulozyten (**pANCA**) beobachtet, die jedoch keine so hohe Krankheitsspezifität aufweist wie die zytoplasmatische Fluoreszenz beim M. Wegener. pANCA kommen bei der mikroskopischen Polyangiitis, der rapid progressiven Glomerulonephritis, der rheumatoiden Arthritis, bei Kollagenosen, aber auch bei Infektionskrankheiten sowie chronisch entzündlichen Darm- und Lebererkrankungen (s.o.) vor. Bei der mikroskopischen Polyangiitis sind die pANCA meist gegen **Myeloperoxidase (MPO)** gerichtet. Es gibt aber noch eine Reihe anderer Granulozyten-spezifischer Antigene, die von pANCA in Seren von Patienten mit verschiedenen Erkrankungen erkannt werden, wie z.B. Elastase, Cathepsin G, Lactoferrin, Lysozym, bactericidal-permeability increasing protein (BPI). Bei ca. 50% aller pANCA positiven Seren bleibt jedoch das Zielantigen unbekannt. Häufig werden heute Antikörper gegen MPO mittels ELISA-Methoden nachgewiesen. Unserer Erfahrung nach haben jedoch nur bei ca. 30% der pANCA positiven Vaskulitiden diese Antikörper MPO-Spezifität.

Wie es zur Bildung der cANCA kommt, ist unklar. Es wird jedoch postuliert, daß infektiöse Prozesse eine Rolle spielen, da Patienten während der Prodromalphase oder kurz vor Rezidiven eines M. Wegener häufig an Infekten leiden. Hier vermag zudem eine antibiotische Therapie zu helfen. Chronische Staphylococcus aureus-Infektionen scheinen eine Prädisposition zu Rezidiven darzustellen, und in diesem Zusammenhang ist interessant, daß im S. aureus Genom verschiedene Serinproteasen kodiert sind, die möglicherweise mit PR3 kreuzreagieren.

Die **Antiphospholipid-Antikörper (aPL)** rückten in den letzten zehn Jahren zunehmend in das Interesse von Forschern und Klinikern, und sie scheinen bei einer Reihe verschiedener Vaskulopathien eine Rolle zu spielen. Ursprünglich wurde gezeigt, daß sie mit Cardiolipin reagieren und mit dem bei Patienten mit SLE beschriebenen Inhibitor der Blutgerinnung, dem Lupusantikoagulans (LA) identisch sind. Das klassische **Antiphospholipid-Syndrom** wurde durch die Trias rezidivierende thromboembolische Prozesse, Thrombopenie und habituelle Aborte charakterisiert. Die Definition des APS muß jedoch zukünftig wahrscheinlich erweitert werden. Vor allem das **organspezifische APS** wird in der Literatur noch kaum berücksichtigt (Tab. 7). Es ist allerdings bekannt, daß aPL bei verschiedenen neuropsychiatrischen Syndromen unklarer Ätiologie gehäuft auftreten, wobei aber ihre pathogenetische Bedeutung noch unklar ist. Im Rahmen von Lebererkrankungen sind sie nicht nur beim Budd-Chiari-Syndrom nachweisbar, sondern auch z.B. bei der regenerativen nodulären Hyperplasie, die wahrscheinlich durch vaskulitische Reaktionen entsteht. Auch bei unklaren Nieren- und Herzerkrankungen konnten wir aPL beobachten. Ferner können sie bei Patienten mit Raynaud-Syndrom, Amaurosis fugax und anderen Sehstörungen sowie bei Patienten mit Tinnitus, Hörsturz, Innenohrschwerhörigkeit oder M. Meniere auftreten.

Interessant ist auch die Beobachtung, daß APS-assoziierte Symptome und aPL in Familien gehäuft auftreten. So konnten wir z.B. beobachten, daß bei Kindern mit zerebralen Insulten und positiven aPL auch die Mütter oder Geschwister diesen Antikörpertypus aufwiesen. Inwieweit in solchen Fällen therapeutische Maßnahmen indiziert sind, ist noch offen, da wenig darüber bekannt ist, wie hoch das Risiko bei gesunden aber aPL positiven Individuen ist, an den Komplikationen eines APS eines Tages zu erkranken.

Beim Nachweis der aPL ist zu berücksichtigen, daß sie zu den natürlichen Autoantikörpern gehören und deshalb im Rahmen von infektiösen oder toxischen Prozessen aktiviert werden können. Anscheinend fluktuieren die Antikörper im Verlauf, und wir konnten auch beobachten, daß sie im Rahmen akuter Ereignisse (z.B. Thrombosen) negativ werden können, möglicherweise, weil sie gebunden werden. Insofern sollten Kontrolluntersuchungen im Abstand von 3-6 Monaten immer durchgeführt werden, bevor man die Diagnose eine APS stellt oder ausschließt.

Autoantikörper-Bestimmungen bei unklaren chronisch entzündlichen Prozessen ohne gesicherte autoimmune Ätiologie

Herzerkrankungen (Tab. 5)

Bei **unklaren Myokarditiden** oder **Kardiomyopathien** werden immer wieder autoimmune Prozesse diskutiert und es wurden auch einige Herz-spezifische Autoantikörper nachgewiesen, eine definierte 'Autoimmunerkrankung des Herzens' als eigenständiges Krankheitsbild

konnte jedoch bisher nicht identifiziert werden. Strukturen des Herzmuskels können jedoch im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen mitbetroffen sein, wie z.B. bei Vaskulitiden und Kollagenerkrankungen, und es gibt auch sekundäre autoimmune Reaktionen nach infektiösen oder traumatischen Prozessen, wie z.B. infektiösen Endo- oder Myokarditiden, dem rheumatischen Fieber oder dem Postkardiotomie-Syndrom.

Die wesentlichen bei Herzerkrankungen beschriebenen Autoantikörper und ihre Krankheitsassoziation sind in Tab. 5 aufgeführt. Die zu ihrem Nachweis notwendigen Tests sind jedoch nicht generell verfügbar und werden nur von einzelnen Forschergruppen eingesetzt. Eine umfassende Analyse und ein Vergleich der klinischen Relevanz der verschiedenen herzspezifischen Antikörper wäre jedoch von großem Interesse, da sich daraus möglicherweise neue klinische Entitäten ergeben und auch Aussagen zu Prognose oder Verlauf sowie neuere therapeutische Ansatzpunkte ergeben.

Atherosklerose

Auch bei der **Atherosklerose** werden immunologische Prozesse postuliert. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Atherosklerose der Karotiden, Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung wurden gehäuft **Antikörper gegen oxidiertes 'low density lipoprotein' (LDL)** gefunden; es wird postuliert, daß durch die bei Gefäßschädigung entstehende Oxidation von LDL an Endothelzellen molekulare Epitope generiert werden, die als 'fremd' erkannt werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß unter Behandlung mit Antioxidantien die Antikörpertiter zurückgehen.

Nierenerkrankungen

Die Niere ist häufig bei Autoimmunerkrankungen, vor allem bei Kollagenosen oder Vaskulitiden, mitbetroffen. Der Nachweis der für diese Diagnosen spezifischen Autoantikörper ist daher für die Differentialdiagnose wichtig (s.o.).

Bei Patienten mit **Goodpasture-Syndrom**, das durch eine rapid progredienter Glomerulonephritis und Hämorrhagien der Lunge gekennzeichnet ist, wurden bereits in den 60er Jahren **Antikörper gegen glomeruläre Basalmembran (Anti-GBM)** beschrieben. Als Antigen wurde die nicht-kollagenöse NC1-Domäne der α 3-Kette des Kollagens Typ IV identifiziert. Diese Antikörper lassen sich jedoch nur selten im Serum erfassen, sondern sollten mittels direktem Immunfluoreszenztest an Nierenbiopsaten nachgewiesen werden.

Chronische entzündliche Darmerkrankungen

Sowohl die Colitis ulcerosa (CU) wie auch der M. Crohn werden zu den Autoimmunerkrankungen gerechnet; es gibt jedoch keine Krankheits-spezifischen Autoantikörper. Es wurden zwar **Antikörper gegen Kolonepithelien** nachgewiesen, die jedoch keine allzu große klini-

sche Bedeutung haben. Eine hohe Assoziation mit der Colitis ulcerosa weisen allerdings die **pANCA** auf, die je nach Autor und Nachweismethode bei 30-70% der Patienten positiv sind. Es gibt Hinweise, daß sie ein anderes Antigen erkennen als Seren von Patienten mit PSC, da das von CU-Seren erkannte Antigen durch DNase Behandlung zerstört wird, nicht jedoch das Targetantigen der PSC-Seren. Der Nachweis von pANCA erlaubt eine serologische Differenzierung zwischen UC und M. Crohn, da sie bei letzterer Erkrankung in nur 10-20% positiv sind. Es gibt auch Hinweise, daß pANCA positive Patienten mit M. Crohn an einem Überlappungssyndrom M.Crohn/Colitis ulcerosa oder einer Sonderform einer CU leiden.

Die **Sprue/Zöliakie** zählt zwar nicht zu den eigentlichen Autoimmunerkrankungen, sie stellt jedoch ein eindrucksvolles Beispiel dar, wie durch exogene Faktoren autoreaktive Prozesse induziert werden können (s. unter 8.). Typisch für diese Erkrankung ist die Schädigung der Darmschleimhaut durch Gliadin, eine Komponente des Weizen-Glutens, sowie der Nachweis von **Antikörpern gegen Gliadin** und **Endomysium**. Die diagnostisch relevanten Antikörper sind vom IgA-Typ, es gibt jedoch auch IgG und IgM-Antikörper. Mittels Immunpräzipitation konnte kürzlich gezeigt werden, daß es sich bei dem endomysialen Targetantigen um die **Gewebe-Transglutaminase (tTG)** handelt.

Die Anti-Gliadin bzw. Anti-tTG Antikörper vom IgA-Typ können auch zur Verlaufskontrolle herangezogen werden, da sie bei konsequenter Gluten-freier Diät und klinischer Remission negativ werden.

Neuropsychimmunologie

Ein interessantes aber noch weitgehend unerforschtes und kontrovers diskutiertes Gebiet sind die **neuronalen Antikörper** bei Patienten mit verschiedenen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Gerade bei diesen häufig unklaren Krankheiten könnte eine Definition durch bestimmte Autoantikörper eine bessere Einteilung ermöglichen und auch helfen, primäre und sekundäre Autoimmunerkrankungen zu definieren. Allerdings ergaben die bisherigen Untersuchungen lediglich Hinweise auf ein Spektrum verschiedener Antikörper unbekannter Spezifität. Aufgrund uneinheitlicher Nachweismethoden und der Schwierigkeit in der Definition klinischer Entitäten ist bisher keine krankheitsspezifische Assoziation aufgefallen.

Selbst bei den klassischen und intensiv beforschten Autoimmunerkrankungen des ZNS, wie z.B. der Enzephalomyelitis disseminata, ist die Bedeutung von Antikörpern gegen Hirnstrukturen noch unklar. Vermutlich ist sie T-Zell-vermittelt, es sind aber auch Antikörper gegen weiße Substanz beschrieben worden, vor allem bei Patienten mit chronisch-progredientem Verlauf, während sie bei Patienten mit schubförmigem Verlauf wesentlich seltener waren. Auch Antikörper gegen das 'Myelin-Basic-Protein' (MBP) kommen vor.

Bei Patienten mit Schizophrenie sind Antikörper gegen perinukleäre Strukturen von Neuronenzellkernen, bei M. Alzheimer gegen perinukleäre Strukturen von Mikrogliazellen beschrieben worden. Bei der amyotrophen Lateralsklerose wurden Antikörper gegen die alpha-1 Untereinheit des Skelettmuskel-Calcium-Kanals in einem hohen Prozentsatz (75%) gefunden. Die Antikörpertiter scheinen auch mit der Progression zu korrelieren, so daß sie möglicherweise auch eine pathogenetische Bedeutung haben.

Große Bedeutung wird den **Antikörpern gegen Ganglioside** beigemessen, die vor allem bei verschiedenen peripheren neuropathischen Syndromen nachgewiesen wurden. Sie sind meist vom IgM-Typ, nur beim Guillain-Barré Syndrom überwiegen die IgG-Antikörper. Meist wird zu ihrem Nachweis das **GM1** als Antigen eingesetzt.

Beim Guillain-Barré Syndrom und seiner Variante, dem Miller-Fisher Syndrom (klinische Trias Ophthalmoplegie, Ataxie, Areflexie) sind vor allem Antikörper gegen das Gangliosid **GQ1b** nachweisbar.

Nach neuronalen Antikörpern wurde vor allem auch bei Patienten mit neuropsychiatrischen Manifestationen eines LE gesucht, um diese Patienten frühzeitig erkennen zu können. Mit Hilfe verschiedener Methoden - Immunfluoreszenztest mit Neuroblastom-Zellen, Radioimmunoassays, ELISA-Methoden - wurden auch Antikörper gefunden, deren Spezifität jedoch nicht identifiziert werden konnte, und die wahrscheinlich eine sehr heterogene Gruppe darstellen. Die in der Literatur zu findenden Angaben hinsichtlich Spezifität und Sensitivität der Antikörper beim neuropsychiatrischen LE schwanken stark und hängen sowohl von den unterschiedlichen Nachweismethoden ab wie auch den Kriterien, nach denen die Patienten ausgewählt wurden, bzw. wie die Manifestation eines neuropsychiatrischen LE definiert wurde. Entsprechend ihrer unklaren klinischen Relevanz ist auch ihre pathogenetische Bedeutung offen.

Unter Verwendung einer Antigenfraktion aus Rinderhirn konnten wir ebenfalls bei Patienten mit zerebralem LE **ZNS-spezifische Antikörper** mittels ELISA und Westernblot nachweisen. Sie haben eine hohe Assoziation mit neuropsychiatrischen Symptomen (93% bei Patienten mit zerebralem LE vs. 7% bei Patienten mit LE ohne zerebrale Manifestation). Sie sind allerdings gegen zehn verschiedene Antigene mit Molekulargewichten zwischen 29 und 130kD gerichtet, die bisher nicht identifiziert werden konnten. Außer beim LE konnten wir diese Antikörper auch bei zerebralen Vaskulitiden beobachten.

Bei allen neuronalen/ZNS-assoziierten Antikörpern ist zu berücksichtigen, daß sie durch infektiöse Prozesse bzw. Agentien stimuliert werden können. Eine höhere diagnostische Spezifität für einen primären oder sekundären autoimmunen Prozeß erhalten die Antikörper unserer Erfahrung nach dann, wenn sie nicht nur im Serum sondern auch - oder ausschließlich - im Liquor nachweisbar sind. Sie dürfen als Indikator für im Gehirn ablaufende organspezifische immunologische Prozesse aufgefaßt werden.

Auch bei Erkrankungen des neurovegetativen bzw. neuroendokrinen Formenkreises, wie z.B. dem **Fibromyalgie-Syndrom (FMS)**, dem **chronischen Müdigkeitssyndrom (chronic fatigue syndrom-CFS)** oder dem **Colon irritabile** sind Autoimmunphänomene zu beobachten, vor allem auch gegen verschiedene Kernproteine. Nicht selten sind diese Krankheitsbilder mit klassischen Autoimmunerkrankungen assoziiert, wie z.B. mit einer Hashimoto Thyreoiditis, einer rheumatoiden Arthritis, einem SLE oder einer autoimmunen Lebererkrankung. Als pathogenetische Mechanismen werden bei diesen Krankheitsbildern Störungen im Neurotransmitterhaushalt diskutiert, und insbesondere das Serotonin scheint eine wesentliche Rolle zu spielen. Eine attraktive Hypothese ist, daß z.B. das limbische System betroffen ist, da dieses die Schmerzperzeption, das Hormon- und Immunsystem, den Schlaf und die Temperaturregulation kontrolliert, d.h. Systeme, die bei Patienten mit FMS/CFS gestört zu sein scheinen. Interessant ist daher der Nachweis von Antikörpern gegen **Serotonin**, aber auch von Antikörpern, die mit Antigenen reagieren, die auch bei zerebralen Vaskulitiden eine Rolle spielen, wie **Phospholipiden, Gangliosiden und ZNS-Antigenen**. Diese Antikörper sind bei bis zu 70% der Patienten mit FMS, CFS oder Colon irritabile nachweisbar und finden sich in einem geringeren Prozentsatz auch bei Patienten mit Depression oder Migräne, d.h. Zustandsbildern, die oft mit dem FMS/CFS assoziiert sind. Bei gesunden Kontrollen sind sie bei ca. 15% zu beobachten; man muß daher davon ausgehen, daß es sich um natürliche Autoantikörper handelt, die unter bestimmten Bedingungen kontinuierlich stimuliert werden.

Ähnlich wie beim Antiphospholipid-Syndrom gibt es auch beim FMS/CFS eine familiäre Disposition, und FMS/CFS-relevante Autoantikörper lassen sich bei Familienangehörigen dieser Patienten gehäuft nachweisen.

Autoantikörper bei paraneoplastischen Syndromen (Tab. 8)

Bei verschiedenen Tumorerkrankungen wurden Autoantikörper gegen neuronale, nukleäre und epitheliale Antigene, Onkogen-Produkte und Tumorsuppressorgenprodukte beschrieben.

Zu den neuronalen Antikörpern gehören die **Anti-Hu und Anti-Ri-Antikörper**, die mit nukleären Antigenen und die **Anti-Yo-Antikörper**, die mit zytoplasmatischen Antigenen von Neuronen des zentralen oder peripheren Nervensystems reagieren. Sie wurden bei der **paraneoplastischen Enzephalomyelitis** und **paraneoplastischen sensorischen Neuropathie** bei Patienten mit **kleinzelligem Bronchialkarzinom** sowie bei Patientinnen mit **Mammakarzinom** und **gynäkologischen Tumoren** nachgewiesen.

Ebenfalls bei Patientinnen mit **Mammakarzinom** aber auch bei Patienten mit **Colon- und Bronchialkarzinom** wurden **Antikörper gegen das Tumorsuppressorgenprodukt p53**

beschrieben; eine Mutation/Akkumulation von p53 ist ein unabhängiger prädiktiver Faktor für eine ungünstige Prognose. Inwieweit die Anti-p53 Antikörper eine frühzeitige prognostische Einschätzung des Tumors erlauben ist noch offen.

Weitere Autoantikörper bei Patienten mit **Mamma- und Colonkarzinom** sind gegen die **Oncogene myc und myb** gerichtet, die eine wichtige Rolle bei der Genexpression spielen.

Die genannten Antikörper haben eine hohe Spezifität für Tumoren, als diagnostische Marker werden sie jedoch wegen der geringen Prävalenz nur selten in Betracht gezogen. Ihre pathogenetische Bedeutung ist ebenfalls noch offen. In einer neueren Arbeit konnte z.B. gezeigt werden, daß bei 11 von 181 Patienten mit Ovarialkarzinom Anti-Yo oder Anti-Ri Antikörper nachweisbar waren, daß jedoch bei keinem dieser Patienten über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren neurologische Symptome auftraten .

Auch das paraneoplastische Pemphigoid geht mit der Bildung von Autoantikörpern einher, und zwar finden sich - wie beim eigenständigen Pemphigoid - Antikörper gegen Desmoplakin.

Autoantikörper bei medikamentös-induzierten Prozessen (Tab. 9)

In seltenen Fällen sind auch Medikamente Ursache organspezifischer oder systemischer Prozesse. Es können einerseits krankheits-unspezifische Antikörper induziert werden, wie z.B. Antikörper gegen Histone oder Einzelstrang DNA (ssDNA), die sowohl beim medikamentös-induzierten wie aber auch beim 'primären' LE zu beobachten sind, es gibt aber auch für bestimmte Medikamente hochspezifische Antikörper (Tab. 9), die insbesondere gegen mikrosomale oder mitochondriale Antigene gerichtet sind.

So wurden z.B. beim Venocuran[®]-induzierten Pseudolupus-Syndrom antimitochondriale Antikörper induziert, die mit einem organunspezifischen Antigen der äußeren Mitochondrienmembran reagierten (M3), oder bei der Iproniazid-induzierten Hepatitis solche, die mit einem organspezifischen mitochondrialen Antigen (M6) der Leber reagierten, das als Monaminoxidase B identifiziert wurde. Bei der Tielinin-Induzierten Hepatitis wurden mikrosomale Antikörper gegen Cytochrom P450 IIC9 (Anti-LKM2) beschrieben. Seitdem diese Medikamente jedoch vom Markt genommen wurden, sind diese Antikörper-Spezifitäten nie wieder beobachtet worden.

Bei Patienten mit Halothan-induzierter Hepatitis können ebenfalls Antikörper gegen mikrosomale Neoantigene auftreten, die wahrscheinlich durch den Abbau des Halothans durch Cytochrom P450 Isozyme im endoplasmatischen Retikulum und Bindung der Metaboliten an Proteine oder Lipide entstehen.

Auch bei Alkohol-induzierten Prozessen sind Autoantikörper beschrieben worden, die gegen Aldehyd-modifizierte mikrosomale Proteine der Leber wie z.B. Cytochrom P450 IIE1 gerichtet sind.

Autoantikörper bei Autoimmunerkrankungen der Haut können ebenfalls als Folge einer medikamentösen Nebenwirkungsreaktion auftreten.

Für die Induktion von Autoantikörpern durch Medikamente können verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht werden. Zu berücksichtigen ist, daß die meisten Medikamente oder ihre Metaboliten aufgrund ihres niedrigen Molekulargewichtes keine 'kompletten' Antigene darstellen sondern Haptene sind, die zur Induktion einer Immunantwort einen Träger (Carrier) benötigen. Dies können sowohl lösliche als auch membranständige Proteine sein. Antigen-präsentierende Zellen können den Carrier-Hapten-Komplex (Neoantigen) aufnehmen und antigenspezifische T-Helferzellen aktivieren, die wiederum Effektormechanismen (Antikörper, zytotoxische T-Zellen) induzieren.

Die Bindung von Medikamenten oder ihren Metaboliten an Carrier-Proteine können diese aber auch in ihrer Struktur so verändern, daß sie vom Immunsystem als 'fremd' erkannt werden und es zur Stimulation von Autoantikörpern kommt.

Häufiger als durch den Nachweis von Antikörpern gelingt die Diagnose einer medikamentös-allergischen Reaktion mittels Lymphozytentransformationstest (in 40-60%), d.h. des Nachweises einer spezifischen Proliferation der Patientenlymphozyten beim Zusatz des fraglichen Medikamentes, die als Ausdruck der Induktion von Gedächtniszellen interpretiert werden darf.

Bedeutung von Autoantikörpern für die Frühdiagnose einer Erkrankung

Vor allem in der Frühphase von Autoimmunerkrankungen, die häufig nur mit unspezifischen Symptomen einhergeht, oder bei subklinischen Verläufen sind Markerantikörper sehr hilfreich. Einige Autoantikörper-Spezifitäten gehen der Erkrankung um Monate, Jahre oder sogar Jahrzehnte voraus (Tab. 10).

Aus den obigen Ausführungen wird aber deutlich, daß dies nur für einen Teil der Antikörper gilt. Ferner ist für die Interpretation von positiven Antikörper-Befunden immer die Kenntnis der Nachweismethode wichtig, da z.B. Anti-dsDNA- oder Anti-Scl70 Antikörper nachgewiesen im ELISA weit weniger spezifisch sind als bei Nachweis in RIA bzw. der Immundiffusion und auch bei anderen Erkrankungen, die mit einer Aktivierung des Immunsystems einhergehen, positive Ergebnisse geben können.

Vor allem die Subspezifitäten der Kernantikörper sind nur dann als starker Hinweis auf das Vorliegen einer Kollagenerkrankung selbst bei Fehlen spezifischer klinischer Symptome zu werten, wenn sie in der Immundiffusion nachweisbar sind. Ihr alleiniger Nachweis in ELISA oder Westernblot ist nicht krankheitsbeweisend, da mit diesen Methoden auch natürlich vorkommende Antikörper erfaßt werden.

Antikörper mit sehr hohem prädiktivem Wert sind ferner die Antimitochondrialen Antikörper mit Anti-M2-Spezifität bei der PBC - vor allem wenn sie mit zwei verschiedenen Methoden nachgewiesen werden - sowie die Anti-LKM1- und die Anti-LP/SLA-Antikörper bei der autoimmunenen Hepatitis (bei Nachweis in Komplementbindungsreaktion und Westernblot).

Pathogenetische Bedeutung von Autoantikörper und Korrelation mit der Krankheitsaktivität

Trotz ihrer zum Teil sehr hohen diagnostischen Relevanz haben die meisten Autoantikörper keine pathogenetische Bedeutung, außer bei den organspezifischen Autoimmunerkrankungen und hier vor allem bei einigen Erkrankungen des Endokriniums, des hämatologischen Systems und der Haut. Das beste Beispiel für pathogenetisch bedeutsame Antikörper sind Antikörper gegen Rezeptoren auf Zelloberflächen. So können Antikörper gegen den *Thyrotropin-Rezeptor*, die als Ursache des **M. Basedow** angesehen werden, durch Stimulation der Rezeptoren direkt eine Hyperthyreose induzieren. Auch beim Fetus oder Neugeborenen rufen sie durch passiven Transfer durch die Plazenta eine Überfunktion der Schilddrüse hervor. In seltenen Fällen können diese Anti-TSH-Rezeptor-Antikörper aber auch den Rezeptor blockieren und damit Ursache einer Schilddrüsenunterfunktion sein.

Bei der **Myasthenia gravis** führt die Bindung von Antikörpern gegen den *Azetylcholinrezeptor* zu einem verstärkten Abbau des Rezeptors mit nachfolgender Störung der lokalen Depolarisation der postsynaptischen Membran.

Andererseits kann die Bindung von Antikörpern an einen Rezeptor auch die Anlagerung des physiologischen Liganden verhindern, wie z.B. die *Antikörper gegen den intrinsic Faktor* im Magen die Bindung und Resorption von Vitamin B12 verhindern und damit zur **perniziösen Anämie** führen können.

Dagegen scheinen – entgegen früherer Meinungen – andere organspezifische Antikörper (z.B. gegen *Thyreoperoxidase*, *Thyreoglobulin*, *Nebennierenrindengewebe*, *Inselzellen* etc.) keine pathogenetische Bedeutung zu haben, da sie gegen intrazelluläre Antigene gerichtet sind, die primär nicht akzessibel sind. Man geht heute davon aus, daß bei diesen Erkrankungen T-Zell-Reaktionen für den Krankheitsprozeß verantwortlich sind.

Eine eindeutige pathogenetische Bedeutung kommt dagegen den Antikörpern zu, die gegen Zellen des hämatologischen Systems (Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten) gerichtet sind, indem sie direkt an die Targetzellen binden und über Komplementaktivierung zytotoxisch wirken.

Wie bereits erwähnt, sind wahrscheinlich auch bei den primären Autoimmunerkrankungen der Haut die Antikörper direkt an der klinischen Manifestation beteiligt. Bei den **Pemphigus-erkrankungen** sind sie gegen *Adhäsionsproteine in der Epidermis* und beim **Pemphigoid** gegen *Bestandteile der Basalmembranzzone* gerichtet, wodurch es entweder durch Verlust des Zell-Zell-Kontaktes zwischen den Keratinozyten oder durch Ablösung der Keratinozyten von der Basalmembran zur Blasenbildung kommt. Der genaue Mechanismus, der zur Akantholyse bzw. Epidermiolyse führt ist aber noch nicht bekannt. Die pathogenetische Bedeutung der Antikörper konnte jedoch durch Übertragung in Mäuse verifiziert werden.

Die Autoantikörper bei **autoimmunen Hepatitiden** (*ANA, Anti-Aktin, Anti-LP/SLA, Anti-LKM1*) korrelieren meist mit der klinischen Aktivität und dem Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie; es gibt jedoch bisher keine Hinweise, daß sie zur Schädigung von Hepatozyten führen. Dies wird lediglich für die *Anti-ASPGR* Antikörper postuliert.

Interessant ist, daß weder die *Anti-M2 Antikörper* bei der **PBC** noch die *pANCA* bei der **PSC** durch immunsuppressive Therapie beeinflusst werden, und daß sie auch nach Lebertransplantation persistieren. Für die *Anti-M2 Antikörper* wird zwar immer wieder diskutiert, daß sie möglicherweise an ein Antigen binden, das von Gallengängen exprimiert wird, eindeutige Belege für diese Hypothese gibt es jedoch bisher nicht.

Bei den **Bindegewebserkrankungen** können die *Anti-dsDNA* Antikörper durch Bindung an DNA zur Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen in Geweben führen, aber auch mit Gewebestrukturen wie Heparansulfat in der glomerulären Basalmembran interagieren. Sie zeigen daher eine hohe Korrelation mit der Lupusnephritis oder auch zerebralen Manifestationen. Unter immunsuppressiver Therapie und bei klinischer Remission werden die Antikörper meist negativ. Sie können auch die Plazenta passieren und einen neonatalen Lupus induzieren mit Exanthem und Zytopenie; diese Symptome sind jedoch transient und gehen wieder zurück, wenn die Antikörper aus der Zirkulation des Neugeborenen verschwinden.

Im Gegensatz dazu können die *Anti-Ro/SSA* und *Anti-La/SSB* Antikörper bei Patientinnen mit M. Sjögren oder SLE während der Schwangerschaft beim Fötus zu bleibenden Schäden, dem kongenitalen Herzblock, führen, da sie die Plazentaschranke passieren und mit dem embryonalen Reizleitungssystem reagieren können. Bei ca. 2% der Kinder von *Anti-Ro/SSA* positiven Müttern ist mit einem solchen kongenitalen Herzblock zu rechnen.

Interessant sind auch Beobachtungen, daß UV-Bestrahlung von Keratinozyten die Expression des Ro-Antigenes auf der Zell-Oberfläche verstärkt und auf diese Weise einerseits die Induktion von Anti-Ro Antikörpern erfolgen könnte, andererseits auch die Antikörper mit dem exprimierten Antigen reagieren und so zur Gewebsschädigung beitragen könnten. Dazu paßt auch, daß die Anti-Ro Antikörper vor allem beim subakuten kutanen LE und bei vaskulitischen Verlaufsformen des LE oder M. Sjögren zu beobachten sind.

Anti-Ro/SSA und -La/SSB Antikörper werden durch Steroide nicht beeinflusst und fluktuieren kaum im Verlauf. Unter zytostatischer Therapie können die Titer jedoch abnehmen.

Die *cANCA* beim **M. Wegener** stellen einen sehr sensiblen Verlaufsparemeter dar; dies gilt wahrscheinlich auch für die *pANCA* bei anderen **Vaskulitiden**, hier liegen jedoch noch keine Studien vor. Sie spielen möglicherweise ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung der Vaskulitis. So konnte gezeigt werden, daß die Aktivierung von Neutrophilen und Endothelzellen durch proinflammatorische Zytokine (z.B. $\text{TNF}\alpha$) die Translokation von intrazytoplasmatischer Proteinase 3 auf die Zellmembran bewirkt. Durch die Bindung von ANCA werden über eine Signaltransduktion verstärkt Adhäsionsmoleküle (VCAM/ICAM) exprimiert, die zur Adhärenz von Leukozyten führen. Über diesen Mechanismus kommt es zur Freisetzung von Prostaglandinen und 'platelet aggregating factor'. d.h. der Einleitung der Entzündungskaskade mit nachfolgender Lyse der Endothelzellen und Vaskulitis. Zusätzlich werden Neutrophile durch die Bindung von ANCA an die Zellmembran-ständige PR3 aktiviert. Die dadurch ausgelöste Degranulation induziert ebenfalls Entzündungsreaktionen.

Die *Antiphospholipid-Antikörper* können durch Bindung an ihr Targetantigen ebenfalls eine **Vaskulopathie** induzieren. Sie repräsentieren eine sehr heterogene Gruppe von Antikörpern, die gegen negativ geladene Phospholipide (Cardiolipin, Phosphatidylserin, etc.) aber auch Plasmaproteine (β_2 -Glycoprotein, Prothrombin, Protein C, Protein S) gerichtet sind. Die Antikörper können daher mit Gerinnungsfaktoren aber auch Zellmembranen reagieren und so zu mikroembolischen Prozessen und systemischen oder organspezifischen Vaskulitiden führen bzw. zu Thrombo- oder Leukopenien und Anämien. Die aPL werden durch immunsuppressive Therapie kaum beeinflusst, es gibt jedoch Hinweise, daß sie unter antikoagulatorischer Therapie negativ werden können.

Die bei **chronisch entzündlichen Herz- und Darmerkrankungen** sowie bei **Krankheiten aus dem neuropsychiatrischen Formenkreis** auftretenden Antikörper sind bzgl. ihrer pathogenetischen Bedeutung noch nicht untersucht. Lediglich bei der **Sprue/Zöliakie** ergab sich nach der Identifizierung der *Antikörper gegen Gewebe-Transglutaminase (tTG)* ein neues pathogenetisches Konzept. Das normalerweise intrazelluläre Enzym tTG wird von Zellen nach Läsion freigesetzt, da es extrazelluläre Matrix, zytoplasmatische Proteine und zytoskeletale Elemente verbindet und so den Wundbereich abschirmt und vor weiterer

Schädigung schützt. Interessanterweise ist Gliadin ein bevorzugtes Substrat dieses Enzymes. Eine Bindung von Gliadin an tTG im Darm könnte daher zu einer immunologischen Reaktion gegen Gliadin und tTG führen. Die Anti-Gliadin bzw. Anti-tTG Antikörper vom IgA-Typ können zur Verlaufskontrolle herangezogen werden, da sie bei konsequenter Glutenfreier Diät und klinischer Remission negativ werden.

Beziehung zwischen Autoantikörpern und Ätiologie einer Autoimmunerkrankung

Die hohe Spezifität von bestimmten Autoantikörpern für definierte Krankheitsbilder läßt immer hoffen, daß die Antikörper einen Hinweis auf die Ätiologie der Erkrankung geben. Ein charakteristisches Beispiel sind die antimitochondrialen Antikörper gegen Cardiolipin (M1) der inneren Mitochondrienmembran, die bei Patienten mit Syphilis gefunden wurden; und hätte man nicht *Treponema pallidum* als auslösendes Agens identifiziert, könnte die Syphilis noch heute auf Grund ihres klinischen Bildes und der serologischen Phänomene als klassische Autoimmunerkrankung gelten. Bei dieser Erkrankung ist eindeutig, daß die antimitochondrialen Antikörper durch Kreuzreaktivität mit bakteriellen Antigenen induziert wurden.

Eine ähnliche Assoziation versuchte man auch bei anderen antimitochondrialen Antigen/Antikörper-Systemen zu belegen. Es konnte zwar nachgewiesen werden, daß die PBC-spezifischen Anti-M2-Antikörper mit bakteriellen Membranen reagieren, ein bestimmtes Agens konnte jedoch nicht identifiziert werden.

Der Nachweis von Sequenzhomologien zwischen anderen Autoantigenen und viralen Strukturen (z.B. ist die Aminosäuresequenz des Anti-LKM-spezifischen Epitops identisch mit dem 'intermediate early protein' des Herpes simplex virus) läßt ebenfalls eine Induktion durch infektiöse Agentien vermuten, konnte jedoch bisher nie bewiesen werden. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Hepatitis C und Autoreaktivität besteht dagegen für die Anti-GOR Antikörper, die gegen das HCV-Core-Gen gerichtet sind und mit einem Kernantigen des Wirtes kreuzreagieren.

Anti-GOR-Antikörper bei Patienten mit Hepatitis C sind gegen das HCV-Core-Gen und einem Kernantigen des Wirtes gerichtet.

Hinweise auf die Ätiologie einer Erkrankung können in manchen Fällen auch solche Antikörper geben, die durch Medikamente induziert wurden (s.o.).

Eine gewisse 'ätiologische' Bedeutung kann man auch den natürlich vorkommenden Antikörpern gegen Bindegewebsstrukturen, Basalmembranen, Cytokeratin etc. beimessen; diese Antikörper werden bei klassischen Infektionskrankheiten gefunden, nicht jedoch bei primären Autoimmunerkrankungen, so daß ihr Nachweis bei unklaren chronisch entzündlichen

Prozessen ebenfalls als Ausdruck eines infektiösen/parainfektiösen Geschehens interpretiert werden darf, ohne daß dieser aber näher spezifiziert werden kann. Das auslösende Agens ist meist bereits eliminiert, hat jedoch möglicherweise sekundäre autoimmune Reaktionen angestoßen.

Zusammenfassung

Die Bestimmung von Autoantikörpern erlaubt in vielen Fällen die Frühdiagnose einer bestimmten Autoimmunerkrankung (z.B. autoimmune Lebererkrankungen, Kollagenerkrankungen, Vaskulopathien). Zu ihrem sicheren Nachweis sind gleichzeitig verschiedene Methoden einzusetzen (z.B. IFT, ELISA), um unspezifische Stimulationen auszuschließen und eine bessere Abgrenzung gegenüber natürlichen Autoantikörpern zu ermöglichen. Grundsätzlich darf ein positiver Antikörperbefund nur in Assoziation mit klinischen Befunden und in Kenntnis der Nachweismethode interpretiert werden; durch die Bestimmung von Antikörper-*Profilen* wird die diagnostische Spezifität gesteigert. Wenn die Antikörpertiter mit der klinischen Aktivität korrelieren, sind sie auch sensible Verlaufsparemeter. Die Analyse der Spezifität und klinischen Relevanz von Autoantikörpern bei unklaren chronisch entzündlichen Prozessen ohne gesicherte autoimmune Ätiologie (z.B. chronische Herzerkrankungen, neuropsychiatrischer Erkrankungen) läßt künftig die Definition neuer Krankheitsentitäten erwarten.

Tabelle 1 Mechanismen der ‚Selbst‘-Toleranz

Intrathymisch (zentral)	negative Selektion (‚clonal deletion‘)	Thymozyten erkennen auf Thymus-Epithelzellen MHC-Moleküle und Selbst-Antigene. Thymozyten mit sehr niedriger und hoher Affinität werden selektioniert und abgetötet (‚negative selection‘), Thymozyten mit mittlerer Affinität können in die Peripherie auswandern (‚positive selection‘)
Extrathymisch (peripher)	Immunologische Ignoranz	Antigene sind in privilegierten Regionen lokalisiert und daher nicht für T-Zellen akzessibel Antigene werden in zu geringer Dichte exprimiert, so daß autoreaktive T-Zellen nicht aktiviert werden können
	Deletion/Anergie	T-zellen, die Fas (CD95) exprimieren, können Signale von Zellen erhalten, die Fas-Ligand exprimieren, und werden dadurch apoptotisch (z.B. vordere Augenkammer) Präsentation von Antigenen via MHC ohne gleichzeitige Expression von costimulierenden Molekülen führt zur Anergie, so daß die Lymphozyten auch später auf ‚ihr‘ Antigenen nicht mehr reagieren, wenn es mit costimulierenden Molekülen präsentiert wird (clonal anergy), oder die Zellen werden sogar apoptotisch (clonal deletion)
	Inhibition	CD152 (CTLA-4) auf T-Zellen bindet CD/80/CD86 auf APC mit höherer Affinität als CD28, so daß die Aktivierung der T-Zellen inhibiert wird
	Suppression	regulatorische T-Zellen (CD4+CD25+ T-Zellen, Tr1-Zellen, Th3-Zellen, anerge T-Zellen) supprimieren T-Zell-Antworten entweder durch Produktion supprimierender Zytokine (z.B. TGF β , IL-10) oder Beeinflussung von APC

Tabelle 2 Mechanismen, die zur Durchbrechung der Selbst-Toleranz führen können

- Erhöhung der Antigen-Präsentation durch verstärkte MHC II-Expression auf Zelloberflächen
- Durchbrechen der Barrieren immunologisch privilegierter Regionen
- Verstärkte Expression von costimulierenden Molekülen (z.B. bei Infektionen)
- Störung der Immunregulation (TH1/TH2), verminderte Funktion regulatorischer T-Zellen
- Inadäquate Präsentation von apoptotischem Material
- ‚molecular mimicry‘ (kreuzreagierende Epitope zwischen fremdem Immunogen und Selbst-Molekülen)
- Veränderung von Selbstantigenen (z.B. Haptenbildung durch Medikamente)

Tabelle 3 Mechanismen, über die infektiöse Agentien die Selbsttoleranz durchbrechen können

Einfluß des Erregers	Pathogenetische Mechanismen	resultierende Erkrankungen (Beispiele)
Antigen-spezifisch		
,molecular mimicry'	Bestehende Ähnlichkeit zwischen exogenen Epitopen an Mikroorganismen und autologen Epitopen in Zellen, die z.B. unter Streß zusammen mit MHC-Molekülen diese Epitope exprimieren (s. Hitzeschock-Proteine)	Rheumatisches Fieber (β -hänolysierende Streptokokken), Lyme-Arthritis (Borrelia burgdorferi), Chagas-Erkrankung (Trypanosoma cruzi), Diabetes mellitus Typ I (B4 Cocksackie-Virus, Cytomegalie-Virus, Röteln)
Antigen-unspezifisch		
Zerstörung der Zell- und Gewebebarriere	Freisetzung von zuvor unzugänglichen Selbst-Antigenen, Aktivierung nicht-toleranter T-Zellen	Ophthalmia sympathicus
Infektion antigenpräsentierender Zellen	Induktion costimulierender Aktivitäten	Effekt des Adjuvans: Induktion der experimentellen allergischen Encephalomyelitis
Bindung eines Erregers an ein körpereigenes Protein	Erreger fungiert als Carrier und ermöglicht eine Autoimmunreaktion	Interstitielle Nephritis
Superantigen	polyklonale Aktivierung autoreaktiver T-Zellen	rheumatoide Arthritis (?)

Tabelle 4 Methoden zum Nachweis von Autoantikörpern bei organspezifischen und systemischen Autoimmunerkrankungen

Nachweismethode	Substrat	Indikation	Vorteile	Nachteile
Indirekter Immunfluoreszenztest (IFT)	<p>Gefrierschnitte von Organen der Ratte oder Maus (z.B. Leber, Niere, Herz, Magen)</p> <p>Gefrierschnitte von humanem Gewebe (z.B. Schilddrüse, Pankreas, Nebenniere, Hypothalamus)</p> <p>Zelllinien (z.B. Hep2-Zellen)</p>	<p>Screening zum Nachweis organspezifischer Autoantikörper (z.B. bei Kollagenosen, autoimmunen Lebererkrankungen)</p> <p>Nachweis von Autoantikörpern bei organspezifischen (endokrinologischen) Autoimmunerkrankungen (z.B. Thyreoiditis, Diabetes mellitus I, M. Addison)</p> <p>Vor allem zum Nachweis verschiedener ANA-Spezifitäten geeignet</p>	<p>Ein Ansatz erlaubt den Nachweis eines ganzen Spektrums von Autoantikörpern, gute Sensitivität, sehr gute Spezifität</p> <p>Sensitivere Methode zum Nachweis von ANA als obige Methode, Differenzierung von Kernantigenen möglich, einige ANA-Spezifitäten lassen sich nur mit dieser Methode erfassen (z.B. Anti-Zentromere-Antikörper), auch Reaktionen mit zytoplasmatischen Antigenen können nachgewiesen werden.</p>	<p>Große Erfahrung notwendig zur Interpretation der Fluoreszenzmuster, hohe Subjektivität, Subspezifitäten von Antikörpern (z.B. von ANA) können nicht differenziert werden</p> <p>Erfahrung notwendig in der Beurteilung der ANA-Muster und zytoplasmatischen Reaktionen, erfasst relativ häufig natürlich vorkommende ANA ohne klinische Relevanz</p>
Radiale Immundiffusion	Gewebe-Extrakte (z.B. ENA)	Nachweis von ANA-Subspezifitäten gegen ENA (z.B. Anti-RNP, -SSA, -SSB, etc.), früher auch von AMA	Sehr hohe Spezifität, Nachweis präzipitierender Antikörper bestimmter Spezifität kann auch bei noch fehlender klinischer Symptomatik für eine Erkrankung beweisend sein, Subspezifizierung mittels Markerseren möglich, natürlich vorkommende Antikörper präzipitieren nicht	Erfahrung notwendig beim Ablesen von Präzipitationslinien, hohe Antigen- und Serummengen erforderlich, geringe Sensitivität, rekombinante Antigene ergeben keine Präzipitation, Titerangaben nicht möglich

Fortsetzung Tabelle 4

Nachweismethode	Substrat	Indikation	Vorteile	Nachteile
Komplementbindungsreaktion	Gewebe-Extrakte, gereinigte Antigenfraktionen	AMA-Subspezifizierung, früher auch ANA-Nachweis	Sehr hohe Spezifität, da natürlich vorkommende Antikörper nicht komplementbindend sind; Titerangaben möglich	Hohe Antigen-Konzentrationen notwendig, geringe Sensitivität, rekombinante Antigene können nicht eingesetzt werden
Passive Hämagglutination	Gereinigte Antigenfraktionen	Nachweis von Schilddrüsenantikörpern, ENA-Spezifitäten	Hohe Spezifität, natürlich vorkommende Antikörper haben keine agglutinierenden Eigenschaften	Geringe Sensitivität
ELISA	Gereinigte Antigene	Heute für fast alle Autoantikörper verfügbar	Hohe Sensitivität, einfache Durchführbarkeit, gute Standardisierbarkeit, objektive Meßmethode, Titer/Aktivitätsangaben möglich	Falsch positive Reaktionen häufig, da niedertitrige und niederaffine natürliche Autoantikörper erfasst werden können sowie auch Antikörper gegen evtl. in den Antigenfraktionen noch vorhandene Kontaminationen
	Rekombinante Antigene	z.B. ANA-Subspezifitäten	Gute Sensitivität und Spezifität	Sowohl falsch positive wie falsch negative Reaktionen möglich: falsch positiv: niedertitrig vorhandene natürliche Autoantikörper werden erfaßt oder Reaktionen mit noch evtl. aus den Produktionsmechanismen in den Antigenfraktionen vorhandenen Bakterienantigenen; falsch negativ: rekombinante Antigene sind meist linear, Autoantikörper jedoch häufig gegen Konformationsantigene gerichtet, ferner reagieren Autoantikörper oft mit mehreren Determinanten eines Antigens, rekombinante Antigene repräsentieren aber nur eine Determinante

Fortsetzung Tabelle 4

Nachweismethode	Substrat	Indikation	Vorteile	Nachteile
RIA	Antigenextrakte	Heute meist vom ELISA abgelöst; überwiegend zum Nachweis von Anti-Rezeptorantikörpern noch eingesetzt	Hohe Sensitivität und Spezifität	Arbeiten mit Radioaktivität; Entsorgung des radioaktiven Abfalls
Westernblot	Antigenfraktionen, gereinigte Antigene	ANA- und AMA-Spezifitäten	Erlaubt die Differenzierung verschiedener Antigen determinanten, gute Sensitivität und Spezifität	Bei Eigenherstellung relativ aufwendig, Erfahrung notwendig in der Interpretation der Befunde, falsch positive Reaktionen möglich, da natürliche Autoantikörper erfasst werden können oder Antigene mit sehr ähnlichen Molekulargewichten nicht differenziert werden können; falsch negative Reaktionen: Antigene können durch die beim Westernblot notwendige SDS-Behandlung zerstört werden, konformationsspezifische Antikörper werden nicht erfaßt

Tabelle 5 Autoantikörper bei organspezifische Autoimmunerkrankungen

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
Endokrinologisches System				
Schilddrüse	Hashimoto-Thyreoiditis	Thyreoperoxidase (mikrosomales Antigen; 107 kD)	IFT an Gefrierschnitten von humaner Schilddrüse, ELISA, passive Hämagglutination	bei ca. 90% der Patienten mit Hashimoto-Tyreoiditis, auch bei Neugeborenen-Thyreoiditis; und bei ca. 70% der Patienten mit M. Basedow; pathogenetische Bedeutung unklar
	primäres Myxödem (atrophische Thyreoiditis)	Thyreoglobulin (konformationsspezifisch)	IFT, ELISA, passive Hämagglutination	bei ca. 50% der Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis und 25% der Patienten mit Morbus Basedow; auch bei Patienten mit anderen autoimmunen endokrinologischen Erkrankungen (Diabetes mellitus Typ I, M. Addison, perniziöse Anämie in 20-30%); pathogenetische Bedeutung unklar
	Endokrine Ophthalmopathie	Thyreoglobulin, Acetylcholinesterase (AChE)	ELISA alpha-Bungarotoxin-Assay	Kreuzreaktion mit Augenmuskel -AChE
	Morbus Basedow	extrazelluläre Domäne des Rezeptors für Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)	RIA (ELISA), Rezeptorassay	Stimulierende Antikörper, d.h. direkte pathogenetische Bedeutung, Hyperthyreose. Ca. 95% der Patienten mit M. Basedow.
Pankreas	Diabetes mellitus Typ I Polyendokrinopathie	Insulin-produzierende β -Zellen der Langerhansschen Inseln	IFT an Gefrierschnitten von humanem Pankreas	Bei ca. 80% der Patienten mit neu manifestiertem IDDM positiv; bereits vor Ausbruch der Erkrankung nachweisbar; insbesondere komplementbindende Antikörper zeigen die Entstehung eines Diabetes mellitus an. Das Risiko, an einem IDDM zu erkranken steigt mit der Anzahl nachweisbarer Inselzell-Ak; Inselzellantikörper sind nur zu Beginn der Erkrankung nachweisbar und werden später negativ; pathogenetische Bedeutung unklar

Fortsetzung Tabelle 5

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
Pankreas		Glutamat-Decarboxylase (GAD 65 und 67)	RIA, Immunpräzipitation	60-100% beim Stiffman-Syndrom (lineare und konformationsabhängige Epitope), ca. 80% beim IDDM (konformationsabhängige Epitope)
		Proteintyrosinphosphatasen verwandte Proteine IA2 (ICA512/40kD) und IA β (Phogrin/37kD)	RIA, ELISA	54% der frisch diagnostizierten IDDM-Patienten; eng assoziiert mit ICA, aber nicht GAD; Prädiktiver diagnostischer Marker, da in 48% der prädiabetischen Seren nachweisbar
		Insulin	RIA, ELISA	Nachweis bei IDDM-Patienten, die zuvor nicht mit Insulin behandelt worden waren (autoimmunes Insulin-Syndrom), vor allem bei Kindern (fast 100%), nur bei 4% der Erwachsenen und bei Patienten mit IDDM nach Gabe von exogenem Insulin (altersunabhängig)
		Inselzell-Oberfläche (ICSA)	IFT, RIA oder complementbindende Zytotoxizität an Insulin-produzierenden Zellen	30-70% der Patienten mit IDDM; Bedeutung unklar
Nebennierenrinde	M. Addison autoimmune Polyendokrinopathie Typ 2 (M.Addison+ Hypothyreoidismus) APGS Typ 1	Mikrosomen der Nebennierenrinde: 21-Hydroxylase 17- α -Hydroxylase	IFT, ELISA	Nebenniereninsuffizienz (bei 60% der Patienten mit M.Addison; pathogenetische Bedeutung unklar)
Nebenschilddrüse	Hypoparathyreoidismus	Hauptzellen der Nebenschilddrüse, Parathormon	IFT	Antikörper sehr selten
Hypophysenvorderlappen	Hypophyseninsuffizienz Polyendokrinopathie	Corticotropin-, Prolactin-, Wachstumshormon, Steroidhormon-produzierende Zellen	IFT	

Fortsetzung Tabelle 5

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
Hypothalamus	Diabetes insipidus Polyendokrinopathie	Vasopressin-produzierende Zellen	IFT	Reaktion manchmal gleichzeitig gegen Oxytozin produzierende Zellen gerichtet
Hämatologisches System				
Erythrozyten	Hämolytische Anämie Kälteagglutinationssyndrom Paroxysmale Kältehäoglobinurie	Rh-System (oft in Assoziation mit einer nicht-spezifischen Komponente) meist Blutgruppensubstanz I Blutgruppensubstanz P	direkter und indirekter Anti-Globulin-Test Agglutination Agglutination	Wärmeautoantikörper; direkte pathogenetische Bedeutung Antikörper meist vom IgM-Typ; pathogenetische Bedeutung Biphasische Donald-Landsteiner-Antikörper (meist IgG-Typ; die Antikörper sensibilisieren die Zellen bei Kälte bis 15°C und hämolysieren sie bei 37°C)
Thrombozyten	Idiopathische thrombozytopenische Purpura (M. Werlhof), autoimmune Thrombozytopenie (AITP)	GP IIb/IIIa (125, 95kD), Ib/IX (135/25kD und 22kD), und V (82kD),	IFT, KBR, ELISA, Agglutination	auch im Rahmen von systemischen Autoimmunerkrankungen, medikamentös-induziert oder nach Thrombozyteninfusionen, überwiegend IgG-Antikörper; zirkulierende Antikörper nur selten nachweisbar; sinnvoller ist der Nachweis von Antikörpern gegen Glycoproteine an der Oberfläche
Granulozyten	Agranulozytose	Granulozytenmembran; NA1/NA2 (Neutrophiler Rezeptor Typ III), NB1 (58-64 kD Protein) Neutrophilen Adhäsions Glykoprotein-Komplex CD11b/CD18 (CR3, Mac-1, αMβ2 Integrin) TSH-Rezeptor ähnliches Antigen	Agglutination, IFT	Neutropenie im Rahmen von systemischen Grunderkrankungen (Kollagenosen, lymphoproliferative Erkrankungen, Infektionen); Evans-Syndrom, medikamentös-induziert, nach Granulozytentransfusionen Antikörper gegen TSH-Rezeptor bei Patienten mit Graves' Erkrankung können mit Neutrophilen kreuzreagieren

Fortsetzung Tabelle 5

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
Gastrointestinaltrakt				
Magen	chronisch atrophische Gastritis, perniziöse Anämie, funikuläre Myelose	Parietalzellen Intrinsic-Faktor H ⁺ /K ⁺ -ATPase α - und β -Untereinheit	IFT IFT, ELISA IFT, ELISA, KBR	Parietalzellantikörper werden bei ca. 90% der Patienten mit perniziöser Anämie gefunden Antikörper blockieren die vom Intrinsic-Faktor abhängige Vitamin B12-Resorption (Vitamin-B12-Mangelsyndrom); Kreuzreaktion mit Helicobacter pylori.; bei ca. 75% der Patienten mit chronisch atrophischer Gastritis und Perniziosa positiv. wahrscheinlich keine pathogenetische Bedeutung, da sie nur an der intrazellulären Membran sitzt. Kreuzreaktivität mit Helicobacter pylori; bei ca. 96% der Patienten mit chronisch atrophischer Gastritis und perniziöser Anämie
Darm	Morbus Crohn Colitis ulcerosa Sprue/Zöliakie	Pankreassekret Kolonepithelien (40kD Protein der Becherzellen) Granulozyten (pANCA) Gliadin Endomysium Retikulin Jejunum Gewebe-Transglutaminase	IFT IFT, Western Blot, IFT an Granulozyten, ELISA ELISA, IFT IFT IFT, ELISA IFT ELISA	ca. 30% der Patienten ca. 80% der Patienten 30-80% der Patienten (abhängig von der Methode) IgA: Sensitivität 30-100%, Spezifität 81-100%; IgA: Sensitivität und Spezifität ca. 100% IgA: Sensitivität 53-92%, Spezifität ca. 100% IgA: Sensitivität 75%, Spezifität 100% IgA: Sensitivität 95-100%, Spezifität 90-97% Für alle Antikörper bei der Sprue gilt, daß vor allem die IgA-Antikörper spezifisch sind.

Fortsetzung Tabelle 5

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
Leber	autoimmune chronisch Aktive Hepatitis (AIH)	Kerne (DNS-Histone)	IFT	lupoide Hepatitis (AIH Typ I): ca. 40% der Patienten ca. 40% der Patienten (Antikörper müssen vom IgG-Typ sein; AIH Typ I) ca. 30% der Patienten (AIH Typ III), bei 10% der Patienten isoliert, d.h. ohne andere AIH-relevante Autoantikörper nachweisbar ca. 1% der Patienten (AIH Typ II); vor allem bei Jugendlichen; auch bei Patienten mit Hepatitis C kommen Anti-LKM Antikörper vor (ca. 0,01% der Patient), diese reagieren aber nicht mit den immundominanten Epitopen) Typisch bei allen vier Formen ist eine Erhöhung der Serum IgG-Globuline nur in Assoziation mit anderen Markerantikörpern, kommt auch bei viralen Hepatitiden vor, d.h. keine Spezifität für die AIH kein diagnostischer Marker, aber Marker für Aktivität bei einer chronischen viralen oder autoimmunen Hepatitis
		glatte Muskulatur (Aktin)	IFT	
		Leber-Pankreas (LP)-spezifisches/'soluble liver'-Antigen (SLA) (52 und 48kD); rekombinantes Antigen 99% Sequenzhomologie mit UGD tRNA assoziiertem Protein	KBR, RIA, ELISA, Westernblot	
		Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM, 50kD; Cytochrom P450IID6: immun-dominante Epitope Aminosäure 257-269 und 196-218)	IFT, KBR, ELISA, Western Blot	
		Leber-Membran-Antigen (LMA; 26kD Protein)	IFT, Western Blot	
Asialoglycoproteinrezeptor-Protein	IFT, ELISA			

Fortsetzung Tabelle 5

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
Leber	primär-biliäre Zirrhose (PBC; chronische nicht eitrige destruiierende Cholangitis)	<u>Mitochondrien:</u> M2 (Innere Mitochondrienmembran)= Untereinheiten des alpha-Ketosäuredehydrogenase-Komplex; MG: 70kD, 56kD, 52 kD, 45 kD, 36kD) M4 (äußere Membran/Zwischenmembran-Raum) M8 (äußere Mitochondrienmembran) M9: zytoplasmatisches Protein: Epitop der Glycogen-Phosphorylase (98 und 59kD Protein) <u>Kernproteine:</u> 'nuclear dots' (sp 100): 100 kD Protein Kernmembran (200kD-Protein) Zentromere (gleiche Antigen-Spezifität wie bei der Sklerodermie)	IFT, KBR, ELISA, Western Blot KBR, ELISA KBR, ELISA ELISA, Western Blot	Marker für die Diagnose (95% aller PBC-Patienten) Erhöhung der IgM-Globuline ist typisch Marker für Aktivität (nur in Assoziation mit Anti-M2; häufig IgM- und IgG-Globuline gleichzeitig erhöht) Marker für Aktivität (nur in Assoziation mit Anti-M2, IgM- und IgG-Globuline gleichzeitig erhöht) auch bei anti-M2 negativen Patienten (ca. 1%) nur diagnostisch relevant bei Nachweis der Epitope im Western Blot. Marker für gutartigen Verlauf
	primär-sklerosierende Cholangitis (PSC)	Granulozyten (pANCA; Target-Antigen nicht bekannt)	IFT (Zellkultur), Western Blot IFT (Zellkultur)	bei Anti-M2 positiven und -negativen Patienten ; insbesondere bei letzteren wichtige Markerantikörper bei Anti-M2 positiven wie -negativen PBC-Patienten, Hinweis auf Assoziation mit Sklerodermie, aber häufig auch bei Patienten ohne Hinweis auf Kollagenose Nachweisbar bei bis zu 80% der Patienten; Spezifität und Sensitivität abhängig von der Methode

Fortsetzung Tabelle 5

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
andere Organe				
Herz	Dilative Kardiomyopathie, Myokarditis	Sarkolemm Myolemm innere Mitochondrienmembran (M7=FAD-Anteil von Flavoenzymen) mitochondrialer ADP/ATP Nukleotid- Translokator	IFT IFT ELISA, Westernblot ELISA	klinische Relevanz der Herz-spezifischen Antikörper nicht ganz geklärt; Hinweis auf primäre oder sekundär autoimmune Reaktionen; häufig postinfektiös
	Dilative Kardiomyopathie	Calcium-Kanal β-Adrenorezeptor		
	rheumatisches Fieber	Myosin, Tropomyosin		Kreuzreaktion mit M-Protein der Streptokokken
	Chagas-Krankheit	Laminin, Adenosintriphosphatase		
	Herzblock bei Neugeborenen von Müttern mit LE	Anti-Ro/SSA	Immundiffusion, ELISA, Westernblot	Anti-SSA/SSB positive Mütter (bei ca. 5% der schwangeren Mütter ist bei dem Neugeborenen mit einem Herzblock zu rechnen. Die Antikörper reagieren mit fetalem Reizleitungssystem)
	koronare Herzerkrankung	Serotonin, Ganglioside	ELISA	
	Herzinfarkt	Phospholipide (s. o)	ELISA	s. Antiphospholipid-Syndrom (insbesondere bei jungen Patienten ohne Risikofaktoren)
Atherosklerose,	oxidiertes 'low density lipoprotein' (LDL)	ELISA		

Fortsetzung Tabelle 5

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
Niere	idiopathische nekrotisierende Glomerulonephritis Kollagenosen (s. unter 2.) Vaskulitiden	Granulozyten (pANCA, Myeloperoxidase) ANA	IFT, ELISA S. Tab. 6	nachweisbar bei ca. 50% der Patienten s. Tab. 6
Niere/Lunge	Goodpasture-Syndrom	glomeruläre Basalmembran mit Kreuzreaktivität gegenüber Basalmembranen der Lunge (α 3-Kette von Typ IV-Kollagen)	direkter IFT an Biopsiematerial, ELISA mit Serum	die zirkulierenden Antikörper werden rasch an das Targetantigen gebunden, daher sollten sie mittels direktem IFT an Nierenbiopsaten nachgewiesen werden.
Lunge				die Lunge ist meist im Rahmen systemischer Autoimmunerkrankungen insbesondere von Kollagenosen mitbetroffen, Lungen-spezifische Autoantikörper gibt es nicht.
Muskulatur	Myasthenia gravis Myositis (s. unter Kollagenosen)	Azetylcholinrezeptor	RIA, ELISA, Immunpräzipitation von 125 I-alpha-Bungarotoxin-labelled AChR	85-90% der Patienten sind positiv; pathogenetischer Mechanismus ist unklar (Blockierung, Degradierung des Rezeptors?); bei 30% der Patienten mit Thymom

Fortsetzung Tabelle 5

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
Haut	Pemphigus vulgaris	Desmosomen (Desmoglein 3: 130kD)	direkter IFT an Biopsiematerial, indirekter IFT an Primaten-ösophagus	lokal und im Serum nachweisbar; Antikörper vom IgG4 und IgA-Typ Korrelation mit Krankheitsaktivität; führen zur Akantholyse, stimulieren Epidermiszellen zur Freisetzung von Plasmin-Aktivator
	Pemphigus foliaceus	Desmosomen (Desmoglein 1: 160kD; Plakoglobin: 85kD)	direkter IFT an Biopsiematerial, indirekter IFT an Mäuseösophagus	'Interzellulärsubstanz-Muster'; pathogenetische Bedeutung wahrscheinlich
	Bullöses Pemphigoid	Hemidesmosomen, BP 230 (BPAG1; intrazellulärer Teil der Hemidesmosomen) und BP 180 (BPAG2: extrazellulärer; Typ XVII Kollagen) Junktion der Epidermalzellen	direkter und indirekter IFT	lineare Ablagerung von IgG (meist IgG2 und IgG4) und C3 in der Basalmembran
	Dermatitis herpetiformis (Duhring)	Dermale-epidermale Junktionen Jejunumschleimhaut, Retikulin	direkter IFT IFT	IgA- und Komplement-Ablagerung Marker für Dünndarmbeteiligung bei DH (bei 70-80% der Patienten)
	Epidermiolysis bullosa acquisita	Typ VII Kollagen		IgG- und C3-Ablagerungen in der Basalmembranzone
	Lupus erythematoses Sklerodermie Dermatomyositis	ANA (s. Tab. 6)		s. unter Kollagenosen (Tab. 6)

Fortsetzung Tabelle 5

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
Zentralnervensystem	Polyneuropathien	Ganglioside	ELISA, Dünnschichtchromatographie	keine Krankheitsspezifität, da die Ak auch bei anderen chronisch entzündlichen Prozessen aktiviert werden. Bei entsprechender Klinik aber hilfreich als Hinweis auf primäre oder sekundäre autoimmune Reaktionen
		GM1	ELISA	Guillain-Barré-Syndrom (ca. 15%)
		GQ1b		Miller-Fisher-Syndrom (ca. 95%)
	neuropsychiatrischer LE	ZNS-Gewebe, neuronale Strukturen	ELISA, Western Blot	s. unter Kollagenosen (Tab. 6)
	ZNS-Vaskulitis	Antiphospholipid-Antikörper	ELISA	s. unter Antiphospholipid-Syndrom (2.3.)
	Infarkt bei jungen Patienten ohne Risikofaktoren	Antiphospholipid-Antikörper	ELISA	s. unter Antiphospholipid-Syndrom (2.3.)
	Rasmussen-Enzephalitis	Glutamat-Rezeptor	ELISA,	Spezifität umstritten
	Epilepsie	Antiphospholipid-Antikörper	ELISA	bei ca. 40% der Epilepsie-Patienten nachweisbar; pathogenetische Bedeutung unbekannt
	funktionelle somatische Syndrome (Fibromyalgie-, chronisches Erschöpfungssyndrom, Colon irritabile, etc.)	Antikörper gegen Neurotransmitter (z.B. Serotonin)	ELISA	nachweisbar bei 30-70% der Patienten
	funikuläre Myelose	Antikörper gegen Intrinsic-Faktor	IFT, ELISA	s. unter 1.3.
Encephalomyelitis disseminata	weiße Substanz; Myelin-Basic-Protein	IFT, ELISA	bei 73% der Patienten mit chronisch progredientem und 15% der Patienten mit schubförmigem Verlauf	
Schizophrenie	perinukleäre Strukturen von Neuronenzellkernen	IFT	ca. 70% der Patienten; klinische/diagnostische Bedeutung bisher noch im Stadium der Erforschung	
M. Alzheimer	perinukleäre Strukturen von Mikrogliazellen	IFT	ca. 30% der Patienten	

Fortsetzung Tabelle 5

Zielorgan/System	Diagnose	Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Bemerkungen
ZNS	amyotrophe Lateralsklerose paraneoplastische Polyneuropathien	Ca2+-Kanal (L-Typ) (Alpha-1-Untereinheit des Skelettmuskel-Calcium-Kanals)	ELISA mit gereinigter alpha-1 Untereinheit	75% der Patienten; Korrelation mit Progression s. unter paraneoplastische Syndrome (3.)
Auge	primäre Uveitis, Keratitis, Ulkus Mooren Beteiligung bei anderen Autoimmunerkrankungen	Antikörper gegen Epithelzellen der Kornea, Linsenproteine/Kristalline, retinale Antigene (Retina-S-Antigen, Rhodopsin, Opsin, Interphotorezeptor-Retinoid-bindendes Protein)	IFT, ELISA, Westernblot	keine Krankheitsspezifität, pathogenetische Bedeutung unklar s. unter Kollagenosen, Vaskulitiden (Tab. 6)
Ohr	Innenohrschwerhörigkeit, Hörsturz, Tinnitus HNO-Beteiligung bei systemischen Autoimmunerkrankungen	Antikörper gegen Innenohrstrukturen Kernstrukturen Bindegewebe-/Zytoskeleton-Strukturen (Laminin, Keratin etc.)	IFT IFT ELISA	keine diagnostische Bedeutung, klinische und pathogenetische Relevanz unbekannt keine diagnostische Bedeutung, aber Hinweis auf autoimmunen Prozeß keine diagnostische Bedeutung, aber Hinweis auf sekundäre autoimmune Reaktionen s. unter Kollagenosen, Vaskulitiden

Tabelle 6 Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Targetantigen	Häufigkeit	Bemerkungen/klinische Bedeutung
<u>Kollagenerkrankungen</u>				
<u>Systemischer Lupus erythematoses</u>				
ANA (antinukleäre Antikörper)	IFT an Zellkulturen (z.B. Hep2-Zellen) oder Gewebeschnitten	verschiedene nukleäre Antigene	90%	ein positiver ANA-Befund sollte weiter spezifiziert werden, d.h. auf die im Folgenden aufgeführten Spezifitäten untersucht werden. Das ANA-Muster gibt erste Hinweise, welche Antikörperspezifität vorliegen könnte (homogen: dsDNA, grob-speckled: Anti-RNP). Der Nachweis von ANA im IFT an Gewebeschnitten ist spezifischer als im IFT an Zellkulturen; mit letzterer Methode werden häufiger natürlich vorkommende unspezifisch stimulierte Kernantikörper erfaßt.
dsDNA	IFT an Crithidia luciliae, ELISA, PEG, Farr-Assay	Doppelstrang-DNS	40-60%	häufig bei Nierenbeteiligung, da die Antikörper an Heparansulfat der glomerulären Basalmembran binden ⇒ Komplementaktivierung mit Entzündung; Antikörpertiter korrelieren meist, aber nicht immer, mit der Krankheitsaktivität. Ergebnisse, die mit verschiedenen Methoden gewonnen wurden, sind nicht immer vergleichbar.
ssDNA	IFT, ELISA	Einzelstrang-DNS	ca. 70%	nicht spezifisch für SLE, auch bei medikamentös-induziertem LE nachweisbar
Sm	Immundefusion, ELISA, Westernblot	'small nuclear ribonucleoprotein particles' (snRNP) MG 29, 28, 16, 13 kDa (Sm Core-Proteine B', B, D, E); Antigene bilden einen Komplex mit U1, U2, U4-U6snRNS	ca. 15%	hochspezifisch für LE; Titer korrelieren nicht mit der Krankheitsaktivität; pathogenetische Rolle unklar

Fortsetzung Tabelle 6

Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Targetantigen	Häufigkeit	Bemerkungen/klinische Bedeutung
SSA/Ro	Immundiffusion, ELISA, Westernblot	Ribonukleoprotein-enthaltende Uridinreiche Nukleinsäure (hY(human cytoplasmic)1, hY3, hY4, hY5); wichtigstes Protein: MG 60, 52kD; Reaktion ist spezies-spezifisch!	ca. 35%	hohe Assoziation mit subkutanem LE, neonatalem LE, homozygotem C2- und C4-Mangel, Vaskulitis bei Sjögren-Syndrom, ANA-negativem LE, interstitieller Lungenerkrankung, Photosensitivität; Nachweis in der Schwangerschaft stellt einen Risikofaktor für das Neugeborene dar, an einem Herzblock zu erkranken bei ca. 2% der Kinder von Anti-SSA positiven Müttern; Antikörper zeigen eine Kreuzreaktion mit Zellen des fetalen Reizleitungssystems. Antikörpertiter werden durch Steroide kaum beeinflusst, fluktuieren selten im Verlauf
Lamin B	IFT, Westernblot	70kD, Kernmembranprotein	ca. 12%	korreliert mit Krankheitsaktivität
M5	IFT, Westernblot	Mitochondrienmembran, Targetantigen unbekannt; bei einem Teil der Fälle im Blot MG von 61 und 57 kD	sehr selten	oft assoziiert mit Antiphospholipid-Antikörpern
Heat-shock-Proteine	ELISA, Westernblot	90kD	ca. 50%	nicht krankheitsspezifisch
ZNS-Gewebe	ELISA, Westernblot	Antigen unbekannt, 100, 80, 60kD	ca. 45%	Hinweis auf zerebrale Manifestation, oft bereits vor der neuropsychiatrischen Manifestation nachweisbar
ribosomales P Protein	ELISA, Westernblot	ribosomale Phosphoproteine P0, P1 und P2	10-40%	Assoziation mit neuropsychiatrischen Manifestationen des LE wurde beschrieben, ist aber umstritten
Phospholipide (s. auch unter Anti-Phospholipid-Syndrom)	ELISA, Nachweis des Lupus-Antikoagulans	Cardiolipin, β 2-Glycoprotein, Phosphatidylserin, weitere noch nicht bekannte Phospholipide	ca. 60%	erhöhtes Risiko für thromboembolische Prozesse (auch im zentralnervösen Bereich, Herzinfarkt, Lungenembolie), rezidivierende Aborte, Thrombopenie; pathogenetischer Bedeutung durch Bindung an Zellmembranen und Faktoren des Gerinnungssystems

Fortsetzung Tabelle 6

Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Targetantigen	Häufigkeit	Bemerkungen/klinische Bedeutung
Thrombozyten (s. auch unter 'Blutsystem', Tab. 5.)	IFT, KBR, ELISA, Agglutination	Antigene beim LE noch in Diskussion; sonst Glykoprotein IIIa, Ia, Ib, Iib, HLA-Klasse I Ag, Glycokonjugate des ABH, Lewis, I und P-Systems	5-30%	Thrombozytopenie: milde Thrombozytopenie: ca. 30%, schwere Thrombozytopenie ca. 5%
Erythrozyten (s. auch unter 'Blutsystem', Tab. 5)		Rh-System, Blutgruppensubstanzen		Anämie; Wärmeantikörper sind vor allem gegen Antigene des Rh-Systems, Kälteagglutinine gegen Carbohydrat-Antigene gerichtet. Wärmeantikörper induzieren eine Antikörper-abhängige Zytotoxizität, Abbau der Antikörper-beladenen Erythrozyten erfolgt in der Milz. Kälteantikörper agglutinieren Erythrozyten direkt und führen durch Komplementaktivierung zur Zerstörung
Sharp-Syndrom ('mixed connective tissue disease')				
RNP	Immundefusion, ELISA, Westernblot	Ribonukleoprotein Komplex mit U1snRNA (70, 33, 20kD)	100%	die Antikörper sind eine Diagnose-Kriterium des Sharp-Syndromes
ZNS (s. unter SLE)			ca. 90%	
Phospholipide (s. unter SLE und Antiphospholipid-Syndrom)			ca. 90%	oft andere Spezifität als APA beim SLE, Thromboserisiko nicht so stark erhöht
primäres Sjögren-Syndrom				
SSA/Ro	Immundefusion, ELISA, Westernblot	60, 52kD; assoziiert mit zytoplasmatischen hYRNA Einheiten	ca. 60%	Antikörpertiter korrelieren nur selten mit dem Verlauf (s. auch unter SLA)
SSB/La	Immundefusion, ELISA, Westernblot	Phosphoprotein (48kD), assoziiert mit verschiedenen kleinen RNAs; möglicherweise Transkriptionsfaktor für RNA-Polymerase	ca. 40%	Antikörpertiter korrelieren nur selten mit dem Verlauf, aber wohl mit dem Ausmaß der Infiltration der Speicheldrüsen; keine pathogenetische Bedeutung. Häufiger bei Patienten mit extraglandulärer Erkrankung (kutan, vaskulitisch; Zytopenie); häufig assoziiert mit neonatalem LE (vor allem in Assoziation mit Anti-SSA-52)

Fortsetzung Tabelle 6

Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Targetantigen	Häufigkeit	Bemerkungen/klinische Bedeutung
Rheumafaktor	Agglutinationstest (Waale-Rose-Test), ELISA, Nephelometrie	IgG Fc-Region	ca. 95%	sehr zuverlässiges Kriterium für Sjögren-Syndrom, häufiger als bei der rheumatoiden Arthritis; pathogenetische Bedeutung unbekannt
<i>systemische Sklerodermie</i>				
Sci 70 (Topo I)	Immundefusion, ELISA, Westernblot	Topoisomerase I: 100kD Protein, 70kD nach Denaturierung	ca. 40%	Antikörper korrelieren nicht mit der Krankheitsaktivität; häufiger bei Patienten mit diffuser kutaner Beteiligung als bei limitierter Sklerodermie; häufig kardiale und pulmonale Beteiligung, Karzinom-Risiko erhöht. Induktion durch 'molecular mimicry' mit viralen Proteinen wird vermutet
Nucleoli	IFT (Zellkulturen)	RNA-Polymerase I, PM-Scl (11-16 Proteine, am häufigsten 100kD Protein), sno (small nucleolar RNP (z.B. Fibrillarin, To), Nucleolus-organizing-region (NOR) 90	ca. 30%	Anti-RNA Polymerase I Antikörper überwiegend bei diffuser Form der Sklerodermie, erhöhtes Risiko der Nierenbeteiligung; Anti-PM-Scl Antikörper häufiger bei Überlappung mit Polymyositis; Antikörper gegen Fibrillarin (34kD) bei ca. 6% der Sklerodermie-Patienten, Anti-To Antikörper (40kD) bei ca. 4%; Anti-NOR 90 Ak kommen auch beim LE und der rheumatoiden Arthritis vor
Zentromere	IFT (Zellkulturen), ELISA, Westernblot	CENP-A, B, C (CENP-B Haupttarget-Antigen)	70-80%	keine Korrelation mit Krankheitsaktivität; charakterisiert vor allem Patienten mit CREST-Syndrom; Prognose besser als bei systemischer Sklerodermie
<u>Polymyositis/Dermatomyositis</u>				
<u>zytoplasmatische Antigene</u>				
Aminoacyl-tRNA-Synthetasen				
Jo1	IFT, Immunpräzipitation, Immundefusion, ELISA, Westernblot	Histidyl-tRNA-Synthetase; 50kD	15-20%	sehr spezifische Marker-Antikörper für die Myositis, aber nur geringe Sensitivität; Korrelation mit Krankheitsaktivität nicht sicher; Angaben zur Häufigkeit liegen in Amerika bei ca. 30% genetische Assoziation mit DR3, DR52; keine pathogenetische Bedeutung

Fortsetzung Tabelle 6

Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Targetantigen	Häufigkeit	Bemerkungen/klinische Bedeutung
PL-7	IFT, Immundiffusion, Western-blot	Threonyl-tRNA-Synthetase (80kD)	<3%	
PL-12	IFT, Immundiffusion, Western-blot	Alanyl-tRNA-Synthetase (110kD)	ca. 3%	
EJ	IFT, Immundiffusion, Western-blot	Glycyl-tRNA-Synthetase (75kD)	<2%	
OJ		Isoleucyl-tRNA-Synthetase (150kD)	<2%	
KJ	IFT, Immundiffusion	Protein im Translokationsprozess	<1%	genetische Assoziation mit DR52
SRP	IFT, Immunoblot	Signalerkennungspartikel	4-5%	genetische Assoziation mit DR5, DR52
<i>nukleäre Antigene</i>				
PM-Scl	IFT, Immundiffusion, Western-blot, ELISA	Antigen im Nucleolus bestehend aus 11-16 Proteinen mit MG von 110-20kD	ca. 8%	Überlappung Polymyositis/Sklerodermie (s. unter systemische Sklerodermie); keine Korrelation mit Krankheitsaktivität, keine pathogenetische Bedeutung; Assoziation mit DR3
Mi-2	IFT, Immundiffusion, Immunoblot, ELISA	Antigen bestehend aus 6 Proteinen	ca. 8%	Assoziation mit DR7
U1-RNP	IFT, Immundiffusion, Immunoblot, ELISA	70, 33, 22kD Proteine der U1-snRNP	ca. 12%	Assoziation mit DR4
Ku	IFT, Immundiffusion, Immunoblot	DNS-bindende Proteine, MG 70 und 80-86kD	ca. 5%	Assoziation mit DQ1
Autoantikörper bei rheumatoider Arthritis				
Kerne	IFT	Antigen nicht spezifizierbar	10-25%	vor allem bei Patienten mit aktiver RA, keine diagnostische Relevanz
Rheumafaktor	ELISA, Agglutination	IgG, Fc-Teil	>75%	vor allem bei aktiver RA bzw. RA mit Systembeteiligung, kann aber auch bei Patienten mit anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen mitreagieren; bei früher RA häufig noch nicht nachweisbar

Fortsetzung Tabelle 6

Autoantikörperspezifität	Nachweismethoden	Targetantigen	Häufigkeit	Bemerkungen/klinische Bedeutung
Cyclisches citrulliniertes Peptid (CCP)	ELISA	Deiminierte L-Arginin-haltige Proteine (z.B. Fibrinogen)	70-80%	Auch bei RF-.negativer RA. Spezifität noch nicht eindeutig geklärt.
Heat-Shock-Proteine (hsp) hnRNP-Komplex (RA33)	ELISA, Immunoblot Immunoblot	'Streßproteine' heterogener nukleärer Ribonukleoprotein-Komplex (hnRNP-Komplex) (30 Proteine)	35- 80%	nicht spezifisch für RA, bei einer Reihe von chronisch entzündlichen Erkrankungen nachweisbar kommen auch bei Kollagenerkrankungen vor, haben aber eine hohe Spezifität für die RA von 85-89%, insbesondere wenn sie isoliert, d.h. ohne Kollagenose-relevante ANA-Spezifitäten nachweisbar sind; können sehr früh im Verlauf einer RA auftreten, sind häufig auch bei RF-negativen Patienten positiv.
Profilaggrin	IFT	perinukleäre kerato-hyaline Granula in der Wangenschleimhaut	60-80%	vor allem bei aktiver RA
Autoantikörper bei Vaskulitiden				
Morbus Wegener				
Granulozyten (cANCA)	IFT an humanen Granulozyten, ELISA	Proteinase 3	ca. 90%	hohe Spezifität, Korrelation mit Krankheitsaktivität
leukozytoklastische Vaskulitis				
Granulozyten (cANCA)	IFT an humanen Granulozyten, ELISA	Proteinase 3		nur bei einem geringen Teil der Patienten nachweisbar, Korrelation mit Krankheitsaktivität
Granulozyten (pANCA)	IFT an humanen Granulozyten, ELISA	Myeloperoxidase und andere, noch nicht identifizierte Antigene		pANCA sind nur bei einem kleinen Teil der Patienten gegen Myeloperoxidase gerichtet, andere, nicht identifizierte Antigene spielen ebenfalls eine Rolle. Der Nachweis von pANCA mittels IFT ist daher wichtiger für die Diagnose als der Nachweis von Ak gegen Myeloperoxidase im ELISA
mikroskopische Angiitis				
Granulozyten (pANCA)	IFT an humanen Granulozyten, ELISA	Myeloperoxidase und andere, noch nicht identifizierte Antigene		pANCA sind nur bei einem kleinen Teil der Patienten gegen Myeloperoxidase gerichtet, andere, nicht identifizierte Antigene spielen ebenfalls eine Rolle. Der Nachweis von pANCA mittels IFT ist daher wichtiger für die Diagnose als der Nachweis von Ak gegen Myeloperoxidase im ELISA

Fortsetzung Tabelle 6

Churg-Strauss-Syndrom				
Granulozyten: cANCA pANCA	s.o.	s.o.	s.o.	30% der Patienten 60% der Patienten
Polymyalgia rheumatica				
PMR-Faktor	IFT			klinische/diagnostische Relevanz nicht eindeutig
Anti-Phospholipid-Syndrom				
Phospholipide Lupusantikoagulans	ELISA	Cardiolipin, Phosphatidylserin, β 2-Glycoprotein; zum Screening eignet sich ein Phospholipid-Gemisch (z.B. Thromboplastin)	100%	erhöhtes Risiko für thromboembolische Prozesse (im zentral-nervösen Bereich, Herzinfarkt, Lungenembolie), rezidivierende Aborte, Amaurosis fugax, Erkrankungen mit Beteiligung der kleinsten Gefäße (Raynaud-Syndrom, Tinnitus/Hörsturz, Amaurosis fugax, unklare Polyneuropathien, Livedo reticularis), Ak auch bei Gesunden nachweisbar, stellen jedoch einen Risikofaktor dar. Auch bei Familienangehörigen von Erkrankten häufig nachweisbar ('familiäres Antiphospholipid-Syndrom'). Antikörper können im Rahmen eines akuten Ereignisses <u>negativ</u> werden (z.B. durch Bindung an Targetantigene)
<u>Autoantikörper beim autoimmunen Angioödem</u>				
C1-Inhibitor	ELISA	C1-Inhibitor		Bindung von Antikörpern an den C1-Inhibitor fördert seine Degradation zu einem funktionell inaktiven 96kD Spaltprodukt

Tabelle 7 Autoantikörper bei Tumorerkrankungen (paraneoplastische Syndrome)

Antikörper-Spezifität	Targetantigen	Nachweismethode	Tumor-Assoziation	Klinische Manifestationen/Bemerkungen
Antikörper gegen Nerven- und Muskelgewebe				
Plasmamembran-Antigene				
	Ca ²⁺ -Kanal (N-Typ; Rezeptor für ω-Conopeptid GVIA)	Immunoblot, Immunpräzipitation	kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mamma-Ca, Ovarial-, Endometriums-Ca	Lambert-Eaton Syndrom, Neuropathie, Enzephalomyelradiculopathie
	Ca ²⁺ -Kanal (P/Q-Typ; Rezeptor für ω-Conopeptid MVIC)			
	Nikotin-Azetylcholin-Rezeptor	Bungarotoxin-Assay	Lungenkarzinom	Myasthenisches Syndrom, Enzephalomyelradiculopathie, Lambert-Eaton Syndrom
nukleäre Antigene				
Antineuronale nukleäre Antikörper (ANNA-1, Anti-Hu)	RNA-bindende Proteine, 35 und 40kD; in allen Neuronen des zentralen und peripheren Nervensystems und in Zellen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms	IFT, Western Blot	kleinzelliges Bronchialkarzinom	Lambert-Eaton Syndrom, limbische Enzephalitis, Neuropathie, subakute zerebelläre Ataxie
ANNA-2 (Anti-Ri)	55 und 80kD; exprimiert nur von Zellen des zentralen Nervensystems sowie Zellen des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und wahrscheinlich auch einigen Mamma-Karzinomen	IFT, Western Blot	kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mamm-Ca, Ovarial-, Endometriums-Ca	Funktionsstörungen von Hirnstamm, Kleinhirn und Rückenmark, seltener Neuropathie
zytoplasmatische Antigene				
Purkinje-Zellen (Anti-PCA-1=Anti-Yo)	52-62kD, exprimiert in Purkinje-Zellen, den meisten großen Neuronen, Schwann'schen Zellen, einigen Mamma- und Bronchial-Ca-Zellen	IFT, Western Blot	Gynäkologische Tumoren, Mamma-Ca	meist subakute zerebelläre Ataxie

Fortsetzung Tabelle 7

Antikörper-Spezifität	Targetantigen	Nachweismethode	Tumor-Assoziation	Klinische Manifestationen/Bemerkungen
Amphiphysin	ca. 128kD; assoziiert mit der zytoplasmatischen Seite der synaptischen Vesikel-Membranen	IFT, Western Blot	Mamma-Ca	paraneoplastisches Stiffman-Syndrom
<u>Antikörper gegen epitheliale Antigene</u>				
Epithelien	Desmoplakin, epitheliale Antigene mit 230, 210 und 190kD	direkter und indirekter IFT	Lymphome, Thymom, chronisch-myeloische Leukämie	Paraneoplastisches Pemphigoid
<u>Antikörper gegen Tumorantigene</u>				
Tumorsuppressor-gen p53	Phosphoprotein, in fast allen Zellen nachweisbar; nach einer Schädigung (z.B. UV-Strahlung) stoppt es den Zellzyklus in der späten G1-Phase, so daß die DNA repariert werden kann, bevor sie repliziert. p53 Mutationen finden sich bei Kolon-, Magen-, Mamma-, Lunge-, Hirn- und Ösophagus-Karzinomen	Immunoblot, Immunprecipitation, ELISA	Mamma-, Bronchial-, Pankreas-Ca	meist assoziiert mit schlechter Prognose; ihr Nachweis ist hochspezifisch für das Vorliegen oder die Entwicklung eines Karzinomes
myc	Onkogen, Regulation der Genexpression		Kolon-Karzinome	
myb	Onkogen, Regulation der Genexpression		Mamma-Karzinom	
<u>Antikörper gegen CAR-Antigen (cancer-associated retinopathy)</u>				
Recoverin	23kD, , ein Ca-bindendes Protein der Calmodulin-Familie)	IFT, ELISA	kleinzelliges Bronchialkarzinom	Tumor-assoziierte Retinopathie

Tabelle 8 Autoantikörper bei medikamentös-allergischen Erkrankungen

Erkrankungen	auslösendes Medikament	Autoantikörperspezifität	Nachweismethode	Bemerkungen
Kollagenose-ähnlich	Hydralazin	Kerne (Histone, ssDNA, nicht gegen dsDNA)	IFT, ELISA	Venocuran®-induziertes Pseudolupussyndrom (Anti-M3-Ak positiv); Medikament nicht mehr im Handel, seither wurden keine Anti-M3 Antikörper mehr beobachtet
	Procainamid Phenopyrazon	Mitochondrien (äußere Membran: M3)	IFT, ELISA	
Lebererkrankungen	Halothan	Trifluoroacetylierte Neoantigene in der Leber: 59kD Carboxylase der Mikrosomen (CYP IA2); 57kD Protein Disulphid Isomerase; 100kD GRP 94/Erp99 EndoplasminMikrosomen der Leber	IFT, Western Blot	
	Äthanol	37kD zytosolisches Protein, 52kD mikrosomales Protein (CYP IIE1)	Westernblot, ELISA	
	Iproniazid®	Monaminoxidase B (M6)	IFT	
	Tienilin	CYP IIC9 (Anti-LKM2)	IFT, ELISA, Westernblot	
	Acetaminophen	mikrosomales Protein der Leber mit 44kD, zytosolisches Protein (Selenbindendes Protein) 55-58kD	IFT, ELISA, Westernblot	
	Diclofenac	110kD Protein in einer Plasmamembranfraktion aus Leberzellen	Westernblot	
	Dihydralazin	CYP IA2	Westernblot	

Fortsetzung Tabelle 8

Erkrankungen	auslösendes Medikament	Autoantikörperspezifität	Nachweismethode	Bemerkungen
Hauterkrankungen				
Pemphigus	Sulfhy<drilgruppen-haltige Arzneimittel (D-Penicillamin, Captopril, Pyretinol) Tuberkulostatika, Antirheumatika	Desmoglein 1 und 3, Plakoglobin	direkter und indirekter IFT	s. Tab. 5
bullöses Pemphigoid	Salazosulfapyridin, Penicillin, Furosemid, S-Fluorouracil			s. s. Tab. 5
Erkrankungen des hämatologischen Systems	Methyldopa, Levodopa, Mefenamin-Säure, IFN α , Cyclosporin, Flutadabin Quinilin, Quinin, Sulfonamide, Heparin, Ranitidin	Erythrozyten Thrombozyten	s. unter Tab. 5 s. unter Tab. 5	hämolytische Anämie Thrombopenie

Tabelle 9 Erkrankungen, bei denen Antiphospholipid-Antikörpern eine pathogenetische Rolle spielen könnten

Autoimmunerkrankungen

- primäres Antiphospholipidsyndrom (rezidivierende thromboembolische Prozesse, Thrombozytopenie, habituelle Aborte)
- Kollagenerkrankungen
- rheumatoide Arthritis (meist mit vaskulären Komplikationen)
- idiotypische thrombozytopenische Purpura
- hämolytische Anämie

neurologische Erkrankungen

- Epilepsie
- Migräne
- Chorea
- Querschnittsmyelitis
- Guillain-Barré-Syndrom
- Amnesie
- Demenz
- psychiatrische Erkrankungen
- unklare Polyneuropathien

ophthalmologische/otologische Erkrankungen

- Amaurosis fugax
- Gesichtsfeldausfälle
- Netzhautischämien
- Hörsturz, Innenohrschwerhörigkeit
- Tinnitus
- M. Meniere

dermatologische Erkrankungen

- M. Raynaud
- Sneddon-Syndrom
- Livedo reticularis
- Livedo racemosa
- Thrombophlebitiden
- Ulcus cruris

thromboembolische Prozesse (vor allem bei jungen Erwachsenen)

- zerebrale Insulte, Ischämien
- Myokardinfarkt

habituelle Aborte

Herzerkrankungen

- Herzklappenerkrankungen
- dilatative Kardiomyopathie
- intrakardiale Thromben
- Koronararterienverschlüsse

Nierenmanifestationen

- Nierenvenenthrombosen
- Nierenarterienverschlüsse (selten)
- renale Dysfunktion durch Verschlüsse der intrarenalen Gefäße (Arteriolen, glomeruläre Kapillaren)

pulmonale Manifestationen

- Lungenembolien
- diffuse Infiltrate unklarer Genese
- primäre pulmonale Kapillaritis
- rezidivierende mikrovaskuläre Thromben und Blutungen (Hämoptysen)

weitere Manifestationen:

- M. Addison durch Thrombose der Nebennieren-Gefäße
- Verschlüsse der Darmgefäße mit Darmnekrosen
- Milzinfarkte
- akute Pankreatitis

Tabelle 10 Antikörper im Serum als frühdiagnostische Marker

Antikörper-Spezifität	Erkrankung	Bemerkungen
IA 2 GAD II ICA	Diabetes mellitus I	
Nebennierenrinde	M. Addison	
LKM1 LP/SLA Mitochondrien/M2 Sp100 (nuclear dots)	AIH II AIH III PBC PBC	
Sm SA/Ro SSB/La RNP Scl 70 Jo1 Zentromere	LE M. Sjögren LE M.Sharp Sklerodermie Myositis Sklerodermie/CREST-Syndrom	hohe Spezifität nur bei Nachweis in der Immundiffusion
cANCA	M. Wegener	
Hu/Ri	Tumorerkrankungen	
Phospholipide	Antiphospholipid-Syndrom	Risikofaktor vor allem dann, wenn gleichzeitig Lupus-Antikoagulans positiv ist

