

## AUTOIMMUNPARAMETER

### Autoantikörper gegen Acetylcholin-Rezeptoren

**Definition:** Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper gelten als pathognomonisch für die Myasthenia gravis (MG). Bei 75-90% der Patienten mit aktiver und generalisierter MG und bei 45-70% der Personen mit okulärer Myasthenie sind Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper nachweisbar. Bei Patienten mit erblichen Formen der MG (etwa 5-10% aller Fälle) werden keine Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper gefunden.

**Interpretation und Wertigkeit:** Überwachung des individuellen Krankheitsverlaufs, da Serumkonzentration mit der Intensität der Muskelschwäche korreliert.

### Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetasen

**Definition:** Antikörper gegen Aminoacyl-t-RNA-Synthetasen richten sich gegen zytoplasmatische, Ribosomen-assoziierte Enzyme, welche die Bindung der einzelnen Aminosäuren an die betreffende t-RNA katalysieren.

Bezeichnung	Funktion	Abkürzung	Molekularmasse
Jo-1	Histidyl-t-RNA-Synthetase	HisRS	55 kDa
PL-7	Threonyl-t-RNA Synthetase	ThrRS	83 kDa
PL-12	Alanyl-t-RNA Synthetase	AlaRS	110 kDa
OJ	Isoleucyl-t-RNA Synthetase	IleRS	145 kDa
EJ	Glycyl-t-RNA Synthetase	GlyRS	85 kDa
SC	Lysyl-t-RNA Synthetase	LysRS	71 kDa
KS	Asparaginyl-t-RNA Synthetase	AsnRS	63 kDa

**Interpretation und Wertigkeit:** Antikörper gegen Aminoacyl-t-RNA-Synthetasen sind mit einem charakteristischen klinischen Syndrom, dem „Anti-Synthetase-Syndrom“, vergesellschaftet. Leitsymptome bei 90% der Antikörper-positiven Patienten sind (Poly-) Myositis, insbesondere zusammen mit fibrosierender Alveolitis. Weitere Symptome systemischer Autoimmunerkrankungen (Arthritis, Raynaud-Syndrom etc.) können hinzukommen. Antikörper gegen t-RNA-Synthetasen sind in ca. 90% der Fälle gegen Jo-1 gerichtet.

### Autoantikörper gegen Amphiphysin

**Definition:** Erstmals bei Patienten mit Stiff-Man-Syndrom (SMS) identifizierte Autoantikörper, die gegen das in synaptischen Vesikeln der Neuronen vorliegende Amphiphysin gerichtet sind.

**Interpretation und Wertigkeit:** Die Bestimmung der Autoantikörper gegen Amphiphysin dient der Abklärung neuromuskulärer Symptome, insbesondere zur Differentialdiagnose des Stiff-Man-Syndroms.

Amphiphysin-Antikörper weisen auf eine paraneoplastische Ursache hin und machen eine Tumorsuche erforderlich, während GAD-Antikörper (Glutamat-Decarboxylase) für ein idiopathisches SMS sprechen.

### Autoantikörper gegen Aquaporin-4

---

**Definition:** Als Zielantigen wurde das Protein Aquaporin-4 (AQP4) identifiziert.

**Interpretation und Wertigkeit:** Labordiagnostisch sichert die Untersuchung der Autoantikörper gegen Aquaporin-4 die Diagnose Neuromyelitis optica (NMO, besser: Optikospinale Enzephalomyelitis, Devic-Syndrom).

Diese entzündliche Autoimmunerkrankung ist eine seltene Form (ca. 1%) aus der Gruppe der erworbenen demyelinisierenden Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) mit Abbau der isolierenden Nervenummantelungen mindestens eines Sehnervs (Neuritis nervi optici) und gleichzeitig oder wenige Monate später des Rückenmarks (Myelitis).

### Autoantikörper gegen $\beta$ 2-Glykoprotein I

---

**Definition:**  $\beta$ 2-Glykoprotein I ( $\beta$ 2-GP1) ist ein Phospholipid-bindendes Plasmaprotein. Im Zusammenhang mit Autoimmunreaktionen fungiert es als Kofaktor der Antikörperbindung an das Phospholipid Cardiolipin.

**Interpretation und Wertigkeit:** Die klinischen Komplikationen, die mit dem Vorkommen von Antikörpern gegen Phospholipide und gegen  $\beta$ 2-GPI assoziiert sind, hat man unter dem Begriff Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) zusammengefasst.

Antikörper gegen  $\beta$ 2-GPI treten mit hoher Prävalenz (60-90%) bei Patienten auf, die an Symptomen des Anti-Phospholipid-Syndroms leiden. Antikörper gegen  $\beta$ 2-GPI werden auch bei Anti-Cardiolipin-negativen APS-Patienten gefunden und umgekehrt. Die parallele Bestimmung beider Parameter erhöht also die serologische Trefferquote für diese Erkrankung. Ihre Präsenz (persistierend über 12 Wochen) ist als Beweis für das Vorliegen eines APS anzusehen.

Von den Patienten mit SLE weisen 15-30% Antikörper gegen  $\beta$ 2-GPI auf, insbesondere wenn bereits typische APS-Symptome vorliegen. Antikörper gegen  $\beta$ 2-GPI gelten als spezifischer für den Nachweis des APS als Antikörper gegen Cardiolipin, die auch bei bestimmten Infektionen (z. B. Syphilis, Borreliose, AIDS, Hepatitis, Tuberkulose) nachgewiesen werden können. (siehe auch Autoantikörper gegen Phospholipide und Cardiolipin)

### Autoantikörper gegen Calciumkanäle (VGCC)

---

**Definition:** Antikörper gegen Untereinheiten spannungsabhängiger Calciumkanäle (Voltage Gated calcium channel antibodies, VGCC)

**Interpretation und Wertigkeit:** Die LEMS-assoziierten Calciumkanal-Antikörper vom P/Q-Typ werden parallel zu den für Myasthenia gravis charakteristischen Acetylcholinrezeptor-Antikörpern (und eventuell MuSK-Antikörpern) untersucht (LEMS=Lambert-Eaton Myasthenisches Syndrom). Dadurch wird die klinisch oft schwierige, aber wegen der häufigen Assoziation des LEMS mit einem Karzinom wichtige Differentialdiagnose zur in dieser Hinsicht benigneren Myasthenia gravis abgesichert. Über 60% der Patienten mit LEMS weisen ein kleinzelliges Bronchialkarzinom auf.

Die Prävalenz der Antikörper gegen P/Q-Typ-Calciumkanäle beträgt bei LEMS mit assoziiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom 90 bis 100%. Antikörper gegen Calciumkanäle treten auch bei anderen paraneoplastischen Syndromen, wie z. B. paraneoplastischer Enzephalomyelopathie und cerebellarer Degeneration auf.

### Autoantikörper gegen Cardiolipin

---

**Definition:** Antikörper gegen Cardiolipin richten sich gegen Cardiolipin /  $\beta$ 2-Glykoprotein I-Komplexe.

**Interpretation und Wertigkeit:** Anti-Phospholipid-Syndrom (APS), siehe Phospholipid- und  $\beta$ 2-Glykoprotein I-Antikörper

### Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide (Anti-CCP)

**Definition:** Autoantikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (Anti-CCP) richten sich gegen ringförmige, die Aminosäure Citrullin enthaltende synthetische Peptide.

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen CCP findet man nahezu ausschließlich bei rheumatoider Arthritis. Sie sind oft auch bei Rheumafaktor-negativer rheumatoider Arthritis nachweisbar. Als einziger serologisch relevanter Parameter für die rheumatoide Arthritis (RA) galten bis vor wenigen Jahren die Rheumafaktoren, deren Krankheitsspezifität nur dann akzeptabel ist, wenn sie hohe Titer aufweisen. Im Vergleich zu den Rheumafaktoren besitzen aber Antikörper gegen CCP bei gleicher Sensitivität (80%) eine deutlich höhere Spezifität (97% vs. 62%) für die RA.

Anti-CCP-Antikörper werden sehr früh im Verlauf der Erkrankung beobachtet, oft auch vor dem Ausbruch. Patienten mit Anti-CCP-Antikörpern entwickeln signifikant mehr radiologisch nachweisbare Gelenkschädigungen als Anti-CCP-negative Patienten.

Prävalenz	Anti-CCP	Rheumafaktoren
Rheumatoide Arthritis	79%	75%
Andere Arthropathien	6%	22%
System. Lupus erythematodes	8%	46%
Sjögren-Syndrom	3%	73%
Sklerodermie	5%	25%
Polymyositis/Dermatomyositis	0%	27%
Autoimmun-Thyreoiditis	0%	20%
Morbus Crohn	0%	n.d.
Colitis ulcerosa	3%	n.d.
Borreliose	2%	22%
Virämie	1%	62%
Gesunde Blutspender	0%	5%
<b>Spezifität für Rheumatoide Arthritis</b>	<b>98%</b>	<b>63%</b>

### Autoantikörper gegen Desmosomen

**Definition:** Autoantikörper gegen Bestandteile der Desmosomen epithelialer Keratinozyten

**Interpretation und Wertigkeit:** Bei Pemphigus foliaceus liegen Autoantikörper gegen Desmoglein 1 (Dsg1) vor, bei Pemphigus vulgaris findet man entweder Autoantikörper gegen Desmoglein 3 (Dsg3) allein oder gegen beide, Dsg1 und Dsg3. Zur Pemphigus-Gruppe gehören desweiteren: Pemphigus vegetans, herpetiformis, erythematosus sowie paraneoplastischer, Medikamenten-induzierter und IgA-Pemphigus.

### Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNS (dsDNS)

**Definition:** Bei Autoantikörpern gegen DNS werden grundsätzlich zwei Typen unterschieden: Antikörper gegen doppelsträngige, native DNS (Doppelstrang-DNS, dsDNS oder nDNS) und Antikörper gegen einzelsträngige, denaturierte DNS (Einzelstrang-DNS oder ssDNS).

**Interpretation und Wertigkeit:** Antikörper gegen dsDNS findet man ausschließlich bei Lupus erythematodes disseminatus (SLE), und zwar je nach Untersuchungsmethode und Krankheitsaktivität in 40% bis 90% der Fälle. Diagnostisch relevant sind im ELISA-Antikörper

der Immunglobulinklasse IgG. Wegen ihrer hohen Spezifität gehört das Vorliegen der dsDNS-Antikörper zu den wichtigsten Kriterien für die Diagnose eines SLE. Gesund erscheinende Probanden mit Antikörpern gegen dsDNS entwickeln diese Krankheit innerhalb von fünf Jahren nach der Untersuchung in 85% der Fälle.

Weil die Konzentration des Antikörpers mit der Aktivität korreliert, eignen sich Titer-Bestimmungen zur Kontrolle der Therapie. Allerdings lässt sich ein Lupus erythematoses disseminatus nicht ausschließen, wenn keine dsDNS-Antikörper nachweisbar sind.

Neben Autoantikörpern gegen dsDNS sollten bei Verdacht auf einen SLE auch Antikörper gegen Nukleosomen, Sm, SS-A (Ro), Ribosomale P-Proteine, Cardiolipin und Beta-2-Glykoprotein I untersucht werden, einer oder mehrere dieser Antikörper werden bei über 90% der Fälle mit aktivem SLE gefunden.

### Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran

---

**Definition:** Die epidermale Basalmembran („dermo-epidermale Junctionszone“) enthält mehrere potentielle Ziele für Autoimmunreaktionen, die sich in Form unterschiedlicher bullöser Autoimmun-Dermatosen manifestieren können. Die wichtigsten bisher identifizierten Zielantigene sind das Transmembran-Protein BP180 (Kollagen Typ XVII) und das intrazelluläre Protein BP230.

**Interpretation und Wertigkeit:** Differentialdiagnostisch sind die Pemphigoid-Erkrankungen vor allem zu unterscheiden vom Pemphigus vulgaris, der durch Autoantikörper gegen Desmosomen hervorgerufen wird.

Auszuschließen ist auch eine Dermatitis herpetiformis Duhring (Autoantikörper gegen epidermale und Gewebs-Transglutaminase sowie Z-AGFA: Zöliakie-assoziierte Anti-Gliadin-Fragmente-Antikörper).

### Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren

---

**Definition:** Autoantikörper gegen transmembrane Rezeptoren, die in prä- und postsynaptischen Membranen des gesamten ZNS (insbesondere Hippocampus, Thalamus, Cerebellum) vorliegen. GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren sind Heterotetramere, bestehend aus jeweils zwei GABA<sub>B1</sub>- und GABA<sub>B2</sub>-Untereinheiten. Die immunrelevanten Epitope sind primär in der GABA<sub>B1</sub>-Untereinheit lokalisiert.

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren finden sich in Serum oder Liquor von Patienten mit einer speziellen Form autoimmuner limbischer Enzephalitis, welche in 50-80% der Fälle mit dem Auftreten eines Tumors, meist kleinzelliges Bronchialkarzinom, einhergeht ( fakultativ paraneoplastisch). Ein Teil der Patienten weist weitere Autoantikörper (z. B. gegen TPO, GAD65, SOX1, VGCC) auf. Nach Anti-Hu-Antikörpern stellen Anti-GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Antikörper die zweithäufigste Immunreaktivität bei limbischer Enzephalitis mit kleinzelligem Bronchuskarzinom dar.

### Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase (Endomysium)

---

**Definition:** Antikörper gegen die Gewebstransglutaminase treten (meistens zusammen mit Gliadin-Antikörpern) bei der Glutensensitiven Enteropathie (GSE; Kleinkinder: Zöliakie, Erwachsene: einheimische Sprue) auf. Sie sind auch mit der Dermatitis herpetiformis Duhring assoziiert, die oftmals mit einer Gluten-sensitiven Enteropathie einhergeht.

**Interpretation und Wertigkeit:** Chronische Diarrhoe, Gedeihstörungen, retardierte Entwicklung. Chronische Dermatitis.

Siehe Antikörper gegen desamidiertes Gliadin.

### **Autoantikörper gegen glatte Muskeln (ASMA)**

---

**Definition:** Antikörper gegen verschiedene Antigene der glatten Muskeln. Das wichtigste Zielantigen der ASMA ist das Protein Actin.

**Interpretation und Wertigkeit:** Hohe Konzentrationen der Antikörper gegen glatte Muskeln sind mit der Autoimmunhepatitis (AIH) assoziiert, die Prävalenz beträgt 70%. Die IgG- und IgM-Titer können mit der Aktivität der Erkrankung korrelieren. Niedrige ASMA-Titer findet man auch bei Patienten mit Primär-biliärer Leberzirrhose (50%), alkoholisch bedingter Leberzirrhose, Gallengangsverschluss und bei fünf von 100 gesunden Personen.

### **Autoantikörper gegen Gliadin, desamidiert**

---

**Definition:** Antikörper gegen desamidiertes Gliadin sind eng mit der Glutensensitiven Enteropathie und der Dermatitis herpetiformis Duhring (DHD) assoziiert. Sie werden in der Regel parallel zu den Autoantikörpern gegen Gewebstransglutaminase untersucht. Gliadin ist Bestandteil des Kleberproteins (Gluten) mehrerer Getreidesorten (Weizen, Roggen, Gerste). Die Bezeichnung Gliadin umfasst 50 verschiedene Proteine, von denen für die Auslösung einer Gluten-sensitiven Enteropathie das Alpha-Gliadin die entscheidende Bedeutung hat.

**Interpretation und Wertigkeit:** Während Antikörper der Klasse IgA gegen Gliadin und Transglutaminase bei Gesunden und Patienten mit anderen Darmkrankheiten praktisch nicht vorkommen, beträgt ihre Prävalenz sowohl bei der nicht behandelten Glutensensitiven Enteropathie, wie auch bei der DHD zusammengenommen nahezu 100%. Meist treten beide Antikörper gleichzeitig auf, doch sind sie nicht identisch und auch nicht vollständig miteinander korreliert.

Abgesehen von der Rolle der Antikörper gegen Gliadin bei der Primärdiagnose einer Glutensensitiven Enteropathie eignet sich ihr Nachweis zur Verlaufskontrolle und zur Überwachung einer Gluten-freien Diät oder eines Glutenbelastungstests.

Der Nachweis von Antikörpern gegen Gliadin und gegen Gewebstransglutaminase sichert die klinische Diagnose ab, wird aber auch bei Verwandten von Zöliakie-Patienten durchgeführt, um eine Disposition für die Glutensensitive Enteropathie aufzudecken.

Zeigen sich bei Verdacht auf eine Glutensensitive Enteropathie keine IgA-Antikörper gegen Gliadin oder Endomysium im Serum, sollte an die Möglichkeit eines IgA-Mangels gedacht und das Gesamt-IgA mitbestimmt werden.

### **Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei, AGNA (SOX1)**

---

**Definition:** Autoantikörper gegen das Tumorantigen SOX1.

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei sind mit folgenden Erkrankungen assoziiert: Lambert-Eaton-Myasthenisches Syndrom (LEMS), Kleinhirndegeneration und sensible Neuropathie. Sie können den ersten Hinweis auf ein zugrunde liegendes kleinzelliges Bronchialkarzinom geben.

### **Autoantikörper gegen Glomeruläre Basalmembran (GBM)**

---

**Definition:** Zielantigen der Goodpasture-Antikörper sind alpha-3-Ketten des Typ-IV-Kollagens in der Basalmembran der Nierenglomeruli.

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran der Niere sind mit dem Goodpasture-Syndrom (pulmonales Syndrom) assoziiert.

Klinisch ist die Kombination aus rapid-progressiver Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis und Lungenhämorrhagie kennzeichnend, wobei als erstes Zeichen häufig Lungenblutungen auftreten. Der klinische Verlauf des Goodpasture-Syndroms korreliert mit der Konzentration

der Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran. Hohe Titer weisen auf eine ungünstige Entwicklung hin. Bei negativem Befund und weiter bestehendem Verdacht auf eine Anti-GBM-Glomerulonephritis ist eine Nierenbiopsie angezeigt.

### **Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD)**

---

**Definition:** Das Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD) katalysiert die Synthese des Neurotransmitters Gamma-Amino-Buttersäure (GABA). Der Nachweis der Autoantikörper gegen das 65-kDa-Protein der Glutamat-Decarboxylase ist Bestandteil der Diagnostik des Insulin-abhängigen Diabetes mellitus. Eine weitere starke Assoziation besteht zum seltenen Stiff-Man-Syndrom.

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen GAD werden bei 70-90% der neu diagnostizierten Typ-1-Diabetiker gefunden.

GAD-AK bei Nichtdiabetikern haben einen hohen prädiktiven Wert bezüglich des individuellen Risikos, an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken: Meistens sind die Antikörper schon vor der Manifestation der Erkrankung positiv und gelten als Marker der sogenannten prädiabetischen Phase. Um ein mögliches Diabetesrisiko im individuellen Fall gut abschätzen zu können, sollte eine Kombination aller Diabetes-mellitus-relevanten Autoantikörper (GADA, IA-2A, IAA, ICA) getestet werden.

### **Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren, Typ AMPA (GluR1, GluR2, GluR3)**

---

**Definition:** Autoantikörper gegen  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure (AMPA)-Rezeptoren. Siehe auch: Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene.

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen AMPA-Rezeptoren finden sich bei einer Untergruppe von Patienten mit einer autoimmunvermittelten limbischen Enzephalitis. Bei 70% der Patienten mit Antikörpern gegen AMPA-Rezeptoren liegt zusätzlich ein Bronchialkarzinom, Mammakarzinom oder malignes Thymom vor paraneoplastisches Syndrom.

### **Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren, Typ NMDA**

---

**Definition:** Autoantikörper gegen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren.

**Interpretation und Wertigkeit:** Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist eine Autoimmunerkrankung, die in einigen Fällen mit einem Teratom der Ovarien (selten: der Testes) assoziiert ist.

### **Autoantikörper gegen Granulocyten-Cytoplasma (cANCA, pANCA)**

---

**Definition:** Autoantikörper gegen Cytoplasmabestandteile der neutrophilen Granulocyten. Entsprechend dem mikroskopischen Bild, das sich im indirekten Immunfluoreszenztest ergibt, unterscheidet man zwei Typen: cANCA (cytoplasmatischer Typ) und pANCA (perinukleärer Typ). Hauptzielantigen der cANCA ist die Proteinase 3, daneben reagieren Antikörper gegen BPI (Bactericidal Permeability Increasing Protein) und manchmal auch gegen Myeloperoxidase (MPO) mit diesem Bild.

Das pANCA-Muster zeigt Antikörper gegen MPO, Elastase, Kathepsin G, Laktoferrin, Lysozym,  $\beta$ -Glucuronidase, Azurocidin, LAMP-2, alpha-Enolase und Defensin.

**Interpretation und Wertigkeit:** Die cANCA weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Wegener'sche Granulomatose auf (Prävalenz 80%), die Titerhöhe korreliert mit der Krankheitsaktivität.

pANCA, die durch Antikörper gegen Myeloperoxidase induziert werden, sind hauptsächlich

mit mikroskopischer Polyangiitis (Prävalenz ca. 60%) und pauci-immuner nekrotisierender Glomerulonephritis (Prävalenz 65-90%) assoziiert. Daneben treten Autoantikörper gegen Myeloperoxidase bei klassischer Polyarteriitis nodosa und Churg-Strauss-Syndrom auf. Sehr selten kommen MPO-ANCA bei Lupus erythematoses disseminatus und rheumatoider Arthritis vor.

Eine wichtige Rolle spielt der Nachweis der pANCA (IgA und IgG, Antigen formalinsensibel), bei der serologischen Diagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa (67%) und Morbus Crohn (7%).

### **Autoantikörper gegen Heparin/PF4 (Plättchenfaktor 4)**

---

**Definition:** Autoantikörper gegen Heparin/Plättchenfaktor 4 sind gegen multimolekulare Heparin/PF4-Komplexe auf der Oberfläche von Thrombozyten (Blutplättchen) gerichtet.

**Interpretation und Wertigkeit:** Heparin-induzierte Thrombozytopenie vom Typ II (HIT Typ II). Die Heparin-Exposition führt nur bei einer Subpopulation von 0,3 – 3% der behandelten Patienten zur Bildung von Heparin/PF4-Antikörpern.

Eine Thrombozytopenie oder ein relativer Abfall der Thrombozyten von mehr als 50% nach ca. 5 Tagen Heparintherapie ist verdächtig auf HIT Typ II und sollte mittels eines funktionellen Tests oder eines Heparin/PF4-Antikörpernachweises weiter abgeklärt werden. Bei Erstexposition als auch Re-Exposition mit Heparin dauert es 5 bis 20 Tage bis Antikörper messbar werden.

Ein positiver Antikörpernachweis belegt aber noch nicht das Vorliegen einer klinisch relevanten HIT Typ II. Es muss gleichzeitig eine Thrombozytopenie nach 5 Tagen Heparinabgabe und/oder eine der anderen klinischen Manifestationen vorliegen. Ein negativer Antikörpertest schließt aber eine HIT Typ II nahezu aus. Eine Thrombophilie, aber auch paradoxerweise Blutungsneigung existiert solange Heparin/PF4-Antikörperkomplexe im Patientenplasma vorhanden sind. Nach Absetzen des Heparins können Autoantikörper noch etwa 2 – 3 Monate im Blut des Patienten zirkulieren.

### **Autoantikörper gegen Hu**

---

**Definition:** Autoantikörper gegen Hu-Proteine neuronaler Zellkerne bei paraneoplastischer Enzephalitis. Bezeichnung abgeleitet vom Indexpatienten mit dem Namen Hull.

**Interpretation und Wertigkeit:** Hu-Antikörper können den ersten Hinweis auf einen zugrundeliegenden Tumor geben (siehe Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene). Die häufigsten mit Hu-Antikörpern assoziierten Tumore sind: Kleinzelliges Bronchuskarzinom (SCLC), Neuroblastom, Prostatakarzinom.

### **Autoantikörper gegen IA-2 (Tyrosinphosphatase)**

---

**Definition:** IA-2 ist eine enzymatisch inaktive Protein-Tyrosin-Phosphatase, die in den Beta-Zellen der Langerhans-Inseln und neuroendokrinen Geweben exprimiert wird und an der Regulation der Insulinsekretion beteiligt ist. Der Nachweis der Autoantikörper gegen IA-2 dient der Diagnostik des Insulin-abhängigen Diabetes mellitus (IDDM).

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen IA-2 werden bei 50-80% der neu diagnostizierten Typ-1-Diabetiker gefunden. Bei Nichtdiabetikern haben sie einen hohen prädiktiven Wert bezüglich des individuellen Risikos, an einem Typ-1-Diabetes zu erkranken: Um ein mögliches Diabetesrisiko im individuellen Fall gut abschätzen zu können, sollte eine Kombination aller Diabetes-mellitus-relevanten Autoantikörper (gegen GAD, IA-2, Zink-Transporter 8, Insulin und Pankreas-Inseln) getestet werden.

### Autoantikörper gegen IgA

---

**Definition:** Autoantikörper gegen IgA richten sich gegen Immunglobuline der Klasse IgA, sie können prinzipiell allen Immunglobulinklassen angehören, auch der Klasse IgA selbst. Es handelt sich allerdings in den meisten Fällen nicht um Autoantikörper im eigentlichen Sinne, sondern um Alloantikörper, da zumindest bei absolutem IgA-Mangel dieses Immunglobulin nicht zum Autoantigenrepertoire gehört.

**Interpretation und Wertigkeit:** Abklärung einer Transfusionsreaktion, Vorbereitung einer Transfusion. Autoantikörper gegen IgA werden bei 20% der Patienten mit relativem IgA-Mangel (Werte unter 5 mg/dL) gefunden, liegt gleichzeitig ein systemischer Lupus erythematodes vor, beträgt die Prävalenz nahezu 100%.

Bei Kaukasiern wird für den selektiven IgA-Mangel eine Prävalenz von 1:500 bis 1:100 angegeben. Die oft damit assoziierten Autoantikörper gegen IgA haben für die betroffenen Personen normalerweise keine negativen Folgen, abgesehen von der Möglichkeit schwerer Transfusionsreaktionen.

Ist eine Transfusion bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern erforderlich, müssen in jedem Fall gewaschene Erythrocyten-Konzentrate verabreicht werden.

### Autoantikörper gegen Insulin

---

**Definition:** Das Proteohormon Insulin wird in den Beta-Zellen der Pankreasinseln aus Proinsulin gebildet und bei physiologischem Bedarf an das Blut abgegeben. Es hat ein Molekulargewicht um 5,8 kDa und besteht aus zwei durch zwei Disulfidbrücken verknüpften Peptidketten. Insulin ist das wichtigste Hormon der Blutzuckerregulation. Es senkt den Blutglucosespiegel und hat Einfluss auf andere Stoffwechselreaktionen, zum Beispiel den Fettstoffwechsel.

Eine von vielen Ursachen des Insulinmangels ist die gegen Pankreasinseln und deren Bestandteile gerichtete Autoimmunität. Liegen Autoantikörper gegen Insulin vor, ergibt sich ein erhöhter Insulinbedarf.

**Interpretation und Wertigkeit:** Kinder im Alter von weniger als fünf Jahren mit Diabetes mellitus weisen Autoantikörper gegen Insulin in über 90% aller untersuchten Fälle auf, während die Prävalenz bei Diabetikern von über zwölf Jahren nur noch bei etwa 40% liegt, bei Erwachsenen noch niedriger.

Eine hohe Konzentration der Antikörper ist mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert.

Von den Autoantikörpern gegen Insulin sind die seltenen, aber wichtigen Autoantikörper gegen Insulin-Rezeptoren abzugrenzen. Sie können sowohl mit einer Hyperglycaemie einhergehen (Typ-B-Insulinresistenz), als auch mit Zuständen der Hypoglycaemie (hier wirken die Antikörper möglicherweise agonistisch; bei solchen Patienten findet man häufig neben einem Diabetes mellitus: SLE, Fettleibigkeit, Überfunktion der Ovarien oder Akanthosis nigricans).

### Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen

---

**Definition:** Autoantikörper gegen die intestinalen Becherzellen. Die Becherzellen von Duodenum bis Rektum zeigen gleiche Reaktivität, es besteht keine Antigengemeinschaft mit den übrigen Becherzellen des Organismus, etwa der Magenschleimhaut.

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen sind pathognomonisch für Colitis ulcerosa. Sie besitzen eine diagnostische Sensitivität von 28% und eine diagnostische Spezifität von 100% für diese Erkrankung. Durch eine zusätzliche Untersuchung der antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper vom perinukleären Typ (pANCA) können 83% der Patienten mit Colitis ulcerosa erfasst werden.

### Autoantikörper gegen Intrinsic-Faktor

---

**Definition:** Der Intrinsic-Faktor ist ein Sekretionsprodukt der Parietalzellen des Magens und für die Resorption des Vitamins B12 im Ileum erforderlich. Antikörper gegen den Intrinsic-Faktor sind mit der Perniziösen Anämie assoziiert.

**Interpretation und Wertigkeit:** Bei einigen Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis (Fundustyp) ohne klinische Hinweise auf eine gleichzeitig vorliegende Perniziöse Anämie können bereits Autoantikörper gegen Intrinsic-Faktor vorliegen. Diese Patienten entwickeln mit großer Wahrscheinlichkeit später doch eine Perniziöse Anämie.

### Autoantikörper gegen Kaliumkanäle (VGKC)

---

**Definition:** Autoantikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (VGKC) wurden zuerst durch ihre Reaktivität in einem Radioimmuntest definiert. Von ihnen richten sich 3% gegen die  $K_v1.1$ -,  $K_v1.2$ - und  $K_v1.6$ -Untereinheiten der Kaliumkanäle, 80% gegen die VGKC-assoziierten Proteine LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated protein 1), CASPR2 (contactin-associated protein 2) und (seltener) TAG1 (transient axonal glycoprotein 1/contactin-2).

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen LGI1 sind zu  $\geq 90\%$  mit einer speziellen Form autoimmuner limbischer Enzephalitis assoziiert. Anti-CASPR2-Autoantikörper finden sich überwiegend (53%) bei Patienten mit Neuromyotonie oder Morvan-Syndrom und bei Enzephalitis, treten aber auch im Zusammenhang mit limbischer Enzephalitis (37%) oder isolierter Epilepsie (10%) auf.

### Autoantikörper gegen Lebercytosol-Antigen-1 (LC-1)

---

**Definition:** Das spezifische Zielantigen der Antikörper gegen LC-1 ist ein leberspezifisches Enzym mit einem Molekulargewicht von 62kDa.

**Interpretation und Wertigkeit:** Die serologische Bestimmung der Autoantikörper gegen LC-1 ermöglicht bei einigen Patienten mit AIH eine präzise Abgrenzung zur Virushepatitis. Die parallele Bestimmung der übrigen AIH-assoziierten Autoantikörper ist zu empfehlen, wie z. B. ANA, pANCA, ASMA oder Antikörper gegen LKM und SLA/LP.

### Autoantikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen (LKM)

---

**Definition:** LKM-1 ist in den Mikrosomen der Leber und der Niere lokalisiert. Durch Sequenzierung und Klonierung wurde das Antigen als Cytochrom P450 IID6 identifiziert.

**Interpretation und Wertigkeit:** Da Autoantikörper gegen LKM-1 weder mit Antikörpern gegen SLA/LP assoziiert sind, noch zusammen mit den übrigen AIH-relevanten Antikörpern vorkommen, lässt sich durch ihren Nachweis die serologische Trefferquote in der AIH-Diagnostik erhöhen, insbesondere bei Kindern.

### Autoantikörper gegen Mitochondrien (AMA)

---

**Definition:** Autoantikörper gegen Bestandteile der Mitochondrien.

**Interpretation und Wertigkeit:** Von besonderer Bedeutung sind Antikörper gegen Mitochondrien für die Diagnose der Primär-biliären Leberzirrhose (PBC). In Seren von PBC-Patienten wurden vier verschiedene AMA-Typen nachgewiesen: Antikörper gegen die Antigene M2, M4, M8 und M9.

Antikörper gegen	Assoziiertes Krankheitsbild	Prävalenz
M1	Lues (Hinweis auf Aktivität) Systemischer Lupus erythematodes Progressive Systemsklerose, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom, Rheumatoide Arthritis	100% 50% 5-15%
M2	Primär-biliäre Leberzirrhose (hohe Titer) Andere chronische Lebererkrankungen Progressive Systemsklerose	bis zu 96% 30% 7-25%
M3	Pseudolupus-Syndrom	100%
M4	Primär-biliäre Leberzirrhose	bis zu 55%
M5	Unbestimmte Kollagenosen	selten
M6	Hepatitis (Iproniazid-induziert)	100%
M7	akute Myokarditis Cardiomyopathien	60% 30%
M8	Primär-biliäre Leberzirrhose	bis zu 55%
M9	Primär-biliäre Leberzirrhose Andere Hepatitis-Formen	37-82% 3-10%

Bei einem negativen M2-Befund und weiter bestehendem Verdacht auf eine PBC empfiehlt sich die zusätzliche Bestimmung der Antikörper gegen Kerngranula (Nuclear Dots, Sp100) und Kernmembran, denen ebenfalls eine Bedeutung zuerkannt wird.

### Autoantikörper gegen MuSK

**Definition:** MuSK ist ein transmembranöses, mit dem Acetylcholinrezeptor assoziiertes Protein der neuromuskulären Verbindung (motorische Endplatte).

**Interpretation und Wertigkeit:** Myasthenia gravis (okuläre und generalisierte Form), insbesondere wenn keine Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren nachweisbar sind.

### Autoantikörper gegen Myeloperoxidase (MPO)

**Definition:** Autoantikörper gegen die Peroxidase der Granulocyten und Monocyten (Myeloperoxidase)

**Interpretation und Wertigkeit:** pANCA, die durch Antikörper gegen Myeloperoxidase induziert werden, sind hauptsächlich mit mikroskopischer Polyangiitis (Prävalenz ca. 60%) und pauci-immuner nekrotisierender Glomerulonephritis (Prävalenz 65-90%) assoziiert. Daneben treten Autoantikörper gegen Myeloperoxidase bei klassischer Polyarteriitis nodosa und Churg-Strauss-Syndrom auf.

### Autoantikörper gegen Nukleoli

**Definition:** Antinukleoläre Antikörper sind eine Untergruppe der antinukleären Antikörper (ANA), erstere sind gegen Antigene der Nukleoli gerichtet. Antigene des Nukleolus: U3-(n)RNP/Fibrillarin, RNS-Polymerase I, PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNS, Nukleolus-Organisator

**Interpretation und Wertigkeit:** Antinukleoläre Antikörper im Serum von Patienten sind ein charakteristischer Befund bei der Progressiven Systemsklerose (diffuse Form).

**Antikörperprävalenz bei Progressiver Systemisklerose (diffuse Form):**

Antigen	Prävalenz
Fibrillarin	5-10%
PM-Scl	50-70% (einschließlich Overlap-Syndrom)
Scl-70 (Zellkernantigen, nicht beschränkt auf die Nukleoli)	25-75%
RNS-Polymerase I	4%
7-2-RNP (To)	selten
NOR-90 (Nukleolus-Organisatorregion)	selten

**Autoantikörper gegen Nukleosomen**

**Definition:** Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist gekennzeichnet durch das Auftreten verschiedener antinukleärer Antikörper (ANA): Autoantikörper gegen Doppelstrang DNS (dsDNS), Sm und Ribosomales P-Protein sind z. B. spezifische und sensitive Marker für SLE. Darüber hinaus können bei SLE Autoantikörper gegen Nukleosomen mit einer Prävalenz von 40-70% nachgewiesen werden, je nach Krankheitsaktivität.

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen Nukleosomen treten unabhängig von Anti-dsDNS-Antikörpern auf: 18% der SLE-Seren reagieren ausschließlich mit Nukleosomen und nicht mit dsDNS. Durch die zusätzliche Bestimmung der Anti-Nukleosomen-Antikörper kann daher die serologische Trefferquote in der SLE-Diagnostik deutlich gesteigert werden.

**Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene**

**Definition:** Onkoneuronale Antigene sind sowohl in verschiedenen Tumoren, als auch in normalen Zellen des Zentralen Nervensystems zu finden. Die entsprechenden Autoantikörper stehen in Zusammenhang mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen – Komplikationen von Tumorerkrankungen, die nicht durch den Tumor oder seine Metastasen ausgelöst werden.

**Interpretation und Wertigkeit:** Zwei Drittel der Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen weisen Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene im Serum oder im Liquor auf. Die Autoantikörper sind oft das erste Zeichen des zugrundeliegenden Tumors. Sie beweisen nicht nur die paraneoplastische Ätiologie, sondern erleichtern auch aufgrund der Assoziation mit bestimmten Tumortypen die Tumorsuche.

Anti-	Alternative Bezeichnung	Antigen	Funktion	Neurologisches Syndrom	Häufigste Tumore
<b>Gut charakterisierte paraneoplastische Antikörper gegen intrazelluläre Antigene (Tumorassoziation &gt;95%)</b>					
Hu	ANNA-1	Hu-Proteine	RNA-Bindung	Enzephalomyelitis, Neuropathie	SCLC, Neuroblastom
Ri	ANNA-2	NOVA	RNA-Bindung	Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie	Mamma-Ca, SCLC
Yo	PCA-1	cdr2, cdr62	DNA-Bindung	PKD	Ovarial-, Mamma-, Uterus-Ca
Amphiphysin		Amphiphysin	Vesikel-Endozytose	Stiff-Person-Syndrom	Mamma-Ca, SCLC
CV-2	CRMP5	CRMP5	Neuronale Entwicklung	Enzephalitis	SCLC, Thymom
Ma1	PNMA1	Ma-Protein (37kDa)	Unbekannt	Rhombenzephalitis, PLE	Mamma-Ca, weitere
Ta/Ma2	PNMA2	Ma-Protein (40 kDa)	Unbekannt	Rhombenzephalitis, PLE	Hoden-Ca
Recoverin		Recoverin	Photorezeptor-Protein	Retinopathie	Lungen-Ca

<b>Teilcharakterisierte paraneoplastische Antikörper (prädiktiver Wert bezüglich Paraneoplasie unklar)</b>					
PP	ANNA-3	170 kDa	Unbekannt	Neuropathie, PKD, PLE	SCLC
PCA-2		280 kDa	Unbekannt	Enzephalitis, LEMS, Neurophathie	SCLC
Tr	PCA-Tr	Unbekannt	Unbekannt	PKD	M. Hodgkin
Zic-4		Zic-Proteine	DNA-Bindung	PKD	SCLC
Titin		Titin	Muskelfilament	Myasthenia gravis	Thymom
Gliazell-Nuclei	AGNA	SOX-1	Transkriptionsfaktor	LEMS, PKD, Neuropathie	SCLC, onchialkarzinoid
Ganglionäre AChR		Ganglionäre (α3) AChR	Neurotransmitter-Rezeptor	Autonome Neuropathie	SCLC, Lymphom, Blasen-, Mamma-, Prostata-, Rektum-Ca, weitere
GAD		GAD65	Neurotransmitter-Synthese	Stiff-Person-Syndrom, limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration	SCLC, Thymom, Nierenzell-, Pankreas-Ca, weitere

**Fakultativ paraneoplastische Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene  
(mit oder ohne Tumor auftretende Antikörper)**

Glutamat-Rezeptoren, Typ AMPA	AMPA-Rezeptoren	GluR1- und GluR2-Rezeptor-Untereinheit	Neurotransmitter-Rezeptor	Limbische Enzephalitis, atypische Psychose	SCLC, non-SCLC, Mamma-Ca, Thymom
Glutamat-Rezeptoren, Typ NMDA	NMDA-Rezeptoren	extrazelluläre Domäne der NR1-U Rezeptor-Untereinheit	Neurotransmitter-Rezeptor	Anti-Glutamat-Rezeptor-(Typ NMDA)-Enzephalitis	Teratome (Ovarien, Testes), weitere
Metabotrope Glutamat-Rezeptoren 1	mGluR1	Extrazelluläre Domäne von mGluR1	Neurotransmitter-Rezeptor	Kleinhirndegeneration	M. Hodgkin
Metabotrope Glutamat-Rezeptoren 5	mGluR5	Extrazelluläre Domäne von mGluR5	Neurotransmitter-Rezeptor	Ophelia-Syndrom	M. Hodgkin
GABA <sub>B</sub> -Rezeptoren		Extrazelluläre Domäne der GABA <sub>B1</sub> -Rezeptor-Untereinheit	Neurotransmitter-Rezeptor	Limbische Enzephalitis	SCLC, Thymuskarzinoid
LGI1		VGKC-assoziiertes Protein (leucin-rich glioma-inactivated 1 protein)	Bestandteil transsynaptischer Komplexe	Limbische Enzephalitis	Schilddrüsen-Ca, Thymom, SCLC, Nierenzell-Ca, Ovarialteratom
CASPR2		VGKC-assoziiertes Protein (contactin-associated protein-2)	Bestandteil von Adhäsionskomplexen	Neuromyotonie, Morvan-Syndrom, limbische Enzephalitis	Thymom
Glycin-Rezeptor	GlyR	α1-Untereinheit des Rezeptors	Neurotransmitter-Rezeptor	Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus	Thymom (selten)
VGCC			Spannungabhängiger Calciumkanal	LEMS	SCLC
AChR		Nicotinerge AChR	Neurotransmitter-Rezeptor	Myasthenia gravis	Thymom

Antikörper gegen antigliale Antigene (sehr selten mit Tumoren auftretend)					
AQP-4	NMO-IgG	Aquaporin-4-Protein	ZNS-Wasserkanal	Neuromyelitis optica, longitudinale extensive transverse Myelitis, rezidivierende Optikusneuritis	Mamma-, Lungen-Ca, Thymom, weitere

Tabelle: Klinisch relevante Antikörper als Marker einer paraneoplastischen Ätiologie (zum Teil nach Blaes et al. 2012).

### Autoantikörper gegen Pankreas-Inseln

**Definition:** Autoantikörper gegen Antigene der Pankreas-Inseln. Drei relevante Zielantigene wurden bisher identifiziert: die Enzyme Glutamat-Decarboxylase (GAD), Tyrosin-Phosphatase (Insulinom-assoziiertes Antigen-2, IA-2) und der Zinktransporter ZnT8.

**Interpretation und Wertigkeit:** Die Bestimmung der Autoantikörper gegen Antigene der Pankreas-Inseln dient einerseits dazu, die Diagnose Typ-1-Diabetes mellitus abzusichern und andererseits präklinische Autoimmunreaktionen bei Risikopersonen aufzudecken: In 90% der Fälle lassen sich bereits vor dem Zeitpunkt der klinischen Manifestation ein oder mehrere Diabetes-mellitus-assoziierte Autoantikörper im Serum feststellen.

### Autoantikörper gegen Parietalzellen (PCA)

**Definition:** Autoantikörper gegen die Parietalzellen (Belegzellen) des Magens. Diese Zellen produzieren Salzsäure und Intrinsic-Faktor, der zur Resorption von Vitamin B12 benötigt wird. Als ein Zielantigen der Autoantikörper gegen Parietalzellen ist das Enzym  $H^+/K^+$ -ATPase identifiziert worden, das an der Salzsäure-Produktion maßgeblich beteiligt ist.

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen Parietalzellen können bei Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis, Perniziöser Anämie und Funikulärer Myelose, aber auch bei Patienten mit Autoimmun-Endokrinopathien nachgewiesen werden. Sie gehören vornehmlich den Immunglobulinklassen IgA und IgG an.

Bei allen Patienten mit Belegzell-Antikörpern konnte endoskopisch eine chronisch-atrophische Gastritis aufgedeckt werden, die Prävalenz beträgt nahezu 100%, solange die Magenschleimhaut noch nicht vollständig atrophisch ist.

Während die diagnostische Sensitivität für die Perniziöse Anämie mit 80% bis 90% sehr hoch ist, ist die Spezifität für chronisch-atrophische Gastritis, Perniziöse Anämie und Funikuläre Myelose durch die Vielzahl der weiteren mit Belegzell-Antikörpern assoziierten Krankheitsbilder (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Diabetes mellitus Typ 1, Autoimmunadrenalitis, idiopathischer primärer Hypoparathyroidismus) und die hohe Prävalenz bei gesunden Blutspendern (5% bis 10%, zunehmend mit dem Alter) eingeschränkt. Die Prävalenz der Parietalzell-Antikörper nimmt im Verlauf der chronisch-atrophischen Gastritis ab.

### Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren (PLA<sub>2</sub>R)

**Definition:** Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren vom M-Typ sind spezifische Marker für die primäre membranöse Glomerulonephritis (MGN, Synonym: idiopathische membranöse Nephropathie, IMN).

**Interpretation und Wertigkeit:** Die Diagnose der MGN erfolgte bisher durch histologische sowie elektronenmikroskopische Untersuchung von Nierenbiopsien. Kennzeichnend ist hierbei die Ablagerung von Immunkomplexen auf der Außenseite der glomerulären Basalmembran.

Seit kurzem lässt sich die Erkrankung durch den serologischen Nachweis zirkulierender Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren erkennen. Sie gehören vorwiegend der Immunglobulinklasse IgG an, sind hochspezifisch und können im Serum von über 70% der Patienten mit MGN nachgewiesen werden. Bei Gesunden und Patienten mit Lupus oder IgA-Nephritis finden sich diese Autoantikörper hingegen nicht.

### **Autoantikörper gegen Phospholipide (Anti-β2-GPI, ACA, LA)**

**Definition:** Autoantikörper gegen Phospholipide richten sich gegen Komplexe aus Phospholipiden und Plasmaproteinen.

**Interpretation und Wertigkeit:** Die klinischen Komplikationen, die mit dem Vorkommen von Antikörpern gegen Phospholipide assoziiert sind, hat man unter dem Begriff Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) zusammengefasst.

Das Anti-Phospholipid-Syndrom wird in drei verschiedene Subtypen unterteilt.

- Primäres APS: Isoliertes Auftreten, keine weitere erkennbare Autoimmunkrankheit.
- Sekundäres APS: Kombination mit weiteren Autoimmunerkrankungen, meist bei SLE-Patienten, seltener bei Patienten mit Sklerodermie oder Sjögren-Syndrom.
- Katastrophales APS: Sehr seltene Komplikation, die zu gleichen Anteilen bei primärem und sekundärem APS vorkommt. Diese Manifestation ist mit einer hohen Mortalitätsrate von über 50% assoziiert und sollte bei allen Patienten mit multiplem Organversagen unbekanntem Ursprungs berücksichtigt werden.

Antikörper gegen Cardiolipin (ACA) treten mit hoher Prävalenz (60-90%) bei Patienten auf, die an Symptomen des Anti-Phospholipid-Syndroms leiden. Ihr Nachweis (persistierend über 12 Wochen) ist ein serologisches Kriterium zur APS-Diagnose.

#### **Klinische APS Kriterien**

1. Gefäßverschlüsse:  $\geq 1$  klinisches Ereignis, einer arteriellen, venösen oder „Small-vessel-Thrombose“ (Bestätigung durch Angiographie, Dopplersonographie oder histologischen Befund)
2. Schwangerschaftskomplikationen:  $\geq 1$  Abort in oder nach der 10. SSW oder  $\geq 1$  Frühgeburt in oder vor der 34. SSW oder  $\geq 3$  Aborte (konsekutiv) vor der 10. SSW

#### **APS-Laborkriterien**

1. Anti-Cardiolipin-Antikörper (ACA) vom IgG- oder IgM-Subtyp in mittlerem oder hohem Titer ( $\geq 40$  GPL oder MPL) bei 2 oder mehr Bestimmungen in mindestens 12 wöchigem Abstand, gemessen mit einem Standard-ELISA
2. Lupusantikoagulans (LA) bei 2 oder mehr Bestimmungen innerhalb von mindestens 12 Wochen Abstand, gemessen in Übereinstimmung mit den Richtlinien der International Society on Thrombosis and Hemostasis in den folgenden Schritten:
  - Verlängerung eines phospholipidabhängigen Gerinnungstests als Screeningtest, z. B. PTT, KCT, dRVVT, Textarintest.
  - Keine Korrektur der verlängerten Gerinnungszeit durch Zusatz von normalem thrombozytenarmen Plasma
  - Verkürzung oder Korrektur der verlängerten Gerinnungszeit durch Zusatz von Phospholipiden
  - Ausschluss anderer Koagulopathien, z. B. F-VIII-Inhibitor oder Heparin
3. Anti-β<sub>2</sub>-Glykoprotein-1-Antikörper (Anti-β2-GPI) vom IgG- und/oder IgM-Typ bei  $\geq 2$  Messungen in mindestens 12 Wochen Abstand.

20-40% der Patienten mit SLE weisen Antikörper gegen Cardiolipin (ACA) auf, insbesondere wenn bereits typische APS-Symptome vorliegen. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Patienten mit SLE IgG-Antikörper gegen Cardiolipin mit einer Thrombozytopenie korrelieren und IgM-Antikörper mit hämolytischer Anämie.

Auch bei 5-15% der Patienten mit anderen systemischen Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom und andere) sind ACA im Serum nachzuweisen. Sie kommen allerdings auch bei Infektionen vor, wie beispielsweise Lues oder Virushepatitis, sowie bei 1-5% gesund erscheinender Personen. Bei Personen mit einer Thrombose in der Anamnese beträgt die Prävalenz 20-30%. Wie häufig ACA bei Infektionskrankheiten und Blutspendern gemessen werden, ist sehr stark vom eingesetzten Testsystem abhängig.

Persistierende hohe Titer von Anti-Cardiolipin-Antikörpern werden als Risikofaktor für Thrombosen und vaskuläre Komplikationen bei Herz- oder Hirninfarkten angesehen. Bei 64% der Frauen mit Antikörpern gegen Phospholipide sind habituelle Aborte, Tot- oder Frühgeburten, unabhängig davon, ob Symptome einer Autoimmunerkrankung vorliegen, zu erwarten. Dabei sind Patientinnen mit Lupus erythematoses disseminatus besonders von den genannten Schwangerschaftskomplikationen betroffen (bis zu 77% der Fälle).

Man sollte ACA-Spiegel bei Personen mit erhöhtem Thromboserisiko, bei Frauen mit einer Fehlgeburt in der Anamnese und bei Infarktpatienten überprüfen.

Siehe auch Autoantikörper gegen Phosphatidylserin und Prothrombin (aPS/aPT).

### Autoantikörper gegen PML (nuclear dots)

---

**Definition:** Das PML-Antigen ist Bestandteil der „Promyelocytic leukemia nuclear bodies“ (PML-NB, Kerngranula).

**Interpretation und Wertigkeit:** Die gemeinsame Bestimmung der Autoantikörper gegen PML, SP100, AMA-M2 und M2-3E erhöht die diagnostische Sensitivität für Primär-biliärer Leberzirrhose (PBC) auf 94% bei einer Spezifität von 99% und dient der Abgrenzung gegenüber anderen autoimmunen Lebererkrankungen.

### Autoantikörper gegen PM-Scl75, PM-Scl100

---

**Definition:** Die Hauptantigene des Komplexes haben Molekularmassen von 75kDa (PM/Scl-75) und 100kDa (PM/Scl-100). Siehe auch Autoantikörper gegen Zellkerne und Myositis-spezifische Autoantikörper.

**Interpretation und Wertigkeit:** PM-Scl-Antikörper werden bei 18% der Patienten mit Polymyositis/Systemsklerose-Überlappungs-Syndrom nachgewiesen. Hier sind die Autoantikörper in der Regel gegen beide Hauptantigene gerichtet: PM/Scl-75 und PM/Scl-100. Liegt ausschließlich eine Progressive Systemsklerose vor, zeigen Antikörper gegen PM/Scl-75 eine Prävalenz von 10% und gegen PM/Scl-100 eine Prävalenz von 7%. Bei Testsystemen, die ausschließlich Anti-PM/Scl-100 nachweisen, bleibt ein Anteil an Patienten mit Progressiver Systemsklerose unentdeckt.

### Autoantikörper gegen Proteinase 3 (PR3)

---

**Definition:** Autoantikörper gegen Proteinase 3. Sie ist in den Granula neutrophiler Granulozyten und in den Lysosomen der Monozyten lokalisiert. Siehe auch: Autoantikörper gegen Granulocytocytosplasma (c-ANCA; Antineutrophilen-Cytoplasma-Antikörper, cytoplasmatischer Typ)

**Interpretation und Wertigkeit:** ANCA-assoziierte Vaskulitis, Wegener'sche Granulomatose (WG). Autoantikörper gegen PR3 weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Wegener'sche Granulomatose auf (Prävalenz bis 93%). Anti-PR3 können auch bei Churg-Strauss-Syndrom (10%) und in seltenen Fällen bei Mikroskopischer Polyangiitis (MPA) und Polyarteriitis nodosa nachgewiesen werden.

### **Autoantikörper gegen Prothrombin (aPT) und Phosphatidylserin (aPS)**

---

**Definition:** Zur Gruppe der Anti-Phospholipid-Antikörper zählende, gegen körpereigenes Prothrombin gerichtete Autoantikörper.

**Interpretation und Wertigkeit:** Die gehäuft bei Patienten mit SLE auftretenden Anti-Prothrombin-Autoantikörper gelten neben Anti-β<sub>2</sub>-GPI-Autoantikörpern als Risikofaktoren für arterielle, nicht jedoch für venöse Thrombosen. Die Anti-Prothrombin-Autoantikörper sind heterogen. Ihre Bestimmung erfolgt im ELISA. Hierbei werden festphasengebundenes isoliertes Prothrombin (PT) oder ein Komplex aus Phosphatidylserin und Prothrombin (PS/PT) als Antigene eingesetzt.

### **Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur**

---

**Definition:** Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur reagieren mit verschiedenen Proteinen der Skelett- oder Herzmuskulatur.

**Interpretation und Wertigkeit:** Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur kommen bei Myasthenia-gravis-Patienten mit einer Prävalenz von 70% vor und können die Diagnose absichern. Allerdings haben nur hohe Antikörper-Titer ab 1:1.000 diagnostische Relevanz.

### **Autoantikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae***

---

**Definition:** Antikörper gegen *S. cerevisiae* ergänzen die serologische Diagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen; siehe auch: Autoantikörper gegen exokrines Pankreas (spezifisch für Morbus Crohn), gegen intestinale Becherzellen (pathognomonisch für Colitis ulcerosa) sowie gegen Granulocyten (pANCA).

**Interpretation und Wertigkeit:** Differentialdiagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Antikörper gegen *S. cerevisiae* haben bei Morbus Crohn eine Prävalenz von 67%, wenn man die Immunglobulinklassen IgA und IgG zusammenrechnet. Bestimmt man zusätzlich die Autoantikörper gegen Pankreas-Sekret (Prävalenz 39%), kann man 80% der Patienten mit Morbus Crohn rein serologisch identifizieren, da beide Antikörper nicht unmittelbar miteinander korreliert sind. Antikörper gegen *S. cerevisiae* kommen darüber hinaus auch bei 25% der Fälle mit Zöliakie vor.

### **Autoantikörper gegen Scl-70**

---

**Definition:** Scl-70-Antikörper sind gegen Epitope der DNS-Topoisomerase I gerichtet.

**Interpretation und Wertigkeit:** Scl-70-Antikörper wurden je nach Untersuchungsmethode und Aktivität der Erkrankung bei 25-75% der Patienten mit Progressiver Systemsklerose (diffuse Form) nachgewiesen.

### Autoantikörper gegen SLA (LP, lösliches Leberantigen)

---

**Definition:** Ein für die Diagnostik der Autoimmunhepatitis (AIH) relevanter Autoantikörper gegen ein unter anderem in Leber und Pankreas exprimiertes Antigen.

**Interpretation und Wertigkeit:** Anti-SLA/LP treten bei AIH allein oder zusammen mit weiteren Autoantikörpern auf. Ihre Prävalenz liegt allerdings nur zwischen 10% und 30%, der prädiktive Wert aber bei nahezu 100%: Im Wesentlichen bietet jedes positive Anti-SLA-Ergebnis den Beweis für eine Autoimmunhepatitis (sofern die entsprechenden klinischen Symptome vorliegen).

### Autoantikörper gegen Sm

---

**Definition:** Bei den korrespondierenden Antigenen handelt es sich um eine Gruppe kleiner Ribonukleoproteine (small nuclear ribonucleoproteins, snRNP), die aus niedermolekularer RNS mit hohem Uridingehalt (U-RNS) und verschiedenen Proteinen (Molekulargewichte 9-70kDa) besteht.

**Interpretation und Wertigkeit:** Antikörper gegen Sm besitzen eine hohe Spezifität für den systemischen Lupus erythematodes. Sie sind neben den Antikörpern gegen dsDNS, Nukleosomen und ribosomales P-Protein als pathognomonisch für diese Erkrankung einzustufen, kommen aber nur bei 20-40% der Patienten vor (Kaukasier 8%, Negroide 30%).

### Autoantikörper gegen Spermatozoen

---

**Definition:** Spermien inhibierende Auto- (beim Mann) bzw. Alloantikörper (bei der Frau).

**Interpretation und Wertigkeit:** Verdacht auf immunologisch bedingte Infertilität. Unerfüllter Kinderwunsch ist die häufigste Indikation zur Bestimmung der Antikörper gegen Spermatozoen bei Männern oder Frauen.

### Autoantikörper gegen SS-A (Ro)

---

**Definition:** Ro/SS-A-Antikörper sind gegen Epitope der Proteinkomponente des Ro/SS-A-Ribonukleoprotein-Komplexes gerichtet.

**Interpretation und Wertigkeit:** Ro/SS-A-Antikörper (60 kDa, Ro60) sind charakteristische serologische Marker des Sjögren-Syndroms, bei dem sie meist zusammen mit La/SS-B-Antikörpern auftreten, die Prävalenz beträgt 40-95%. Darüber hinaus kommen beide Antikörper in 20% bei Primär-biliärer Leberzirrhose vor. Vorwiegend ohne SS-B-Reaktivität lassen sich Antikörper gegen SS-A auch bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) (20-60%) nachweisen, und bei Lupus neonatorum (neonatales Lupus-Syndrom mit kongenitalem Herzblock, verursacht durch diaplazentar übertragenes Anti-SS-A; 100%).

### Autoantikörper gegen SS-B (La)

---

**Definition:** La/SS-B-Antikörper sind gegen ein Phosphoprotein mit einem Molekulargewicht von 48kDa gerichtet. Das Antigen ist vorwiegend im Zellkern lokalisiert.

**Interpretation und Wertigkeit:** La/SS-B-Antikörper sind zusammen mit Ro/SS-A-Antikörpern die charakteristischen serologischen Marker des Sjögren-Syndroms, die Prävalenz beträgt jeweils 40-95%. Darüber hinaus kommen beide Antikörper zu 20% bei Primär-biliärer Leberzirrhose vor.

La/SS-B-Antikörper treten nur sehr selten in Abwesenheit von Ro/SS-A-Antikörpern auf.

### **Autoantikörper gegen Thyreoglobulin (TG-AK)**

---

**Definition:** Thyreoglobulin (TG) ist ein Glykoprotein, das bei der Speicherung der Schilddrüsenhormone T3 (Triiodthyronin) und T4 (Thyroxin) eine wichtige Rolle spielt.

**Interpretation und Wertigkeit:** Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow. Bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom werden Antikörper gegen TG untersucht, weil sie die korrekte Bestimmung der TG-Konzentration im Serum beeinträchtigen können (Tumormarker), siehe Antikörper gegen Thyreoperoxidase.

Für die Diagnose eines Morbus Basedow gelten vor allem Autoantikörper gegen die Thyreoperoxidase (TPO) und gegen den Thyreoidea-stimulierendes-Hormon(TSH)-Rezeptor (TRAK) als diagnostisch relevante Parameter, Anti-TG-Antikörper treten hier nur bei 20-50% der Patienten auf. Dagegen beträgt ihre Prävalenz bei Hashimoto-Thyreoiditis 70%.

### **Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase (TPO-AK, mikrosomale AK)**

---

**Definition:** Antikörper richten sich gegen Schilddrüsen-Mikrosomen mit dem wichtigsten Zielantigen Thyreoperoxidase – das für die Jodanreicherung maßgebliche und nur von der Schilddrüse exprimierte Enzym.

**Interpretation und Wertigkeit:** Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, insulinabhängiger Diabetes mellitus.

In erster Linie Unterscheidung zwischen Autoimmunthyreoiditis und diffuser Autonomie, die ohne Antikörperbestimmung nicht möglich ist.

### **Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren (TRAK)**

---

**Definition:** Autoantikörper gegen die Rezeptoren für das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH).

**Interpretation und Wertigkeit:** Nachweis oder Ausschluss des Morbus Basedow sowie Therapiekontrolle. Für die Diagnose eines Morbus Basedow gelten TRAK als serologische Marker, da sie bei über 90% der unbehandelten Patienten nachweisbar sind. Darüber hinaus erlaubt die Kontrolle der TRAK-Konzentration im Krankheitsverlauf des Morbus Basedow eine prognostische Aussage und bietet eine wichtige Entscheidungshilfe zur Therapiesteuerung. Hohe TRAK-Konzentrationen nach einer langen Thyreostatika-Therapie sind Anzeichen für ein erhöhtes Rückfallrisiko. Selten werden TRAK bei Hashimoto-Thyreoiditis und primärem Myxödem (möglicherweise funktionsinhibierende Antikörper) gefunden.

### **Autoantikörper gegen U1-nRNP**

---

**Definition:** Bei den korrespondierenden Antigenen handelt es sich um eine Gruppe kleiner Ribonukleoproteine (snRNP, small nuclear ribonucleoproteins), die aus niedermolekularer RNS mit hohem Uridingehalt (U-RNS) und verschiedenen Proteinen (Molekulargewichte 9-70kDa) bestehen.

**Interpretation und Wertigkeit:** U1-nRNP Antikörper sind charakteristisch für die Mischkollagenose (MCTD, SHARP-Syndrom). Die Prävalenz beträgt 95-100%. Der Antikörpertiter korreliert mit der Krankheitsaktivität. Antikörper gegen U1-nRNP treten auch bei 30-40% der Patienten mit systemischem Lupus erythematodes auf, dann aber fast immer kombiniert mit Autoantikörpern gegen Sm.

### Autoantikörper gegen Vimentin (=citruilliniertes Vimentin, Anti-MCV)

**Definition:** Autoantikörper gegen Vimentin sind gegen ein Protein aus der humanen Plazenta mit einem Molekulargewicht von 50kDa gerichtet bei dem es sich um die citruillinierte Form des Intermediärfilaments Vimentin handelt.

**Interpretation und Wertigkeit:** Anti-MCV gehören neben den Antikörpern gegen CCP zu den aktuell bedeutsamsten Markern der Rheumatoiden Arthritis (RA). Sie besitzen eine Spezifität von nahezu 100 %. Zielantigen ist das im Synovialgewebe exprimierte citruillinierte Vimentin. Die Antikörpertiter variieren mit der Krankheitsaktivität und ihre Normalisierung wird als ein obligatorisches Merkmal einer Remission angesehen. Patienten mit einer aktiven RA weisen signifikant höhere Anti-MCV-Antikörpertiter im Vergleich zu Patienten mit milder RA auf. Autoantikörper gegen CCP und gegen Vimentin lassen sich bei ca. 75 % bzw. bei ca. 60 % der RA-Patienten schon sehr früh im Verlauf der Erkrankung nachweisen, oft sogar schon viele Jahre vor den ersten Symptomen, und zwar sowohl im Serum, als auch in der Synovialflüssigkeit.

### Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA)

**Definition:** Autoantikörper, die sich gegen Antigene des Zellkerns richten. Bei der Bezeichnung dieser Autoantigene hat man sich entweder nach biochemischen Merkmalen gerichtet (DNS, Histone, Ribonukleoproteine: RNP), oder nach mit den Autoantikörpern assoziierten Krankheiten (SS-A, SS-B: Sjögren-Syndrom, Antigene A und B; PM-Scl: Polymyositis, Progressive Systemsklerose), manchmal aber auch nach dem Namen der Patienten, bei denen die Antikörper zuerst beschrieben wurden (Sm, Ro, La).

#### Autoantigene des Zellkerns

Polynukleotide	Doppelstrang-DNS, Einzelstrang-DNS, RNS
Histone	H1, H2A, H2B, H3, H4, H2A-H2B-Komplex
Ribonukleoproteine	U1-nRNP, Sm, SS-A (Ro), SS-B (La)
Antigene des Nukleolus	U3-nRNP/Fibrillarin, RNS-Polymerase I, PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNS, NOR-90 (Nukleolus-Organisator)
Zentromere	Kinetochor-Proteine
Weitere Proteine	Scl-70, PCNA (Cyclin I), Kerngranula, Ku, Mi-2, Lamine, Lamin-B-Rezeptoren,

**Interpretation und Wertigkeit:** ANA im Serum von Patienten sind ein charakteristischer Befund bei vielen Erkrankungen, vor allem (aber nicht ausschließlich) des rheumatischen Formenkreises.

Im Vordergrund stehen:

<b>Autoimmunerkrankung</b>	<b>Prävalenz ANA</b>
Systemischer Lupus erythematoses (SLE) aktiv	95-100%
inaktiv	60-80%
Medikamenten-induzierter Lupus erythematoses	100%
Mischkollagenose (MCTD, SHARP-Syndrom)	100%
Rheumatoide Arthritis	20-40%
Sonstige rheumatische Erkrankungen	20-50%
Progressive Systemsklerose	85-95%
Polymyositis / Dermatomyositis	30-50%
Sjögren-Syndrom	70-80%
Chronisch-aktive Hepatitis	30-40%
Colitis ulcerosa	26%