



Medizinische Laboratorien DÜSSELDORF

# Kompendium Immunologie

Dr. Stephan Schauseil

## Herausgeber:

Gemeinschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Dr. med. Paul Nemes  
Facharzt für Laboratoriumsmedizin,  
Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie

Dr. med. Stephan Schauseil  
Facharzt für Laboratoriumsmedizin,  
Umweltmedizin

Dr. med. Dipl.-Biol. Michael Kux  
Facharzt für Laboratoriumsmedizin

Dr. med. A. Gehrt  
Facharzt für Mikrobiologie  
und Infektionsepidemiologie



DAC-ML-0479-06-00



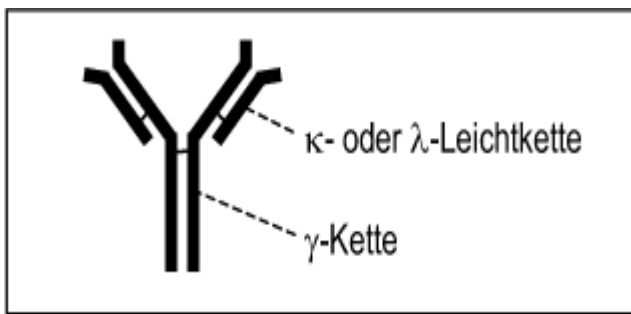
Immunglobuline .....	3	Antikörper gegen glatte Muskulatur .....	14
IgG .....	3	AMA, Leberautoantikörper .....	14
IgG-Subklassen .....	4	Belegzellen des Magens (PCA) .....	15
IgA .....	4	Antikörper gegen Gliadin und	
IgA-Subklassen.....	5	Endomysium/Transglutaminase .....	16
IgM.....	5	Autoantikörper bei Darmerkrankungen .....	16
IgD .....	5	Autoantikörper bei Diabetes .....	17
Allergiediagnostik.....	5	Autoantikörper gegen Nebennierenrinde .....	17
IgE .....	5	Antikörper gegen Glomer. Basalmembran... 17	
ECP .....	6	Antikörper gegen Schilddrüsenantigene .....	18
Komplementsystem .....	7	Pemphigus.....	18
C3 und C4.....	7	Heparin-induzierte Thrombozytopenie.....	18
CH 100 und AH 100.....	8	Autoantikörper bei neurologischen	
C 1-Esterase-Inhibitor.....	8	Erkrankungen .....	19
Akut-Phase-Proteine.....	8	Autoantikörper-Diagnostik bei	
C-reaktives Protein .....	9	immunvermittelten Polyneuropathien (PNP) 19	
Blutsenkung (BSG) .....	9	MAG= Myelin-Assoziiertes Glykoprotein.....	19
Procalcitonin .....	9	Gangliosid-Autoantikörper .....	20
Interleukine .....	9	Autoantikörpern gegen Acetylcholin-	
Serologie der Autoantikörper .....	10	Rezeptoren .....	20
Autoantikörper bei Rheumatoide Arthritis ....	10	Antikörper gegen Muskelspezifische Tyrosin-	
Kollagenosen, Autoimmunhepatitis und		Kinase.....	20
Vasculitis.....	11	Titinantikörper .....	20
Antinukleäre Antikörper (ANA ).....	12	Anti-CV2, Anti-Amphiphysin.....	20
ENA .....	12	Calcium-Kanal-Autoantikörper.....	20
Antikörper gegen Doppelstrang DNS.....	13	Blutgruppen .....	23
Nukleosomen-Ak .....	13	Antigene ABO-, Rhesus- und Kell-System .	23
Fodrin-Antikörper .....	13	HLA-System.....	25
Phospholipid-Antikörper.....	13	Lymphozytentypisierung .....	27
ANCA.....	14	BAL.....	27



## Immunglobuline

Das Immunsystem kann körperfremde Erreger, die Antigene, erkennen und stellt zu ihrer Abwehr spezifische Antikörper, Immunglobuline, her. Diese unterscheiden sich in ihrem Aufbau und in ihrer Funktion voneinander.

Jeder Antikörper besteht aus zwei identischen Schwereketten (heavy chains) und zwei identischen Leichtketten (light chains), die durch kovalente Disulfidbrücken zu einer Ypsilon-förmigen Struktur miteinander verknüpft sind. Das Molekulargewicht beträgt zwischen 150.000 kD und 970.000 kD.



Beispiel für einen IgG-Antikörper

Die beiden Leichtketten sind je nach Organismus und Immunglobulin-Subklasse entweder vom Typ kappa oder lambda. Sie bilden zusammen mit den oberhalb der Gelenkregion (hinge region) liegenden Anteil der schweren Ketten mit den Unterklassen G, A, M, D und E das Antigenbindende Fragment Fab, das enzymatisch mit Hilfe von Papain von dem darunterliegenden kristallinen Fragment Fc abgespalten werden kann.

Am Fab-Fragment verbinden sich die Antikörper an ihrem einen Ende mit dem zu bekämpfenden Antigen. Am anderen Ende, am Fc-Fragment docken sie an körpereigene Abwehrzellen wie Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten an, die dadurch die Fremdkörper unschädlich machen und den Organismus so vor Infektionen schützen.

Es gibt die fünf verschiedenen Klassen von Immunglobulinen G, A, M, E und D, die sich nach ihrem Wirkungsort und nach ihrer Funktion einteilen lassen. Die Bestimmung von IgG, IgA und IgM erfolgt nephelometrisch oder turbidimetrisch, die von IgD und IgE mittels Enzymimmunoassay.

Im einzelnen erfolgt die Antikörperabwehr über folgende Mechanismen:

Durch die Bindung des Antigens wird dieses blockiert und kann seine toxische Wirkung nicht mehr entfalten. Unter Opsonierung versteht man das Einhüllen von Krankheitserregern und Fremdpartikeln mit Antikörpern, womit diese das Bakterium markieren. Die konstante Fc-Region des Antikörpers, der an das Antigen gebunden hat, wird von Phagozyten erkannt oder aktiviert das Komplementsystem. An körpereigene Zellen gebundene Antikörper können NK-Zellen („Natürliche Killer-Zellen“) aktivieren, welche diese dann abtöten.

## IgG

Das IgG, ca. 75 Prozent der Gesamtimmunglobuline, wird bei einer Erstinfektion erst nach einigen Wochen gebildet. Der Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern spricht immer für einen bereits länger zurückliegenden Kontakt mit dem fraglichen Erreger; es ist die Antikörperklasse, die auch nach Impfungen gebildet wird und deren Nachweis dann bei dem gewünschten Immunschutz möglich ist (z. B. Masern, Mumps, Röteln etc.).

Ig G befindet sich überwiegend im Plasma und besteht aus vier Subklassen. Ig G tritt als einziges Immunglobulin von der mütterlichen Blutbahn in den Blutkreislauf des ungeborenen Kindes und gewährt so einen wichtigen Infektionsschutz für das Neugeborene sogar über die Geburt hinaus.



Verminderte Werte finden sich bei angeborenen Immunglobulinmangel-Syndromen sowie erworbene Immunglobulinmangel-Syndrome (Immunglobulinverlust-Syndrome, Erkrankungen des Knochenmarks, Tumoren des lymphatischen Systems).

Erhöhte Werte mit polyklonaler Immunglobulinvermehrung werden bei chronischen Infektionen und Autoimmunerkrankungen erwartet.

Erhöhte Werte mit monoklonaler Immunglobulinvermehrung sprechen für eine monoklonale Gammopathie.

### **IgG-Subklassen**

Die Bestimmung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) gehört mittlerweile zur Routinediagnostik bei Patienten mit unklaren rezidivierenden Infektionen. Aber auch bei unauffälligen Gesamtimmunglobulinkonzentrationen kann ein selektiver Mangel einer IgG-Subklasse die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen. Humanes Immunglobulin G besteht aus vier genetisch determinierten Subklassen, die sich hinsichtlich ihrer biologischen Funktionen unterscheiden und deren Mangel zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen kann. Ursächlich hierfür ist die Struktur des Antigens sowie die Dauer der Antigenexposition, die eine unterschiedliche Subklassenantwort induziert. IgG 2 wird vornehmlich gegen bekapselte Bakterien, IgG 1 und IgG 3 gegen Fremdproteine gebildet. IgG 4 steigt während einer Hyposensibilisierung an und hat hier eine protektive Bedeutung.

Patienten mit einem Mangel an IgG 2 erkranken häufig an bronchopulmonalen Infektionen durch *Hämophilus influenzae* oder Pneumokokken. Obwohl diese Patienten in der Lage sind, Antikörper der Klasse IgG 1

zu bilden, führt der Mangel an IgG 2 zu einer Persistenz dieser Erreger.

Patienten mit einem Mangel an IgG 1 oder 3 erkranken häufig an gastrointestinalen oder pulmonalen Infektionen ohne spezifisches Erregerspektrum. Darüber hinaus kann die Bestimmung der IgG-Subklassen zur Differentialdiagnose und Verlaufskontrolle von monoklonalen Gammopathien herangezogen werden. IgG-Subklassen-defekte sind zudem bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen sowie einer Reihe von Autoimmunerkrankungen beschrieben. Eine Bestimmung der IgG-Subklassen empfiehlt sich bei folgenden Indikationen: Patienten mit häufigen Infektionen von *Hämophilus influenzae* oder Pneumokokken, Patienten mit unklaren IgG Mangelzuständen, Patienten mit rezidivierender Sinusitis oder Otitis media, Patienten mit monoklonalen Gammopathien, Patienten während einer Hyposensibilisierungstherapie, Patienten mit unklaren chronischen Atemwegserkrankungen.

Ist in Kombination mit einer Infektneigung – gerade im Kindesalter – ein IgG-Subklassenmangel gesichert, kann ein Mangel an spezifischen Antikörpern vermutet werden und eine IgG Substitutionstherapie erwogen werden.

### **IgA**

IgA, Molekulargewicht zwischen 160.000 und 385.000 kD wird im Blut und allen Sekreten vorgefunden. Seine Funktion besteht vor allem in der örtlichen Abwehr von Fremdkörpern auf den Schleimhäuten. Häufig werden Krankheitserreger und Allergene schon durch IgA abgefangen und neutralisiert. Dringen die Erreger aber tiefer ein, kommt es zu einer Immunreaktion. Neugeborene bekommen Ig A aus der Muttermilch.



Der Nachweis von spezifischen IgA-Antikörpern spricht für eine etwas länger zurückliegende Infektion und wird nur selten eingesetzt, da eine Unterscheidung zwischen frischer und länger zurückliegender Infektion in der Regel bereits mit dem Nachweis von IgM und IgG gelingt.

Verminderte Werte finden sich bei angeborenen Immunglobulinmangel-Syndromen sowie erworbenen Immunglobulinmangel-Syndromen (Immunglobulinverlust-Syndrom, Erkrankungen des Knochenmarks, Tumoren des lymphatischen Systems).

Erhöhte Werte mit polyklonaler Immunglobulinvermehrung treten bei chronischen Infektionen und Autoimmunerkrankungen auf. Erhöhte Werte mit monoklonaler Immunglobulinvermehrung findet man bei monoklonalen Gammopathien.

### **IgA-Subklassen**

Ein IgA-Mangel ist eines der häufigsten Antikörpermangelsyndrome. Personen mit IgA-Mangel sind häufig beschwerdefrei, können aber auch eine gehäufte Infektanfälligkeit, Atopien und Autoimmunerkrankungen aufweisen. Etwa 20% der Patienten mit selektivem IgA-Mangel haben ebenfalls einen IgG Subklassen-Mangel.

In Körpersekreten ist das Verhältnis der beiden Subklassen IgA1 zu IgA2 ungefähr gleich hoch, im Serum etwa 9 : 1. Rezidivierende, sinopulmonale Infektionen mit *Haemophilus sp.*, *Neisseria sp.* und *Clostridium sp.* sind häufig mit einem Mangel an IgA2, assoziiert.

Erhöhte IgA1-Konzentrationen wurden bei Schönlein-Henoch und bei der Primären IgA-Nephropathie beschrieben, während bei Lebererkrankungen beide IgA-Subklassen erhöht sind.

### **IgM**

Als Reaktion auf das Eindringen eines fremden Erregers in den Organismus reagiert der Körper als erstes mit der Produktion von Immunglobulin M (IgM). IgM-Moleküle sind groß (ca. 970.000 kD) und sind daher im Gegensatz zu IgG-Antikörpern nicht plazentagängig. Der Nachweis von spezifischen IgM-Antikörpern bei infektionsserologischen Fragestellungen spricht in der Regel für eine frische Infektion.

### **IgD**

Seine genaue Funktion und Bedeutung ist letztlich nicht bekannt. Vermutlich spielt es bei der Aktivierung der B-Lymphozyten eine Rolle, da es auf der Oberfläche der B-Lymphozyten lokalisiert ist.

### **Allergiediagnostik**

#### **IgE**

IgE findet sich vor allem in der Haut und in den Schleimhäuten, die bei allergischen Reaktionen auf Allergene beteiligt sind. Kommen Allergene auf der Haut und den Schleimhäuten mit IgE in Berührung, kommt es zu einer Ausschüttung von Mediatoren wie Histamin oder Prostaglandinen aus den Zellen, die eine allergische Entzündungsreaktion hervorrufen.

Eine Allergie ist die spezifische Änderung der individuellen Immunitätslage im Sinne einer nicht natürlichen Überempfindlichkeit. Abhängig von der Art der überschießenden Immunreaktion unterscheidet man die IgE vermittelte Typ-I-Reaktion (Sofort-Typ), bzw. die IgA und IgG vermittelte Typ-III-Reaktion. Weiterhin existieren laboranalytisch nicht o-



der anders erfassbare Allergiereaktionen (Autoimmunerkrankungen, Kontaktdermatitis). Grundlage für die Entstehung einer Allergie ist der Kontakt und die damit mögliche Sensibilisierung gegen ein bestimmtes Allergen. Jede Substanz kann allergen wirken und die Produktion entsprechender spezifischer Antikörper bewirken. IgE-Antikörper binden sich an Mastzellen und führen bei erneutem Allergenkontakt zu ihrer Degranulierung, mit entsprechender Freisetzung von Histamin und Prostaglandinen und einer damit verbundenen allergischen Symptomatik. Wichtig ist, daß ein Gesamt-IgE im "Normbereich" eine Atopie mit stark-positivem spezifischen IgE (EAST) nicht ausschließt. Neben spezifischen IgE-Antikörpern bilden sich jedoch auch, insbesondere bei chronischer Exposition, spezifische IgG- und IgA-Antikörper. IgG- und IgA-Antikörper können über die Bildung von Immunkomplexen die Komplementkaskade aktivieren, was wiederum zur Freisetzung von Anaphylatoxinen führt.

Indikationen für die Bestimmung von Gesamt-IgE, Allergen-spezifischem IgE, bzw. IgG und IgA bestehen insbesondere bei folgenden Erkrankungen:

rezidivierende Bronchitis bei Kleinkindern, Infektasthma, Differentialdiagnose der Neurodermitis, Undurchführbarkeit von Hauttests, Differentialdiagnose perennialer Rhinopathie bzw. Sinusopathie, Glutensensitive Enteropathie, Atopisches Asthma bronchiale, Urticaria, Quincke-Ödem, Hyposensibilisierungsbehandlung, Verdacht auf allergische Alveolitis, Pilzkrankungen, Parasitosen  
Allergen-spezifisches IgE wird mittels des Enzym-Allergo-Sorbent-Test (EAST) bestimmt. Mit über 800 Einzelallergenen steht nicht nur in unserem Laboratorium ein komplettes Spektrum zur Verfügung. Spez. IgG-

und IgA-Antikörper bleiben speziellen Fragestellungen vorbehalten.

### **ECP**

Der eosinophile Granulozyt entstammt der omnipotenten Knochenmarksstammzelle. Er ist eine gewebeständige Zelle, die sich nur ca. 24 Stunden im Blut aufhält. Das Verhältnis von zirkulierenden zu gewebeständigen Eosinophilen beträgt etwa 1:100. Auf verschiedene Stimuli reagiert die Zelle mit der Freisetzung seiner granulären Enzyme und Proteine, so auch von Eosinophilem Cationischem Protein (ECP).

Bereits seit langem wird die Eosinophilie mit zahlreichen entzündlichen und allergischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Das Eosinophile Cationische Protein (ECP) wird von aktivierten eosinophilen Granulozyten im akuten Schub einer Neurodermitis, bzw. einer atopischen Dermatitis oder eines Asthmaanfalls in das Blut abgegeben. Erhöhte ECP-Konzentrationen korrelieren mit der Krankheitsaktivität, eine klinische Besserung ist mit einem Abfall der ECP-Spiegel verbunden. ECP ist daher ein Marker zur Objektivierung der klinischen Symptomatik bei allen allergischen Erkrankungen und eignet sich für ihre Therapie- bzw. Verlaufskontrolle. Erhöhte ECP-Werte können auch bei anderen Erkrankungen, die zu einer Aktivierung der Eosinophilen führen, festgestellt werden. Dazu gehören Autoimmunerkrankungen und parasitäre Erkrankungen.

Indikationen für die Bestimmung von ECP bestehen bei folgenden Erkrankungen und ihren Verlaufskontrollen:

Asthma bronchiale, Neurodermitis, atopische Dermatitis, endogenes Ekzem, Autoimmunerkrankungen, Parasitosen.





## Diaminoxidase (DAO)

Die Aktivität der Diaminoxidase dient zum Nachweis einer Histamintoleranz. Diaminoxidase (DAO) ist ein Enzym, das Histamin abbauen kann. Es wird in der Darmschleimhaut produziert. Diaminoxidase findet sich in Darm, Leber, Niere und Leukozyten. Zu geringe Diaminoxidase-Aktivitäten führen zu einem Missverhältnis zwischen Histaminaufnahme mit der Nahrung und dem Histaminabbau. Der so entstehende Histaminüberschuss kann zu Krankheitssymptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel und Durchfall führen. Diaminoxidase wird insbesondere durch Alkohol und einige Medikamente gehemmt, was ebenfalls zu einem Histaminüberschuss mit der genannten Symptomatik führen kann.

## Histamin

Histamin ist ein in der Natur weit verbreitetes biogenes Amin. Im menschlichen Körper kommt es in Blutgefäßen, dem Herzen, der Haut, dem Gastro-Intestinal-Trakt, dem Nervensystem und der Lunge vor, insbesondere jedoch auch im Blut in Mastzellen und basophilen Leukozyten.

Indikationen für den Nachweis von Histamin sind Asthma oder Urticaria in der Folge von Allergenexposition bzw. -provokation, aber auch zum Nachweis einer anaphylaktischen Reaktion.

Präanalytisch sollte beachtet werden, dass einen Tag vor der Blutentnahme auf histaminreiche Nahrungsmittel wie Käse, Salami, Schinken, Sauerkraut, Rotwein oder Bier verzichtet werden muss.

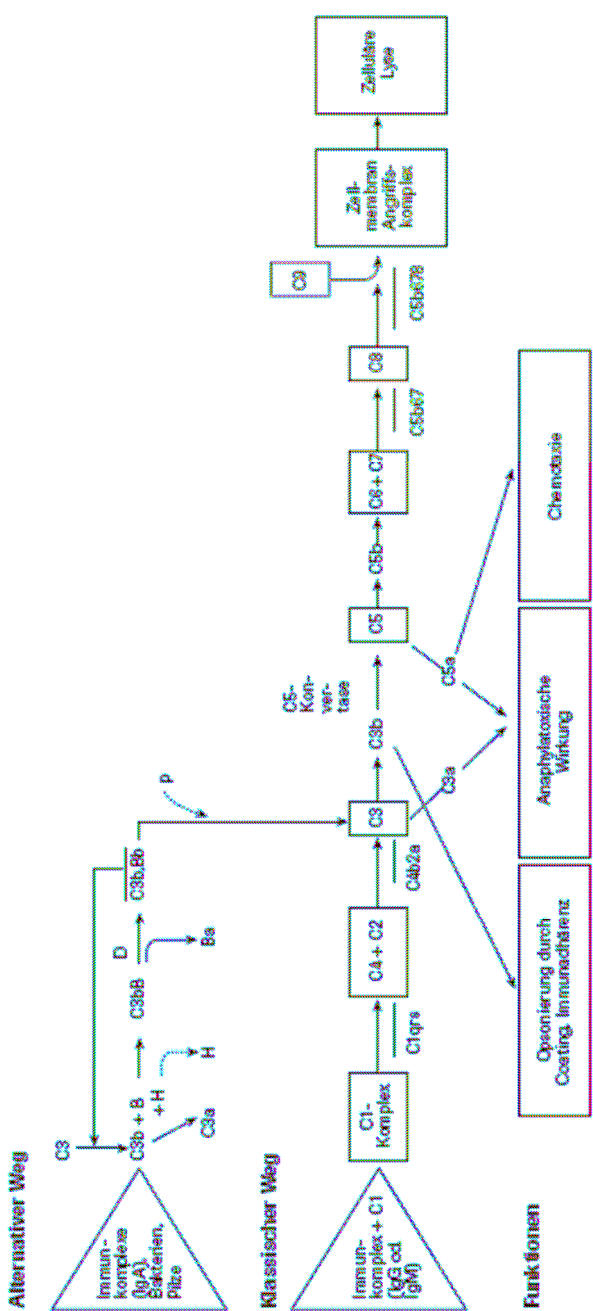
## Komplementsystem

Das **Komplementsystem** ist neben den Phagozyten ein wesentlicher Bestandteil des Immunsystems. Es setzt sich aus vielen verschiedenen Plasmaproteinen zusammen und kann über einen klassischen und einen alternativen Weg aktiviert werden. Bei der klassischen Aktivierung entsteht kaskadenartig durch Spaltung von C2 und C4 der Komplex der klassischen C3-Konvertase (C4b2a), beim alternativen Weg wird durch die Spaltung von Faktor B die alternative C3-Konvertase (C3bBbP) gebildet.

Die im alternativen und klassischen Weg gebildeten C3-Konvertasen, C3bBb und C4b2a, spalten nun mit hoher Aktivität C3 in C3b und C3a. Die entstehenden C3b-Moleküle wirken als Opsonine, markieren das Antigen als lohnendes Ziel zur Phagozytose und fungieren weiterhin als Anaphylatoxin und chemotaktischer Lockstoff für weitere Abwehrzellen.

## C3 und C4

Verminderte Werte finden sich bei hereditärer C3-Mangel, bei Autoimmunerkrankungen in Folge eines Komplementverbrauchs bei Glomerulonephritis (Poststreptokokken-GN, SLE-Nephritis), Kollagenosen, Vaskulitiden, Pemphigus vulgaris, bullösem Pemphigoid, M. Duhring und autoimmunhämolytischen Anämien. Erhöhte Werte haben keine spezifische Bedeutung und sprechen für eine Akut-Phase-Reaktion.



### CH 100 und AH 100

Beide Wege der Komplementaktivierung sind Reaktionskaskaden, die zur Lyse von Zellmembranen führt und damit das Absterben von Zellen verursacht. Verringerte Gesamtkomplement-Aktivitäten können durch einen erblichen oder erworbenen Mangel, z. B. bei

Autoimmunerkrankungen, verursacht werden.

### C 1-Esterase-Inhibitor

Der C1-Esterase-Inhibitor ist ein das Komplementsystem hemmendes Enzym. Erhöhte Werte sind unspezifisch und finden sich bei akuten Entzündungen. Verminderte Werte sprechen bei entsprechender klinischer Annahme für ein hereditäres Angioödem. Dieses ist durch akute, immer wieder auftretende Schwellungen der Haut und Schleimhäute, die sich nach zwei bis fünf Tagen spontan zurückbilden, charakterisiert. Beginn der Erkrankung ist im Kindesalter. Da neben den Schleimhäuten des Respirationstraktes auch die gastrointestinalen Schleimhäute betroffen sein können, kann es neben respiratorischen Störungen auch zu abdominalen Koliken mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen kommen. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt, Neumutationen können jedoch auch auftreten.

### Akut-Phase-Proteine

Bei Infektionen, Verletzungen, Operationen oder Autoimmunprozessen kommt es durch Gewebeläsionen zu einer unspezifischen Immunreaktion, der sog. Akut-Phase-Reaktion. Aus den im geschädigten Gewebe befindlichen Zellen werden Botenstoffe freigesetzt, z. B. Interleukine, Tumornekrosefaktor u.a., die die Leber zur vermehrten Synthese der etwa 30 verschiedenen **Akute-Phase-Proteine veranlassen**. Ihre Konzentration nimmt innerhalb von weniger Stunden nach dem schädigenden Ereignis um ein Vielfaches zu. Zu diesen Akut-Phase-Proteinen zählen:





- C-Reaktives-Protein
- Komplement C3 und C4
- Alpha1-Antitrypsin
- saures Alpha1-Glykoprotein
- Haptoglobin
- Coeruloplasmin
- Plasminogen
- Fibrinogen

### **C-reaktives Protein**

CRP wird in der Leber gebildet und reagiert am stärksten auf bakterielle Entzündungen. Wahrscheinlich bindet es sich an den Erreger. Als Entzündungsparameter müssen erhöhte CRP-Konzentrationen auch ohne klinische Symptomatik immer abgeklärt werden.

### **Blutsenkung (BSG)**

Die Blutsenkung, auch Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, misst die Geschwindigkeit des Absinkens von Blutzellen in einem dünnen Glasröhrchen. Zur Ermittlung der BSG wird Blut ungerinnbar gemacht und nach bestimmten Fristen die Blutsäule in einem genormten Röhrchen abgelesen. Die zellulären Bestandteile des Blutes sinken dabei abhängig von Größe und Ladung nach unten. Erfasst wird eine pathologische Zusammensetzung von Proteinen, vor allem von Akute-Phase-Proteinen, von Immunglobulinen und Immunkomplexen. Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit ist ein unspezifischer Suchtest, der Hinweise auf das Bestehen verschiedener Erkrankungen liefert.

Erhöhte Werte finden sich bei allen Entzün-

dungen, Karzinomen, Leukämien, Anämien, Plasmozytom („Sturzsenkung“) u.a.

### **Procalcitonin**

Procalcitonin ist eine Vorstufe des Hormons Calcitonin und eignet sich zur Früherkennung von bakterieller Infektionen.

Procalcitonin steigt schnell bei Infektionen durch Bakterien, Pilze oder Parasiten abhängig vom Krankheitsbild auf sehr hohe Werte an. Bei Virusinfektionen ist Procalcitonin nur selten erhöht.

### **Interleukine**

**Interleukine** (mit 1-18 gekennzeichnet) sind körpereigene Botenstoffe, werden von Körperzellen ausgeschüttet und aktivieren bestimmte Zellen des Immunsystems zu Wachstum, Reifung und Teilung. Interleukin-6 bewirkt die vermehrte Synthese von Akute-Phase-Proteinen in der Leber, Interleukin-8 aktiviert Granulozyten. Die quantitative Bestimmung von Interleukin-6 und -8 dient zur Diagnostik akuter Entzündungen.



## Serologie der Autoantikörper

Autoimmunerkrankungen sind durch ein Ungleichgewicht zwischen immunologischer Toleranz körpereigener Antigene und Fremderkennung anderer Antigene charakterisiert. Ergebnis ist eine Zerstörung körpereigener Strukturen, die jedes Organsystem betreffen kann (Horror autotoxicus).

Autoimmunreaktionen sind entweder durch Antikörper oder reaktive T-Zellen vermittelt. Ätiologisch kommen eine genetische Veranlagung (z. B. Rheuma), ein noch nicht näher definierter immunologischer Reaktionszustand oder ein infektinduziertes Geschehen wie z. B. beim Rheumatischen Fieber. Ein solcher infektiologischer Stimulus mag dabei durchaus nicht in direktem zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Autoimmunerkrankung stehen.

### Autoantikörper bei Rheumatoide Arthritis (RA)

Antikörper gegen **cyclisches citrulliniertes Peptid (Anti-CCP)** sind ein neuer, hochspezifischer und sensitiver Marker für die **Rheumatoide Arthritis (RA)**. Antikörper gegen **Filagrin** mit der darin vorkommenden seltenen Aminosäure **Citrullin** werden sehr früh im Verlauf einer Rheumatoiden Arthritis beobachtet und haben daher einen hohen prognostischen Wert. Anti-CCP positive Patienten entwickeln im Verlauf von 6 Jahren signifikant ausgeprägtere radiologisch nachweisbare Läsionen als anti-CCP negative. Im Vergleich zu den **Rheumafaktoren (RF)**, die bisher in der Diagnose der rheumatoiden Arthritis verwendet werden, besitzen Antikörper gegen CCP bei gleicher Sensitivität eine deutlich höhere Spezifität.

Rheumafaktoren sind meistens IgM- oder IgG-Antikörper gegen das Fc-Fragment des Immunglobulins G. **IgA-RF** korrelieren besser als IgM- oder IgG-RF mit der Progressivität der RA. Im Verlauf der rheumatoiden Arthritis treten An-

tikörper in 50 bis 90 Prozent aller Patienten auf. Die Häufigkeit der Rheumafaktoren ist jedoch abhängig von der Krankheitsdauer. So werden im ersten halben Jahr nach Ausbruch der Krankheit nur etwa die Hälfte der Patienten Rheumafaktoren-positiv. Bei länger dauerndem Krankheitsverlauf können nach fünf Jahren dann bei über 80 Prozent aller Patienten Rheumafaktoren nachgewiesen werden.

Durch kombinierte Bestimmung von CCP-Antikörpern und den klassischen Rheumafaktoren kann eine Spezifität von über 99 Prozent erreicht werden. Antikörper gegen CCP sind bereits im Frühstadium der Erkrankung bei ca. 80 % der Patienten nachweisbar. Auf Grund erster Erfahrungen scheint eine Anti-CCP-Bestimmung auch bei denjenigen Frühformen einer Polyarthritis hilfreich zu sein, die Rheumafaktoren-negativ sind. In ca. 30 Prozent dieser Fälle lässt sich Anti-CCP nachweisen und somit die Diagnose einer RA stellen.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP) geben Auskunft über die systemische entzündliche Aktivität. Dabei ist in der Frühphase der Krankheit zu beachten, dass der CRP-Wert als Ausdruck der Akutphasenantwort häufiger erhöht ist als die BSG. In Längsschnittuntersuchungen konnte eine deutliche Korrelation von erhöhten CRP-Werten mit dem Knochen- und Knorpelschaden sowie einer verminderten Knochendichte gezeigt werden. Persistierend hohe CRP-Werte sind zudem mit einem progressiven Verlauf der RA verknüpft.



### Kollagenosen, Autoimmunhepatitis und Vasculitis

<b>Diagnose</b>	<b>Bei Verdacht</b>	<b>zur Ergänzung</b>
Rheumatoide Arthritis	RF, CCP, CRP	ANA, ss-DNA
SLE	ANA, ds-DNA	ENA (Sm), ss-DNA, Cardiolipin-AK (ACA), Nukleosomen-AK
LE, medikamentös	ANA, Histone, ss-DNA	ds-DNA
Mischkollagenose (MCTD)	ANA, ds-DNA	ENA (nRNP, SS-A/SS-B), ss-DNA
Sklerodermie	ANA, ds-DNA	ENA (Scl-70), Centromer-AK
CREST-Syndrom	ANA, ds-DNA, Centromer-AK	ENA
Poly-Dermatomyositis	ANA, ds-DNA	ENA (Scl-70, Jo-1), ss-DNA
Sjögren Syndrom	ANA, ds-DNA	ENA (SS-A/SS-B, nRNP), ss-DNA
Primär biliäre Cirrhose (PBC)	AMA, ANA	AMA (M2, 4, 9), SLA/LP
Chronische Hepatitis	SLA/LP, LKM, AMA, SMA ANCA, ANA	LMA, LC-1, LSP, ss-DNA
Vasculitis	ANCA	ANCA-Differenzierung (p-ANCA)
Glomerulonephritis	ANCA, Basalmembran-AK	ANCA-Differenzierung
Wegnersche Granulomatose	ANCA	ANCA-Differenzierung (c-ANCA)



## Antinukleäre Antikörper (ANA)

ANAs sind ein Sammelbegriff für alle Autoantikörper, die gegen Strukturen des Zellkerns gerichtet sind. Die Bestimmung der ANAs eignet sich vor allem als Screeningverfahren.

**Suchtest** bei Verdacht auf Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematoses, kutane Formen, medikamenteninduzierter Lupus, Sharp-Syndrom, Dermatomyositis, Polymyositis, Sjögren-Syndrom, Sklerodermie, CREST-Syndrom, MCTD, Sharp-Syndrom, Panarteriitis nodosa, rheumatoider Arthritis, Vaskulitiden, Polymyalgia rheumatica, Autoimmunhämolytische Anämie, Myasthenia gravis, autoimmune Hepatitis.

Untersuchungsmethode: Indirekter Immunfluoreszenztest

Prinzip: auf Primaten-Leberschnitten oder Gewebekulturzellen (HEp-2 Zellen) wird Patientenserum in verschiedenen Verdünnungsstufen inkubiert, Antikörper gegen Zellkernstrukturen (ANAs) werden dann mit einem fluoreszierenden Anti-Immunglobulin-Antiserum sichtbar gemacht.

ANAs sind mit einer Reihe von Autoimmunerkrankungen und chronischen Entzündungen assoziiert, sie kommen aber auch bei gesunden Normalpersonen vor.

Das Fluoreszenzmuster der Antikörper im Zellkern weist auf bestimmte Krankheitsspezifitäten hin:

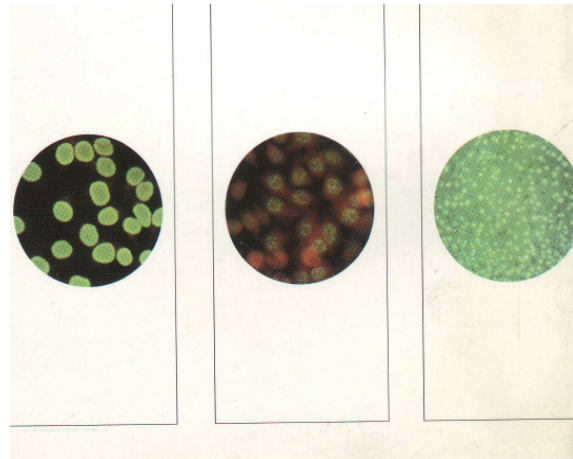
homogen: Antikörper gegen Doppelstrang-DNS (beim systemischen Lupus erythematoses und bei Normalpersonen)

gesprenkelt: Antikörper gegen n-RNP, SSA/SSB nukleolär: Antikörper gegen RNA-Polymerase, Scl-70

Die Angabe eines positiven ANA-Befundes mit bestimmten Fluoreszenzmustern gibt nur einen Hinweis auf eine Erkrankung, die Diagnosesicherung sollte mit spezifischen Markern erfolgen. Hohe Titer (> 1:320) machen die Diagno-

se einer Autoimmunerkrankung wahrscheinlicher.

Homogen                      gesprenkelt                      zentromer



## Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene

Der Nachweis erfolgt mittels ELISA-Methoden, alternativ als Western Blot.

Indikationen bestehen bei Verdacht auf Krankheiten aus dem Formenkreis der Kollagenosen: LE, Mischkollagenosen (MCTD), Sklerodermie, Sjögrensyndrom, Poly-, Dermatomyositis u. a.

## Antikörper gegen nukleäre Ribonukleoproteine (Sm-Antigen, U1-snRNP, RNP-Sm)

Anti-Sm Antikörper (benannt nach einem Patientennamen) sind hochspezifisch für den systemischen Lupus erythematoses, sind jedoch wenig sensitiv (kommt bei ca. 20% der Patienten vor). U1-RNP-Antikörper sind ein Diagnosekriterium für das Sharp-Syndrom, kommen aber auch bei SLE, systemischer Sklerose und rheumatoider Arthritis vor.

## Antikörper gegen SS-A (Ro) und SS-B (La) Antigene

Häufiges Vorkommen von SS-A beim Sjögren Syndrom (90-95% der Patienten, vor allem Antikörper gegen das 60 Kilodalton-



SS-A-Antigen) sowie in unterschiedlichem Prozentsatz bei fast allen Kollagenosen. Anti-SS-B bei SLE und Sjögren-Syndrom nachweisbar; sowohl Anti-SS-A als auch Anti-SS-B können in geringem Prozentsatz bei gesunden Normalpersonen nachweisbar sein.

#### Anti-Scl70 (Antikörper gegen Topoisomerase I) und Anti-Zentromer-Antikörper(CENP)

Anti-Scl70 wird vor allem bei Patienten mit systemischer Sklerodermie gefunden (Spezifität ca. 95%), Anti-Zentromer-Ak kommen bei 70% der Patienten mit CREST-Syndrom vor.

#### Antikörper gegen Jo-1

Anti-Jo-1 kommt fast ausschließlich bei Polymyositis und Dermatomyositis vor.

#### **Antikörper gegen Doppelstrang DNS (dsDNS)**

Indikation für die Bestimmung von DNS-Ak ist die Diagnosesicherung eines systemischen Lupus erythematoses sowie die Abgrenzung von anderen Kollagenosen bei hochpositivem ANA-Titer.

Im aktiven Stadium des systemischen Lupus erythematoses sind bei 70 bis 95% der Patienten Antikörper gegen dsDNA nachweisbar, bei anderen Autoimmunerkrankungen haben zwischen 10 und 30% der Patienten DNS-Antikörper

#### **Nukleosomen-Ak**

Bei ca. 70 % der Patienten mit SLE finden sich Antikörper gegen Antigene in den Nukleosomen (der strukturellen Chromatin-Untereinheit), insbesondere gegen die molekularen Nukleosomen-Bestandteile Doppelstrang-DNA (dsDNA) und Histonproteine. Hinweisend ist ein homogenes chromosomenassoziiertes Immunfluoreszenzmuster.

Die Bestimmung von Antikörpern gegen isolierte Nukleosomen (ELISA) ist in ihrer diagnosti-

schen Wertigkeit noch nicht ausreichend untersucht.

#### **Fodrin-Antikörper**

1997 wurden erstmals Autoantikörper gegen alpha-Fodrin als neuer Marker des Sjögren-Syndroms beschrieben. Alpha-Fodrin ist ein Protein, das sich insbesondere in Drüsenzellen befindet. Bei Entzündungen der Drüsen werden Zellen zerstört, so daß Alpha-Fodrin frei wird. Antikörper gegen Alpha-Fodrin finden sich bei mehr als 90 % der Patienten mit Sjögren-Syndrom. Sie beweisen zwar nicht das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms, sind aber besonders bei den Patienten mit negativem ENA (SS-A) eine wertvolle Ergänzung in der Diagnostik der Erkrankung. Die Konzentration des Antikörpers gegen alpha-Fodrin zeigt zudem die Entzündungsaktivität der Sjögren-Syndroms an und kann damit Informationen über die Wirksamkeit einer Therapie geben.

#### **Phospholipid-Antikörper**

Unter Anti-Cardiolipin-Antikörpern (ACA) und Beta-2-Glykoprotein-Antikörpern versteht man Anti-Phospholipid-Antikörper (APA), deren Vorkommen ursprünglich in den Seren von Patienten mit sogenanntem "falsch positivem" Lues-Befund nachgewiesen wurden. In neuerer Zeit konnte jedoch gezeigt werden, dass APA bei einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen, insbesondere beim Lupus Erythematoses (LE), auftreten können. Auch das beim LE auftretende sog. Lupus-Anticoagulans (LA) entspricht einer Untergruppe der APA. Ein positiver Nachweis von APA kann dem klinischen Auftreten einer Kollagenose einige Jahre vorausgehen.

Die beschriebenen Antikörper sind aber auch mit weiteren Symptomen assoziiert.





Dieses sogenannte "Primäre Antiphospholipid-Syndrom" betrifft insbesondere schwangere Patientinnen mit habituellen Aborten, Präeklampsie oder tiefen Beinvenenthrombosen. Kleine Thrombosen in den Venen und Arterien unterbinden dabei eine ausreichende Blutversorgung der betroffenen Organe. APA-positive Patienten zeigen auch häufig eine generelle Thromboseneigung, dadurch bedingte gehäufte Miniinfarkte sowie eine entsprechende neurologische Symptomatik. Auch bei gesunden Menschen können hin und wieder Phospholipid-Antikörper nachgewiesen werden. Meist handelt es sich bei diesen Personen um Verwandte von Patienten mit einem Antiphospholipid-Syndrom, was darauf hinweist, dass es sich hier um eine zumindest teilweise erbliche Erkrankung handelt. Auch diese Personen weisen ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse auf.

### **Antikörper gegen neutrophile Granulozyten (ANCA)**

**ANCA** (alter Name ACPA) reagieren mit zytoplasmatischen Strukturen von neutrophilen Granulozyten und werden daher "Anti Neutrophil Cytoplasma Antibodies" genannt. Mittels Immunfluoreszenz (IFT) lassen sich diese Antikörper nachweisen und anhand des Fluoreszenzmusters zwischen einer homogen-feingranulierten Anfärbung des gesamten Cytoplasmas (**c-ANCA**) und einer eher perinukleären Anfärbung (**p-ANCA**) differenzieren. Die sogenannten c-ANCA sind überwiegend mit der Wegnerschen Granulomatose vergesellschaftet, während sich die p-ANCA auch bei anderen Krankheitsbildern mit Glomerulonephritis und systemischer Vaskulitis finden. c-ANCA sind gegen das Zielantigen Proteinase 3, p-ANCA gegen Myeloperoxidase (MPO), Elastase und Laktoferrin gerichtet. Diese Zielantigene stehen auch als gereinigte Antigene zur Verfügung und können daher in entspre-

chenden Enzymimmunoassays (EIA) eingesetzt werden.

Auch bei anderen systemischen Vaskulitiden sowie bei bestimmten Glomerulonephritis- und Kollagenosenformen kommen Antikörper gegen cytoplasmatische Komponenten von Granulozyten vor. Daher ist es sinnvoll, von einem Formenkreis der Wegnerschen Granulomatose zu sprechen.

### **Antikörper gegen glatte Muskulatur (Anti-SMA)**

Die Gruppe der Antikörper gegen glatte Muskulatur reagiert mit unterschiedlichen Epitopen auf glatten Muskelzellen; Kreuzreaktionen gegen Herz- und Skelettmuskulatur sind möglich.

Bestimmungsindikation ist die Differentialdiagnose der Hepatopathien, Autoimmunhepatitis und Kollagenosen. Anti-SMA sind nachweisbar bei Autoimmunhepatitis (hohe Titer), Postkardiotomie-Syndrom, Dressler-Syndrom, viralen Hepatitiden, rheumatoider Arthritis, HIV-Infektion. Anti-SMA und ANA in Kombination weisen auf eine Autoimmunhepatitis hin. Vorkommen ebenfalls bei Karzinomen, Fibromyalgie, primär biliärer Zirrhose. Aktin ähnliche Antigene sind Bestandteile zahlreicher Viren. Hohe Antikörpertiter gegen glatte Muskulatur sind bei einer Reihe von viralen Infektionen nachweisbar (z. B. Paramyxo-, Masern- und Herpesviren).

### **Antikörper gegen Mitochondrien (AMA), Leberautoantikörper**

Autoantikörper gegen Mitochondrien werden durch indirekte Fluoreszenz auf Gewebeschnitten, meist Niere, nachgewiesen. Eine Subtypisierung dieser Autoantikörper erfolgt durch ELISA oder Westernblot. Bestim-





mungsindikationen ist der Verdacht auf primär biliäre Zirrhose (PBC) und eine Autoimmunhepatitis (AIH).

Antikörper gegen Mitochondrien (AMA) treten insbesondere bei Patienten mit primär-biliärer Zirrhose auf. Bei Verwendung submitochondrialer Fraktionen zeigt sich, dass mehrere biochemisch definierbare Substanzen als Zielantigene der AMA in Frage kommen können. Aufgrund ihrer Lokalisation und den biochemischen Eigenschaften der Antigene können bis zu 9 verschiedene AMA-Typen unterschieden werden. Die PBC ist als eine Multisystemerkrankung anzusehen, in deren Vordergrund hepatitische Symptome wie Pruritus, Schwäche, Ikterus und Hyperpigmentation stehen, aber auch andere für Autoimmunerkrankungen typischen Symptome auftreten. Üblicherweise sind überwiegend Frauen mittleren Lebensalters betroffen.

Von allen AMA-Subtypen haben die **M2**-Autoantikörper die größte diagnostische Bedeutung, da ihre Sensitivität nahezu 100% beträgt. In frühen Krankheitsstadien ist die Sensitivität für M2 deutlich geringer, jedoch tritt hier der Autoantikörper **M9** gehäuft auf. Der Autoantikörper **M4** gilt als Indikator der Progressivität der primär-biliären Zirrhose.

Autoantikörper gegen Mitochondrien können jedoch auch mit anderen Erkrankungen assoziiert sein. Je nach Subtypisierung stehen hierbei chronische Hepatitisformen, aktive Formen einer Lues, der Lupus erythematodes sowie andere Mischkollagenosen im Vordergrund. Differentialdiagnostisch sind chronische Formen einer infektiösen Hepatitis C sowie toxische Leberschäden abzugrenzen.

Autoantikörper gegen Leberantigene werden durch indirekte Fluoreszenz auf Leberschnitten oder EIA's nachgewiesen.

Anti-LKM-1, LMA, LSP und Anti-SLA/LP kommen bei einem Teil der Patienten mit Autoimmunhepatitiden vor. Bei Patienten mit

chronisch aktiver Hepatitis C sind ebenfalls Anti-LKM-1 nachweisbar.

Überschneidungen der Autoimmunhepatitis (AIH) und der primär biliären Zirrhose sind möglich (Overlap-Syndrom).

Für die Diagnostik der Autoimmunhepatitis sind neben einer negativen HAV-, HBV- und HCV-Serologie zirkulierende Autoantikörper von entscheidender Bedeutung. Von allen Autoantikörpern besitzt der gegen **SLA/LP** (lösliches Leberantigen/Pankreas-Antigen) die größte diagnostische Treffsicherheit mit einem prädiktiven Wert von nahezu 100 %. Seine Prävalenz liegt allerdings nur zwischen 10 und 30 %. Er soll insbesondere mit dem Subtyp I (früher Subtyp III) einer Autoimmunhepatitis assoziiert sein.

Antikörper gegen **LKM** (Leber-Nieren-Mikrosomen mit dem Zielantigen Cytochrom P450) und LC-1 (Leber-Cytosol) sollen mit dem Subtyp II, **SMA** (Antikörper gegen glatte Muskulatur mit dem Zielantigen F-Actin) und **ANA** (Antinukleäre Antikörper) mit dem Subtyp I assoziiert sein. SMA und ANA sind bei AIH häufig zu beobachten, treten jedoch auch bei anderen Erkrankungen auf.

Weitere, bei Autoimmunerkrankungen der Leber auftretende Antikörper sind LMA (Lebermembranantikörper), LSP (Leberspezifisches Protein) und DNS-Antikörper.

Pathognomonisch für eine PBC ist der serologische Nachweis von Antikörpern gegen Mitochondrien (**AMA**), insbesondere der Unterfraktion **M2** sowie von Kerngranula, sog. Nukleären Dots der **ANA**. Patienten mit einem Overlap-Syndrom weisen zusätzlich Antikörper gegen **SLA/LP** auf.

### Belegzellen des Magens (PCA)

Zielantigen ist die H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase der Parietalzellen. Bestimmungsindikation ist die Per-



niziöse Anämie, Typ A Gastritis, Abklärung einer autoimmunen Polyendokrinopathie.

Vorkommen bei perniziöser Anämie (80-90%), atrophischer Gastritis (20-30%), Endokrinopathien, aber auch bei gesunden Personen über 60 Jahre in bis zu 20% der Fälle.

### **Antikörper gegen Gliadin und Endomysium/Transglutaminase**

Ursache der Zöliakie ist eine vermutlich genetisch bedingte gestörte Immunantwort auf das in Roggen, Weizen, Hafer und Gerste vorkommende Klebereiweiß **Gluten** mit dem Bestandteil **Gliadin**, einem Prolamin. Prolamine sind spezifische Getreideeiweiße mit hohem Anteil an den Aminosäuren Prolin und Glutaminsäure. Für eine genetische Disposition spricht der signifikant häufige Nachweis bestimmter **HLA-Antigene** (B8, DR3, DR7). Der Nachweis von IgA in der Lamina propria der Dünndarmschleimhaut sowie das gehäufte Vorkommen von Lymphomen bei Zöliakiepatienten kann als Symptom einer Schädigung des Immunsystems interpretiert werden.

Das Antigen der Antikörper gegen Endomysium wurde als Gewebstransglutaminase identifiziert, Antikörper gegen Gliadin richten sich gegen ein exogenes Antigen, sind also strenggenommen keine Autoantikörper. Die höchste Krankheitsspezifität haben Antikörper des IgA-Isotyps. Die Bestimmung der Antikörper gegen Gewebstransglutaminase sowie gegen Gliadin erfolgt als Enzymimmunoassay.

Bei Patienten mit einer unbehandelten Zöliakie lassen sich IgA-Antikörper gegen fibrilläre Strukturen auf glatten Muskelfasern, dem **Endomysium** (EMA), nachweisen. Antikörper gegen **Gliadin** (AGA) treten ebenfalls charakteristischerweise bei der glutensensitiven Enteropathie auf. Es handelt sich hierbei vor allem um Antikörper der Klasse IgG, IgA und IgE. Ein

negatives Ergebnis der EMA und AGA-IgA-Bestimmung ist nur bei normal hohen Gesamt-IgA-Konzentrationen relevant. Positive AGA-IgA und EMA-IgA sind Indikationen für eine Dünndarmbiopsie. Bei glutenfreier Diät sind Antikörper gegen Endomysium und Gliadin oft nicht mehr nachweisbar.

### **Autoantikörper bei Darmerkrankungen**

**Autoantikörper gegen exokrines Pankreas** finden sich ausschließlich beim Morbus Crohn (Prävalenz 39 %), **Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen** ausschließlich bei Colitis ulcerosa (Prävalenz 28 %). **Antikörper gegen Granulozyten** (p-ANCA) findet man zu über 60 % bei Patienten mit Colitis ulcerosa, selten jedoch auch beim Morbus Crohn. **Antikörper gegen Saccharomyces cerevisiae** (Bierhefe) finden sich bei über 70 % der Morbus Crohn-Kranken, jedoch auch bei bis zu 10 % von Colitis ulcerosa-Patienten oder Gesunden.

Die simultane Bestimmung aller vier Antikörper ermöglicht so eine hohe Trefferwahrscheinlichkeit für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Beim **Morbus Crohn** handelt es sich um eine segmentär auftretende Entzündung, die alle Abschnitte des Verdauungskanals befallen kann, insbesondere Ileum und Kolon. Autoimmunologische Prozesse werden als Ursache angenommen, ohne das bisher ein spezifisches Antigen identifiziert werden konnte.

Die **Colitis ulcerosa** ist eine schubweise oder chronisch progredient verlaufene Entzündung der Dickdarmschleimhaut, die vom Rektum nach proximal das Kolon teilweise oder ganz befällt. Neben psychosomatischen Aspekten scheint es sich auch hier um eine Autoimmunerkrankung zu handeln, deren



Pathomechanismus letztlich noch nicht geklärt ist.

### **Autoantikörper bei Diabetes**

Inselzell-Antikörper (**ICA**) sind gegen Inselzellantigene von Pankreasgewebe gerichtet und werden mittels Immunfluoreszenz mikroskopisch nachgewiesen. Eine genaue Identifizierung aller Zielantigene ist noch nicht möglich.

Zielstrukturen der ICA sind die Glutaminsäure-Decarboxylase-Antikörper (**GADA**) sowie die Tyrosin-Phosphatase-Antikörper (**IA2A**), die selektiv mittels eines Immunoassays (RIA oder EIA) nachgewiesen werden können. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Diabetes mellitus sind ICA in ca. 80% der Fälle nachweisbar. Nach der Manifestation der Erkrankung fällt die Prävalenz der ICA ab. Die Autoantikörper sind meistens schon vor der Manifestation der Erkrankung positiv und gelten als Marker der sog. „prädiabetischen Phase“.

Insulinautoantikörper (**IAA**) sind die einzigen Beta-Zell-spezifischen Antikörper, die als Immunantwort bei frisch manifestierten Diabetes mellitus Typ I sowie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für diese Erkrankung nachgewiesen werden können. Sie sind bei Kindern in bis zu 90 % der Fälle nachweisbar, nehmen mit zunehmendem Alter ab und sind bei Erwachsenen nur noch selten nachweisbar.

Durch Kombination dieser Autoantikörper lässt sich das Diabetesrisiko im individuellen Fall gut abschätzen. Das individuelle Krankheitsrisiko steigt mit der Zahl der nachgewiesenen Autoantikörper. Im Erwachsenenalter spielt der Nachweis von IA2A und IAA nur noch eine untergeordnete Rolle.

### **Autoantikörper gegen Nebennierenrinde (NNR)**

Bei ca. 70 % der Patienten mit isolierten M. Addison und nahezu 100 % der Patienten mit einem polyglandulären Autoimmunsyndrom können zirkulierende Antikörper gegen die Nebennierenrinde (NNR) nachgewiesen werden. Sie treten schon jahrelang vor den klinischen Symptomen auf und sind krankheitsspezifisch.

Diese Antikörper sind gegen die Cytochrom P450 Steroid-Enzyme gerichtet, und zwar gegen die 11-beta-, die 17-alpha- und die 21-Hydroxylase. Nach neueren Untersuchungen hat der Nachweis von 21-Hydroxylase-Antikörpern auch einen gewissen prognostischen Wert.

Kinder mit organspezifischen Autoimmunerkrankungen ohne NNR-Insuffizienz wurden auf 21-Hydroxylase-Antikörper untersucht. Nahezu alle Antikörper-positiven Kinder entwickeln innerhalb von 10 Jahren (im Mittel nach einem Jahr) einen M. Addison. Dabei korreliert die anfängliche Titerhöhe mit der zeitlichen Progression der Krankheit.

Bei den Antikörper-negativen Kindern tritt in keinem einzigen Fall eine Funktionsstörung der Nebennierenrinde auf. Bei Erwachsenen tritt ein M. Addison bei 20 % auf; weitere 29 % zeigen eine subklinische NNR-Insuffizienz innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 10 Jahren.

### **Antikörper gegen Glomeruläre Basalmembran**

Bei klinischem Verdacht auf eine **akute Glomerulonephritis** muss immer an eine Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis oder ein Goodpasture-Syndrom gedacht werden. Die Patienten, häufig junge Männer, erkranken zunächst mit einer unklaren Lungensymptomatik (Husten, Atemnot), in schweren Fällen treten massive Lungenblutungen auf. Kurz darauf setzt perakut eine Glomerulo-



nephritis ein. Der Verlauf der Lungensymptomatik kann jedoch äußerst milde sein, gelegentlich tritt auch die Glomerulonephritis zuerst auf. Der Symptomkomplex von Antibasalmembran-Glomerulonephritis und Lungenblutungen wird nach seinem Erstbeschreiber als Goodpasture-Syndrom bezeichnet. Bei einer Reihe von interstitiellen Nephritiden konnten ebenfalls GBM-AK nachgewiesen werden. Ihre Bedeutung ist jedoch noch unklar

**GBM-Ak** können auf Gefrierschnitten von humaner Niere oder Affenniere nachgewiesen werden. Sie stellen sich in der Immunfluoreszenz als lineare Anfärbungen entlang der glomerulären Basalmembran dar. Beim Goodpasture-Syndrom lassen sich zusätzlich Antikörper bei Verwendung von Gefrierschnitten humaner Lungen nachweisen.

Das Zielantigen der GBM-Antikörper konnte molekularbiologisch definiert werden; es handelt sich um die sogenannte M2-Untereinheit des Kollagens 4, welches wesentlicher Baustein der glomerulären Basalmembran ist. Gereinigtes M2-Antigen kann nun in einem ELISA eingesetzt und die entsprechenden hochspezifischen Antikörper nachgewiesen werden.

### **Antikörper gegen Schilddrüsenantigene**

Schilddrüsenerkrankungen haben häufig eine autoimmune Ursache. Sie beruhen auf einer Immunreaktion gegen Antigene der Schilddrüse. Wichtigste Autoantikörper bei den autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen sind:

**Antikörper gegen Schilddrüsenperoxidase (TPO)**, TPO-Ak sind typisch für die Autoimmunthyreoiditis und M. Basedow.

**Thyreoglobulin-Antikörper (Anti-Tg, TAK)**, die vorwiegend bei Autoimmunthyreoiditis auftreten.

**TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)**; sie binden an den TSH-Rezeptor und können über eine stimulierende Wirkung zur Ausbildung eines M. Basedow führen o. ä.

### **Pemphigus**

Beim Pemphigus zeigen sich wasserklare, schlaflige Blasen auf vorher unveränderter Haut oder auf den Schleimhäuten. Bei 90 % der Pemphigus-Patienten können die für die Erkrankung bedeutsamen Pemphigus-Antikörper (Ak gegen Interzellulärschicht, Ak gegen Stachelzell-desmosomen) im Blut nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich um Autoantikörper, die an Desmoglein, einem Adhäsionsmolekül auf den Desmosomen, binden. Diese sind beim Pemphigus vulgaris gegen Desmoglein 1 (Dsg1) und beim Pemphigus foliaceus gegen Desmoglein 3 (Dsg3) gerichtet, Patienten mit gleichzeitigem Haut- und Schleimhautbefall haben Antikörper gegen Dsg1 und Dsg3. Zur Sicherung der Diagnose werden normalerweise in örtlicher Betäubung zwei kleine Hautproben entnommen, die anschließend mikroskopisch untersucht werden.

Beim bullösen Pemphigoid ist der Nachweis von AK gegen epidermale Basalmembran und Pemphigoid-Antikörpern (BP180) in erster Linie gegen Hemidesmosomen gerichtet. Zur weiteren Abgrenzung vom Pemphigus ist die zusätzliche Bestimmung von AK gegen Stachelzell-desmosomen (Interzellulärschicht) sowie eine Hautbiopsie mit entsprechender Immunhistologie erwägenswert.

### **Heparin-induzierte Thrombozytopenie**

Bei der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HiT II) handelt es sich um ein durch Arz-





neimittel hervorgerufenen immunvermitteltes Syndrom, das mit einer Thrombozytopenie und gleichzeitig thrombotischen Ereignissen einhergeht. Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie tritt in bis zu 5 % der Fälle bei Patienten auf, die mit unfraktioniertem Heparin behandelt werden. Im Labor werden Antikörper gegen den Komplex aus Heparin und Plättchenfaktor 4 nachgewiesen.

Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HiT II) muss gegen andere Formen der Thrombozytopenie abgegrenzt werden. Hierbei ist wichtig, dass unter Heparin in der frühen Phase der Behandlung (innerhalb von 4 Tagen) ein Abfall der Thrombozytenzahl auftreten kann, der jedoch nicht fortschreitet, sondern sich trotz der weiteren Behandlung mit Heparin zurückbildet. Der Abfall ist in aller Regel deutlich geringer als 50% und nur selten werden Werte unter 100.000 Thrombos/µl erreicht. Diese frühe Thrombozytopenie wird als Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I (HiT I) bezeichnet. Sie führt nicht zu Thrombosen und erfordert keinen Abbruch bzw. keine Umstellung der Thromboseprophylaxe mit Heparin. Außer HiT I stehen die disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) und die idiopathisch thrombozytopenische Purpura (ITP) bei der Differenzialdiagnose an erster Stelle. Auch andere Formen der unspezifischen Thrombozytenaktivierung z. B. durch Anlagerung von Immunkomplexen sind möglich. Gegebenenfalls ist auch an eine Immunthrombozytopenie zu denken, die z.B. durch Medikamente induziert werden oder nach Transfusionen auftreten kann.

### Autoantikörper bei neurologischen Erkrankungen

#### **Autoantikörper-Diagnostik bei immunvermittelten Polyneuropathien (PNP)**

Die Ursachen von Polyneuropathien sind vielfältig und ihre Diagnostik und Therapie entsprechend komplex. Neben endotoxisch-metabolisch (V. a. Diabetes mellitus), exotoxisch (V. a. Alkohol) und vaskulär bedingten PNP müssen bei den entzündlichen Auslösern dieser Nervenerkrankungen außer bakteriellen und viralen Erregern ätiologisch insbesondere immunologische Faktoren berücksichtigt werden.

Polyneuropathien in Assoziation mit Paraproteinämien führen meist zu symmetrischen, distal betonten und im Verlauf oft chronisch progredienten Missempfindungen. Charakteristisch für die multifokale motorische Neuropathie (MMN) sind progrediente, meist asymmetrische und distalbetonte Paresen ohne sensible Defizite, bei denen der serologische Nachweis von GM1-Ak insbesondere zur Abgrenzung gegenüber der amyotrophischen Lateralsklerose dient.

GD1b-Ak können bei MMN sowie bei sensorischer Neuropathie, bei der klinisch Ataxie, Missempfindungen und Taubheitsgefühl im Vordergrund stehen, nachgewiesen werden. Zu den wichtigsten immunologisch vermittelten Erkrankungen zählt das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), bei dem eine rasche Entwicklung von symmetrisch verteilten schlaffen Paresen imponiert und bei einem Teil der Patienten GM1-AK im Serum nachweisbar sind.

Beim Miller-Fisher-Syndrom (MFS), einer Variante des GBS mit Ophthalmoplegie, Ataxie und Areflexie, werden in bis zu 90% der Fälle GQ1b-AK nachgewiesen.

#### **MAG= Myelin-Assoziiertes Glykoprotein**

Einige Formen immunvermittelten Polyneuropathien sind mit dem Auftreten von spezifischen Autoantikörpern im Serum assoziiert.



Die Ak-Bildung kann sich teilweise gegen ein Glykoprotein in der Zellmembran von Myelinscheiden (MAG= Myelin-Assoziiertes Glykoprotein) richten.

Anti-MAG-Ak scheinen bei monoklonalen IgM-Gammopathien ursächlich an der Demyelinisierung der betroffenen Nervenbahnen beteiligt zu sein und können im Serum mit einer Frequenz von über 50% nachgewiesen werden. Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIPD) geht mit langsam progredienten, symmetrisch betonten Paresen einher und weist in Einzelfällen eine Ak-Bildung gegen MAG auf.

### **Gangliosid-Autoantikörper**

Ganglioside setzen sich alle aus einem Lipid und einer Oligosaccharidkette zusammen, unterscheiden sich aber in der Anzahl und Position der Sialinsäuremoleküle (GM1, GD1b, GQ1b):

- Anti-GM1
- Anti-GM2
- Anti-GD1b
- Anti-GQ1b

Gangliosid-Antikörper werden u.a. gefunden bei immunvermittelten Neuropathien:

Guillain-Barre-Syndrom (GBS), Motoneuronsyndrom, Miller-Fisher-Syndrom, multifokale motorische Neuropathie, CIDP (chronisch inflamm. demyelin. Polyneuropathie) und MS

### **Autoantikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren**

Die Myasthenia gravis ist häufig mit dem Nachweis von Autoantikörpern gegen Acetylcholin-Rezeptoren im Blut assoziiert. Bei bis zu 20% der Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis sind diese jedoch negativ.

### **Antikörper gegen Muskelspezifische Tyrosin-Kinase**

Bei einem Teil der Myasthenie-Fälle ohne Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren werden Antikörper gegen muskelspezifische Tyrosin-Kinase gefunden und erhöhen somit die diagnostische Sensitivität der Myasthenia gravis.

### **Titinantikörper**

Die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Titin empfiehlt sich zum Ausschluss eines Thymuskarzinoms oder ein epitheliales Thymom bei Myasthenia gravis-Patienten. Ca. 70 % der Thymom-Patienten weisen erhöhte Titin-Antikörpertiter auf.

### **Anti-CV2, Anti-Amphiphysin**

Anti-CV2 und Anti-Amphiphysin sind paraneoplastische Antikörper, die bei Patienten mit sensomotorischen Neuropathien und dem stiff man-syndrom nachgewiesen und im Verdachtsfall auch im Liquor bestimmt werden können.

### **Calcium-Kanal-Autoantikörper**

Calcium-Kanal-Autoantikörper sind entscheidend in der Diagnostik des Lambert-Eaton Syndroms (LEMS). Die primäre physiologi-





sche Störung beim Lambert-Eaton Syndrom liegt in einer verminderten Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin aus den Nervenendigungen in den synaptischen Spalt. Ursache hierfür sind Autoantikörper gegen ein Membranprotein der Nervenzelle, nämlich den spannungsabhängigen Calcium-Kanal. Infolgedessen entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine rasche Ermüdbarkeit bei körperlicher

Belastung kombiniert mit einer Schwäche vor allem der Oberschenkel- und Beckenmuskulatur. Im Gegensatz zur Myasthenia gravis mit ähnlicher Symptomatik finden sich beim LEMS positive Antikörper gegen Calcium-Kanäle und keine Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren.



**Klinisch relevante Antikörper-Reaktivitäten bei paraneoplastischen Ätiologie.**

Name	Synonym	Antigen	Funktion	PND	häufigste Tumore
ANNA-3		170 kD	unbekannt	Neuropathie, PKD, PLE	SCLC
Anti-Amphiphysin		Amphiphysin	Vesikel Endozytose	Stiff man-Syndrom	Mamma; SCLC
Anti-CV2	anti-CRMP5	CRMP5	neuronale Entwicklung	Enzephalitis	SCLC, Thymom
Anti-Hu	ANNA-1	Hu Proteine	RNA Bindung	Enzephalomyelitis, Neuropathie	SCLC, Neuroblastom
Anti-Ma		Ma Proteine	unbekannt	Rhombenzephalitis PLE	Mamma, verschiedene
Anti-Recoverin		Recoverin	Retina	Retinopathie	Lunge
Anti-Ri	ANNA-2	NOVA	RNA Bindung	POMA	Mamma, SCLC
Anti-Ta/Ma2		Ma Proteine	unbekannt	PLE, Rhombenzephalitis	Hoden
Anti-Titin		Titin	Muskelfilament	Myasthenia gravis	Thymom
Anti-Tr	PCA-Tr	unbekannt	unbekannt	PKD	M. Hodgkin
Anti-Yo	PCA-1	cdr2, cdr62	DNA Bindung	PKD	Ovar, Mamma, Uterus
PCA-2		280 kD	unbekannt	Enzephalitis, LEMS, Neuropathie	SCLC

Paraneoplastische Syndrome: aus Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie



## Blutgruppen

Blutgruppen werden durch Antigene auf der Erythrozyten-Membran charakterisiert. Sie sind überwiegend bei der Geburt schon ausgeprägt.

Von den mehr als 400 bekannten Antigenen haben vor allem das ABO-System, das Rh-System sowie das Kell-System klinisches Interesse. Diese erstreckt sich hauptsächlich auf **Transfusionen** und die durch Isoantikörper gegen fetale Erythrozyten verursachte fetale **Erythroblastose**.

### Antigene des ABO-, Rhesus- und Kell-Systems

Die drei Gene des **ABO-Systems** kombinieren sich zu den sechs Genotypen AA, BB, OO, AB, AO, BO, wobei zusätzlich zwischen A1 und A2 unterschieden werden kann. O ist jedoch ein stummes Gen und bewirkt an der Erythrozytenmembran kein nachweisbares Genprodukt. Dabei sind A und B dominant über O, zwischen A und B wird Kodominanz beobachtet. Somit lassen sich phänotypisch nur die vier Gruppen O (44 %), A (45 %), B (8 %) und AB (3 %) nachweisen, wobei zwischen AA und AO sowie BB und BO nicht unterschieden werden kann.

Die Antigene des **Rhesus-Systems** werden mit C, c, D, d, E, e bezeichnet. „d“ bewirkt ähnlich wie O kein nachweisbares Genprodukt. Eine Unterscheidung zwischen DD und Dd ist somit nicht möglich. Jeweils eines dieser Merkmale wird im Rhesus-Blutgruppensystem vererbt. Blut, das Erythrozyten mit Antigen „D“ enthält, wird als **Rhesus-positiv** (85 %) bezeichnet; Blut dessen Erythrozyten die D-Eigenschaft fehlt („d“) als **Rhesus-negativ** (15 %). „D“ hat die größte antigene Wirksamkeit für eine D-negative Person. Träger sehr schwacher D-

Eigenschaft werden als D-weak bezeichnet und gelten als Rh positiv (**D weak** positiv).

Im **Kell-System** unterscheidet man zwischen der „K“-Eigenschaft (Kell) und der „k“-Eigenschaft (**cellano**) der Erythrozyten; in Mitteleuropa sind 91,0 % Kell-negativ (kk), 8,8 % (Kk) bzw. 0,2 % Kell-positiv (KK).

Weitere Blutgruppen bzw. -systeme sind : Duffy, Kidd, Lewis, Lutheran, MNS und P-. Sie können bei Transfusionen von Bedeutung sein.

Die Antigene A und B kommen nicht nur auf Erythrozyten, sondern auch auf Darmbakterien vor (heterophile Antigene). So führt die Besiedelung der Darmflora im ersten Lebensjahr zur Bildung von Antikörpern (Isoagglutinine Anti-A und Anti-B), wenn die eigenen Erythrozyten diese Antigene nicht tragen. Daher weist - mit Ausnahme der Neugeborenen und manchmal alten Menschen und Immunsupprimierten - jeder Mensch Antikörper gegen die ABO-Antigene auf, die er nicht selbst besitzt. Daher werden diese Antikörper als „**reguläre Antikörper**“ bezeichnet.

In der Regel jedoch unterbleibt die Produktion eines Antikörpers, der gegen ein körpereigenes Antigen gerichtet ist. Sog. „**irreguläre Antikörper**“ entstehen entweder bei nicht kompatiblen Bluttransfusionen, im Rahmen von Schwangerschaften oder selten aus nicht zu erklärenden Ursachen (Kontakt mit Mikroorganismen).

Im Rhesus-System sind keine Isoagglutinine nachweisbar. Antikörper des Rhesussystems sind fast immer **Immunantikörper**. Rh-ähnliche Substanzen sind in der Natur bisher nicht nachgewiesen. Anti-Kell ist der häufigste Immunantikörper gegen Erythrozyten außerhalb des ABO- und Rhesus-Systems.

Probleme mit irregulären Antikörpern treten bei Transfusionen und als Erythroblastosis fetalis oder Morbus haemolyticus neonatorum –



überwiegend aus dem Rhesus- und Kell-System - bei Schwangerschaften auf. Die Bestimmung des Rhesusfaktors ist daher insbesondere für Schwangere wichtig und gehört daher zu den gesetzlich vorgeschriebenen Laboruntersuchungen.

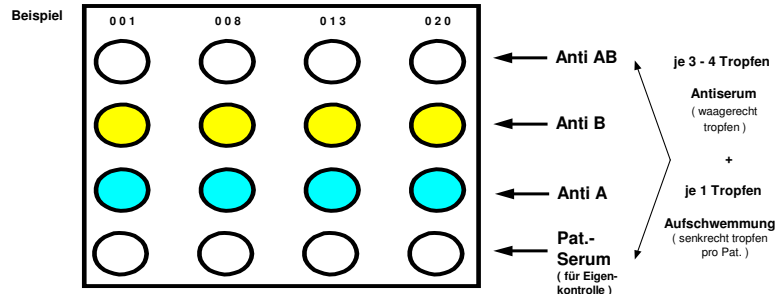
Denn bei Schwangerschaften kann sich folgende ungünstige Konstellation ergeben: Die Mutter ist Rh-negativ (dd) und der Vater ist Rh-positiv (DD oder Dd).

Reinerbig Rh-positive (DD) Väter vererben das Rhesus-Antigen D in jedem Fall, der Fetus wird ebenfalls Rh-positiv sein. Bei gemischterbigen Rh-positiven Vätern (Dd) ist das Kind zu 50% Rh-positiv und zu 50 % Rh-negativ.

Besonders während der Geburt, aber auch im Zuge einer Fehlgeburt oder eines Schwangerschaftsabbruchs gelangt eine größere Menge kindliches Blut (während der Geburt über die Wundfläche Placenta/Uterus) in den Kreislauf der Mutter. Von der Mutter gebildete Antikörper (Anti D) zerstören das eingedrungene Blut des Kindes. Die ebenfalls gebildeten Gedächtniszellen sorgen dann bei der nächsten Schwangerschaft dafür, dass sehr schnell Antikörper gegen das Blut des zweiten Kindes gebildet werden. Durch die Gabe einer Anti-D-Prophylaxe während der Schwangerschaft (28. Woche) und innerhalb von 72 Stunden nach der Geburt kann bei Rh-negativen Schwangeren die Bildung von Anti-D bei der Mutter verhindert werden.

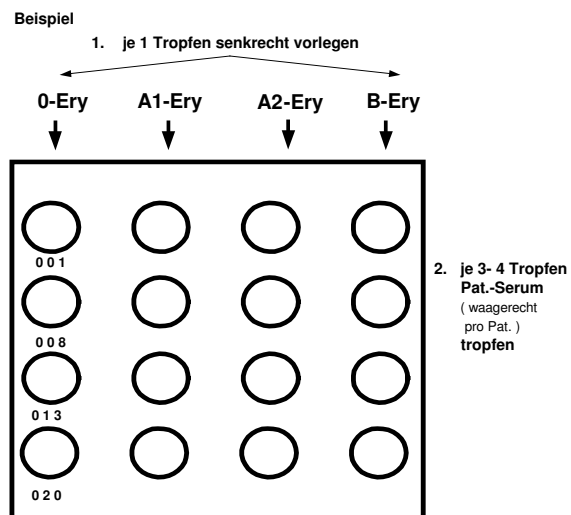
Seltenerer mütterliche Antikörper sind Anti-E, e, C und c im Rhesus-System sowie Anti-Kell, bei denen allerdings eine Antikörperprophylaxe nicht möglich ist.

### Blutgruppenhauptbestimmung: Hinprobe



- Die Platten werden zuerst mit Patientennummern versehen
- Pro Pat.: Blutkuchen, Leerröhrchen f. Aufschwemmung u. Serumröhrchen stehen hintereinander auf dem Ständer
- etwas Nativblut in einem Plastikröhrchen mit 1 ml NaCl ( 0,89 % ) vermischen = Aufschwemmung
- Die Platten werden 10- 15 Minuten auf das Schüttelgerät gestellt
- Das Ergebnis wird in die Arbeitsplatzliste - Spalte a-AB, a-B, a-A , EK eingetragen

### Blutgruppenhauptbestimmung: Rückprobe



- Die Platten werden zuerst mit Patientennummern versehen
- Pro Pat.: Blutkuchen, Leerröhrchen f. Aufschwemmung u. Serumröhrchen stehen hintereinander auf dem Ständer
- etwas Nativblut in einem Plastikröhrchen mit 1 ml NaCl ( 0,89 % ) vermischen = Aufschwemmung
- Die Platten werden 10- 15 Minuten auf das Schüttelgerät gestellt
- Das Ergebnis wird in die Arbeitsplatzliste - Spalte 0 , A1 , A2 , B eingetragen



## Kälteagglutinine

Die Kälteagglutininkrankheit beruht auf der Bindung von Autoantikörpern an Erythrozyten bei Temperaturen, die unterhalb der physiologischen Körpertemperatur an den der Kälte ausgesetzten Körperteile liegt. In der Folge können diese agglutinieren und zerstört werden. Da sie sich gegen die eigenen Erythrozyten richten, nennt man sie auch Kälte-Autoantikörper.

Im Gegensatz zum Normalen, der nur sehr wenige solcher Kälte-Autoantikörper besitzt, haben Patienten mit einem *Kälteagglutinin-syndrom* so viel mehr Antikörper, dass die Agglutination bereits bei einem Absinken der Temperatur in den Blutgefäßen auf 20 bis 25 C ° zustande kommt.

Bei der sehr seltenen angeborenen *Kälteagglutininkrankheit* finden sich so hohe Antikörpertiter, dass es bereits bei Temperaturen um die 30 C ° zur Agglutination kommt und diese Personen nur in extrem warmen Klima leben können.

### *Idiopathische Kälteagglutininkrankheit*

Diese Form betrifft meistens ältere Menschen. Sie zeigt meist einen eher langsamen, gutartigen Verlauf.

### *Nach Infektionen*

Besonders nach Infektionen mit *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr-Virus, seltener auch nach anderen Infektionen, werden Kälteagglutinine beobachtet. Die Kälteagglutinine kehren nach 2-3 Wochen wieder zu Normalwerten zurück.

### *Lymphome*

B-Lymphozyten und die aus ihnen entstehenden Plasmazellen können Immunglobuline sezernieren. Aber auch B-Zell-Lymphome (inkl. Morbus Waldenström) und das Plasmozytom (Multiples Myelom) produzieren oft Antikörper. In manchen Fällen

sind diese Antikörper Kälteagglutinine. *Akrozyanose*: Kälteagglutinine führen zur Verstopfung der kleinen Blutgefäße in den Körperspitzen bei Kälteeinwirkung. Die Akren sind deshalb betroffen, weil dort die Temperatur am niedrigsten ist. Diese Verstopfungen können zur vorübergehenden Blässe, meist aber eher zu einer bläulich-violetten Färbung führen. Neben der Verfärbung können die Gefäßverstopfungen auch zu Schmerzen, Taubheitsgefühl oder anderen Missempfindungen führen.

*Hämoglobinurie*: Ein anderes Symptom ist der rötlich verfärbter Harn. Kommt es auch zur Zerstörung der roten Blutkörperchen, kann das Hämoglobin über die Niere in den Urin kommen.

*Leichte Gelbsucht*: Da beim Abbau des roten Blutfarbstoffes der Farbstoff Bilirubin entsteht, kann dieser im Blut ansteigen und zu einer Gelbfärbung führen (sichtbar besonders an der weißen Lederhaut der Augen). *Anämie*: In schweren Fällen kann die andauernde Hämolyse zu einer Anämie führen. Allgemein treten alle Beschwerden in der kalten Jahreszeit verstärkt auf.

Eine ursächliche Therapie steht leider nicht zur Verfügung. Symptomatisch steht der Schutz vor der Kälte im Vordergrund, in schweren Fällen können Immunsuppressiva oder eine Plasmapherese eingesetzt werden.

## Kryoglobuline

Kryoglobuline sind Blutproteine, die bei niedrigen Temperaturen unlöslich sind und dann präzipitieren. Stellt man Serum eines Patienten mit Kryoglobulinen in den Kühlschrank, so entsteht nach 1 bis 2 Tagen ein weißlicher Bodensatz, der sich nach Erwärmung wieder löst. Kryoglobuline können folgendermaßen typisiert werden.

Typ I



Monoklonales Immunglobulin, meist IgM, IgG, selten IgA oder Bence-Jones-Protein, Vorkommen bei M. Waldenström, Plasmozytom, meist hoher Kryokrit, Häufigkeit ca. 5-10%, Präzipitation meist nach drei bis 18 Stunden

#### Typ II

Gemischte Kryoglobulinämie, monoklonales IgM, selten IgA/G, Rheumafaktor-Aktivität (Vernetzung Fc), Vorkommen bei idiopathischen, lymphoproliferativen, autoimmunen oder infektiösen Erkrankungen, Häufigkeit ca. 50-65%, Präzipitation oft nach < 72 h

#### Typ III

Polyklonale Anti-Immunglobuline, meist IgM, bilden mit anderen Ig Immunkomplexe, andere Proteine können mit enthalten sein, Vorkommen bei autoimmunen oder infektiösen Erkrankungen, Häufigkeit ca. 30%, Präzipitation oft nach 72 h

Klinisch zeigen sich bei Typ I Blässe, Blau-Violett-Färbung sowie Schmerzen der Finger (Raynaud-Phänomen) oder Absterben von Gewebe an kälteexponierten Stellen wie Nasenspitze, Ohren, Zehen- oder Fingerspitzen. Neben diesen Symptomen findet man besonders bei Typ II und III Hautblutungen, allgemeine Schwäche, Gelenkschmerzen, Glomerulonephritis und Neuritis.

### HLA-System

Unter Histokompatibilitätssystemen werden Zelloberflächen-Antigene zusammengefaßt, die für die Abstoßung eines Transplantats eines vom Empfänger verschiedenen Spenders verantwortlich sind. Der beim Menschen wichtigste Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex =MHC) ist das HLA-System. Obwohl Unverträglichkeiten im HLA (Humane

Lymphocyte Antigene)-System ursprünglich als Mitursache einer Transplantatabstoßung entdeckt wurde, sind die in diesem System exprimierten Proteine für eine Reihe immunologischer Reaktionen verantwortlich. Insbesondere entscheiden sie über das korrekte Zusammenarbeiten komplizierter Zellfunktionen, die für eine spezifische Immunantwort über das lymphozytäre System notwendig sind (Antigenpräsentation, Zellproliferation, Zytotoxizität). Dabei unterscheidet man zwischen HLA-A-, B-, C- (Klasse I) sowie DR- und DQ- (Klasse II) Genen. Für jedes Gen existieren jeweils zwei Merkmale.

Eine große Zahl von Krankheitsbildern zeigen starke Assoziationen zu bestimmten HLA-Merkmalen. Dabei versteht man unter einer relativen Risikoerhöhung (RR) für eine bestimmte Erkrankung den Wert, für den bei einem Träger eines HLA-Merkmals die Wahrscheinlichkeit besteht, tatsächlich zu erkranken. Bekanntestes Beispiel ist der Morbus Bechterew, bei dem über 90% der Patienten das entsprechende Merkmal B-27 tragen. Ein gehäuftes Auftreten des Merkmals B-27 findet man auch beim Reiter-Syndrom. Die Rheumatoide-Arthritis ist mit dem Merkmal DR-4 verstärkt assoziiert. Eine Reihe von Autoimmunerkrankungen sind mit dem Merkmal B-8 assoziiert. Bei Patienten mit familiärer Hämochromatose findet man häufig das Merkmal A-3, während bestimmte DR-Merkmale mit Erkrankungen wie der Zöliakie, Dermatitis herpetiformes, Morbus Addison, Multipler Sklerose und Narkolepsie verbunden sind.

Das gehäufte Auftreten bestimmter Histokompatibilitäts-Antigene kann zur Diagnostik o.a. Erkrankungen verwendet werden. Der Nachweis der entsprechenden HLA-Merkmale erhärtet den Verdacht auf die entsprechende Erkrankung.

Für eine komplette HLA-Typisierung benötigt man ca. 5 ml EDTA-Blut. Die entsprechenden





HLA-Merkmale werden mittels molekularbiologischen Methoden nachgewiesen. Für die ausschließliche Bestimmung von HLA-B27 ist auch ein durchflusszytometrischer Nachweis ausreichend.

### Lymphozytentypisierung

In der Durchflusszytometrie werden Zellen oder andere Partikel in einer Einzelzellsuspension durch hydrodynamische Fokussierung an einem gebündelten Laserstrahl geeigneter Wellenlänge vorbeigeleitet. Durch die Vorwärts- und Seitwärtslichtstreuung erhält man Informationen über Größe und Granularität der untersuchten Partikel. Durch immunologische Markierung mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern können zusätzlich bestimmte Eigenschaften von Zellen oder Zellpopulationen, wie z. B. die Expression von Oberflächenantigenen von Lymphozyten auf Einzelzellebene analysieren werden.

Innerhalb der für die zelluläre Immunantwort verantwortlichen Zellen bilden die Lymphozyten eine morphologisch sehr einheitliche Zellpopulation; dennoch bestehen funktionell große Unterschiede. Mittels markierter monoklonaler Antikörper gelingt es heute, diese verschiedenen Lymphozyten qualitativ und quantitativ zu differenzieren.

So werden derzeit drei verschiedene Gruppen unterschieden:

1. Die **T-Lymphozyten**, deren Prägung und Differenzierung im Thymus erfolgen,
2. die **B-Lymphozyten** mit ihrer Differenzierung im Knochenmark und
3. die **natürlichen Killerzellen** (NK-Zellen), deren Herkunft noch unklar ist.

Die Funktion der T-Lymphozyten sind sehr vielfältig. Man unterscheidet T-4 Helferzellen, welche durch Antigen-Kontakt aktiviert werden und über die Produktion von Inter-

leukin eine stimulierende Wirkung auf andere Abwehrzellen, unter anderem die B-Zellen, haben.

Innerhalb der T-8-Lymphozyten gibt es Suppressorzellen, die die Proliferation anderer Abwehrzellen, z.B. der B-Zellen, hemmen. Die zytotoxischen T-Zellen erkennen und vernichten von Abwehrzellen präsentiertes antigenes Material.

Die B-Zellen werden von T-4-Helferzellen aktiviert, transformieren dann zu Plasmazellen und produzieren die für z.B. virale Infekte charakteristischen Antikörper. NK-Zellen reagieren mit bereits mit Antikörpern beladenen Antigenen, unabhängig von der Vorverarbeitung der Antigene durch körpereigene Makrophagen.

Das Zusammenspiel dieser hochspezialisierten Abwehrzellen ist von komplexer Natur; schon geringe Störungen auch nur einer Zellpopulation können zu schwerwiegenden Krankheiten (Immunschwäche, überschießende Immunabwehr) führen.

Eine Indikation für die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen ergibt sich bei folgenden Krankheitsbildern:

Verlaufsbeobachtung von HIV-positiven Patienten

gehäuften bakteriellen und viralen Infektionen

Verlaufsbeobachtung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (LE)

Patienten mit immunsuppressiver oder immunstimulierender Therapie

Tumorpatienten

unklare Lymphozytose (DD zur CLL)

Transplantatabstoßung

### BAL

Bei der BAL (Bronchoalveoläre Lavage) werden ca. 100 ml sterile, physiologische Kochsalzlösung bronchoskopisch instilliert und wieder aspiriert. Die so gewonnene Flüssigkeit stellt ein wertvolles Probenmaterial dar,



welches für verschiedene Erregernachweise sowie zytologische und proteinchemische Untersuchungen entscheidende differentialdiagnostische Hinweise geben kann.

Mittels speziell angefertigter Zytozentrifugenpräparate lassen sich neben der Gesamtzellzahl auch die prozentualen Anteile von Granulozyten, Eosinophilen, Lymphozyten und Makrophagen bestimmen, die typisch für verschiedene pulmonale Krankheitsbilder sowie deren Verlaufskontrolle sind.

Eine weitere Möglichkeit der Differentialdiagnostik interstitieller Lungenerkrankungen besteht in der Analyse der Lymphozyten-subpopulation in der BAL. Auch bei der zellulären Untersuchung ist auf eine schnelle Bearbeitung des Probenmaterials zu achten.