



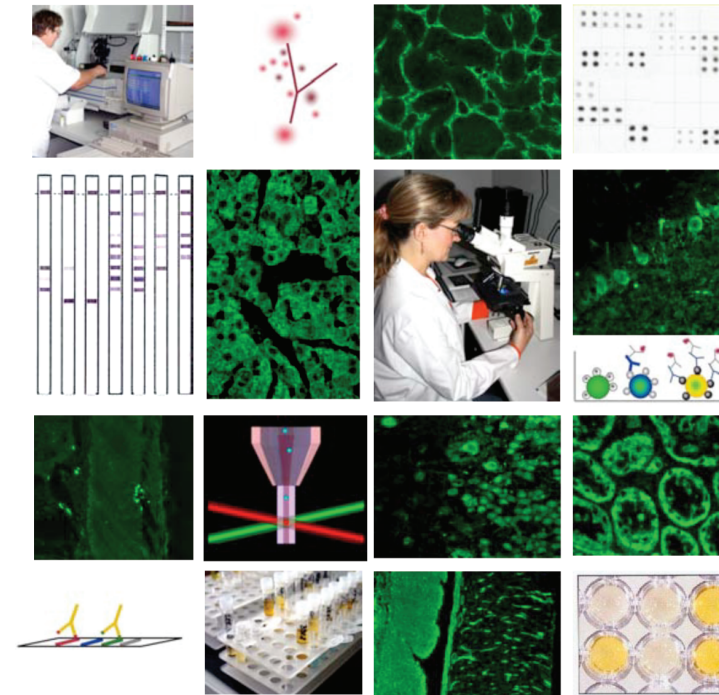
Die Bestimmung von Autoantikörpern ist ein wesentlicher Bestandteil in der Diagnostik und teilweise auch Prognostik von organspezifischen Autoimmunerkrankungen. Da praktisch alle Organe und Gewebe von Autoimmunprozessen betroffen sein können, sind nahezu alle medizinischen Disziplinen mit Autoimmunerkrankungen konfrontiert. Die Zahl neu beschriebener Autoantikörper mit gesicherter oder potentieller diagnostischer und/oder pathogenetischer Relevanz bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen steigt beständig an. Auch in der Entwicklung und Optimierung von Nachweismethoden für Autoantikörper wurden beträchtliche Fortschritte gemacht. So sind immer mehr Autoantikörper in einem normalen Routinelabor bestimmbar. Insbesondere die Diagnostik und Differenzialdiagnostik neurologischer Erkrankungen profitiert von den Erkenntnissen und Neuentwicklungen der letzten Jahre auf diesem Gebiet. Durch all diese Fortschritte steigen jedoch auch die Anforderungen bezüglich der Indikationsstellung für serologische Untersuchungen sowie hinsichtlich der Interpretation der Laborbefunde. Vorliegendes Nachschlagewerk soll hierbei hilfreiche Informationen liefern. Es richtet sich an alle Ärzte und in der Diagnostik tätigen Naturwissenschaftler, die in ihrer täglichen Arbeit mit Autoimmunerkrankungen konfrontiert sind. Der Band widmet sich sowohl den bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen auftretenden Autoantikörpern als auch den organspezifischen Autoimmunerkrankungen und ihren Symptomen. Neben den als Diagnosemarkern anerkannten Autoantikörpern werden dem Nutzer auch jene Autoantikörper vorgestellt, deren einstige diagnostische Bedeutung heute nicht mehr gegeben ist. Zahlreiche neu beschriebene Autoantikörper mit gesicherter oder potentieller klinischer Relevanz, welche der Routinediagnostik bisher jedoch noch nicht zugänglich sind, werden ebenfalls beschrieben, so dass dieses Nachschlagewerk auch für den in der Autoimmunologie tätigen Wissenschaftler von Interesse ist.

ISBN 978-3-89967-688-4
www.pabst-publishers.de

K. Conrad, W. Schößler, F. Hiepe

Autoantikörper bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen

Karsten Conrad, Werner Schößler, Falk Hiepe
**Autoantikörper bei organspezifischen
Autoimmunerkrankungen**
Ein diagnostischer Leitfaden



Immundiagnostische Bibliothek
der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V.



PABST

Immundiagnostische Bibliothek der
Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e. V.

Herausgeber: K. Conrad (Dresden)
U. Sack (Leipzig)

Autoren

PD Dr. Karsten Conrad
Institut für Immunologie
Medizinische Fakultät der Technischen Universität Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
E-mail: K_Conrad@mail.zih.tu-dresden.de

Prof. Dr. med. Falk Hiepe
Charité Universitätsklinik
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie
Schumannstraße 20/21
10117 Berlin
E-mail: Falk.Hiepe@charite.de

Dr. rer. nat. habil. Werner Schößler
Rathenaustraße 12
16341 Panketal
E-mail: Dr.Schoessler@arcor.de

Karsten Conrad, Werner Schößler, Falk Hiepe

Autoantikörper bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen

Ein diagnostischer Leitfaden

Immundiagnostische Bibliothek
der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V.



PABST SCIENCE PUBLISHERS
Lengerich, Berlin, Bremen, Miami,
Riga, Viernheim, Wien, Zagreb

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	XV
Erläuterungen zur Nutzung dieses Buches	1
Einleitung	2

Teil 1 **Autoantikörper bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen**

17 α -Hydroxylase-Antikörper	6
21-Hydroxylase-Antikörper	6
AADC-Antikörper	6
Acetylcholinrezeptor-Antikörper, allgemein	6
Acetylcholinrezeptor-Antikörper, im engeren Sinne	7
ADAMTS13-Antikörper	8
Adrenozeptor-Antikörper	9
Aktin-Antikörper	9
Alpha-Enolase-Antikörper	10
Alveoläre Basalmembran-Antikörper	11
AMA (antimitochondriale Antikörper)	12
AMA-M2	14
AMA-M4	17
AMA-M8	18
AMA-M9	19
AMPA-Rezeptor-Antikörper	20
Amphipysin-Antikörper	21
Angiotensin 1-Rezeptor-Antikörper	23
ANNA-1	23
ANNA-2	23
ANNA-3	23
Antimitochondriale Antikörper	25

Antineuronale nukleäre Antikörper (ANNA)	25
Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA)	25
Antinukleäre Antikörper (ANA)	25
Anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörper (ASCA)	27
Aquaporin-4-Antikörper	29
Aromatische L-Aminosäurendecarboxylase-Antikörper	30
ASGPR-Antikörper	31
Atypische ANCA	33
Becherzell-Antikörper (BAK)	33
Beta 1-adrenerge Rezeptor-Antikörper	37
Bithermische Hämolyse	37
BP180-Antikörper	37
BP230-Antikörper	38
C1-Inhibitor-Antikörper	38
C1q-Antikörper	40
C3-Nephritisfaktor	41
C4-Nephritisfaktor	42
Calciumkanal-Antikörper	43
Calciumsensitiver Rezeptor-Antikörper	45
CAR-Antikörper	46
Carboanhydrase II-Antikörper	47
CV2/CRMP5-Antikörper	48
CYP-Antikörper	49
Cytochrom P450-Antikörper	49
Cytochrom P450 side chain cleavage enzyme (P450sc)-Antikörper	50
Desmoglein 1-Antikörper	50
Desmoglein 3-Antikörper	51
Donath-Landsteiner-Antikörper	51
Endomysium-Antikörper (EMA)	51
Enterozyten-Antikörper	53
Erythrozyten-Antikörper	54
Faktor B-Antikörper	57
Faktor H-Antikörper	57
Faktor VIII-Antikörper	57
FcεRI-Antikörper	60
Fc-Rezeptor-Antikörper	61
Folatrezeptor-Antikörper	61
GABA _B -Rezeptor-Antikörper	61
GAD-Antikörper	62
Ganglionäre nAChR-Antikörper	64
Gangliosid-Antikörper	66
Gephyrin-Antikörper	71

Gerinnungsfaktoren-Antikörper	71
Gewebstransglutaminase-Antikörper (GTG)	71
Gliadin-Antikörper	74
Glomeruläre Basalmembran-Antikörper	77
GluR3-Antikörper	80
Glutamatrezeptor-Antikörper	81
GOR-Antikörper	81
gp210-Antikörper	82
Herzmuskel-Antikörper	84
Hitzeschock-Protein-Antikörper	85
H ⁺ /K ⁺ -ATPase-Antikörper	86
Hormon-Antikörper	86
Hu-Antikörper (ANNA-1)	86
IA2-Antikörper	89
Inselzell-Antikörper	91
Insulin-Antikörper	93
Insulinrezeptor-Antikörper	95
Intrinsic-Faktor-Antikörper	95
Kaliumkanal-Antikörper	97
Kälteantikörper	99
Komplement-Antikörper	99
Kollagen VII-Antikörper	100
Kolon-Epithel-Antikörper	100
LAD-1-Antikörper	101
Lamin-Antikörper	101
Lamin B-Rezeptor-Antikörper	102
LAMP-2-Antikörper	104
LC-1-Antikörper	105
Leydig-Zell-Antikörper	107
LKM1-Antikörper	108
LKM2-Antikörper	110
LKM3-Antikörper	111
LM-Antikörper	112
LP/SLA-Antikörper	113
Mal-Antikörper	113
Ma2-Antikörper	114
MAG-Antikörper	115
Moesin-Antikörper	117
MuSK-Antikörper	117
NALP-5-Antikörper	118
Nebennierenrinden-Antikörper	118
Neutrophilen-Antikörper	120

Neutrophilenspezifische Autoantikörper (NSA)	121
NMDA-Rezeptor-Antikörper	122
Nuclear Body-Antikörper	124
Nukleopodin-Antikörper	125
ONA-Antikörper	125
Ovar-Antikörper	128
p62-Antikörper	128
p95C-Antikörper	129
pANCA	129
Pankreas-Acinus-Antikörper (PAK)	130
Pankreas-Antikörper	131
Paraneoplastische Antikörper	132
Parietalzell-Antikörper (PCA)	132
PBCNA-Antikörper	133
Pemphigus-Antikörper	134
Pemphigoid-Antikörper	136
Phospholipase A2-Rezeptor-Antikörper	139
Phospholipid-Antikörper	139
PML-Antikörper	141
Purkinje-Zell-Antikörper Typ 2 (PCA-2)	142
Recoverin-Antikörper	143
Retikulin-Antikörper	143
Retina-Antikörper	144
Rezeptor-Antikörper	145
Ri-Antikörper	146
SLA/LP-Antikörper	147
SMA	149
SOX1-Antikörper	152
SOX13-Antikörper	153
Sp100-Antikörper	153
Spermatozoen-Antikörper	155
Steroid-produzierende Zell-Antikörper	157
SUMO-Antikörper	159
Thrombozyten-Antikörper	159
Thyreoglobulin-Antikörper	161
Thyreoperoxidase-Antikörper	163
Titin-Antikörper	166
Tr-Antikörper	166
Tropomyosin 5-Antikörper	167
Tryptophan-Hydroxylase (TPH)-Antikörper	168
TSH-Rezeptor-Antikörper (TRAK)	168
Tyrosinase-Antikörper	170

Tyrosin-Hydroxylase (TH)-Antikörper	171
Vasopressin produzierende Zell-Antikörper	171
VGCC-Antikörper	172
VGKC-Antikörper	172
Wärmeantikörper	172
von Willebrand Faktor-Antikörper	172
xANCA	173
Yo-Antikörper	173
ZnT8-Antikörper	175

Teil 2
Organspezifische Autoimmunerkrankungen –
Symptome, Entitäten, Syndrome

Adenohypophysitis	178
AIH-PBC-Overlap-Syndrom	178
AIH-PSC-Overlap-Syndrom	178
Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)	179
Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP)	179
Akute motorische und sensible axonale Neuropathie (AMSAN)	180
Akute motorische axonale Neuropathie (AMAN)	180
Akute Pandysautonomie	180
Alkalische Phosphatase-Erhöhung	180
Aminotransferasen-Erhöhung	181
Anämie	181
Angioödem	182
Anti-GBM-Nephritis	183
Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis	183
Aplastische Anämie	184
Arthrogryposis multiplex congenita (AMC)	185
Ataxie	185
Autoimmunadrenalitis	186
Autoimmunchoolangitis (AIC)	186
Autoimmune autonome Gangliopathie (AAG)	186
Autoimmune Enteropathie (AIE)	187
Autoimmune gastrointestinale Dysmotilität (AIGD)	189
Autoimmune Lebererkrankungen	189
Autoimmune lymphoproliferative Syndrome (ALPS)	190
Autoimmune Neuropathie	191
Autoimmune Pankreatitis (AIP)	192
Autoimmune Pankreatochoolangitis (AIPC)	194

Autoimmune polyglanduläre Syndrome (APS)	194
Autoimmuner Hyperparathyreoidismus	194
Autoimmuner Hypoparathyreoidismus	195
Autoimmune sklerosierende Cholangitis (ASC)	195
Autoimmunes-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermales-Dy- strophie-Syndrom (APECED)	196
Autoimmunes polyglanduläres Syndrom Typ 1 (APS-1)	196
Autoimmunes polyglanduläres Syndrom Typ 2 (APS-2)	198
Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA)	199
Autoimmungastritis	200
Autoimmunhepatitis (AIH)	201
Autoimmunhepatitis (AIH) Typ 1	206
Autoimmunhepatitis (AIH) Typ 2	206
Autoimmunhepatitis (AIH) Typ 3	207
Autoimmunhyperthyreose	207
Autoimmunhypophysitis	208
Autoimmunneutropenie	210
Autoimmunthrombozytopenie (AITP)	211
Autoimmunthyreoiditis (AIT)	212
Autoimmunthyreopathien (AITP)	213
Autoimmunurtikaria	213
Autoimmunzytopenien	215
Bickerstaff-Enzephalitis	215
Blasenbildende Dermatosen	215
Blasenbildende Autoimmundermatosen	215
Bullöses Pemphigoid	216
CANOMAD-Syndrom	217
CAR-Syndrom	218
CEC-Syndrom	218
Cerebelläre Ataxie	219
Cerebrales Folatdefizienz-Syndrom (CFDS)	219
Chagas-Kardiomyopathie	220
Cholangiopathien	220
Chronisch atrophische Gastritis	221
Chronische Hepatitis	221
Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP)	221
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)	222
Chronisch gastrointestinale Pseudoobstruktion	223
Chronisch nicht eitrig destruirende Cholangitis	224
Chronisch sensorisch-ataktische Neuropathie mit Anti-Disialosyl-Anti- körpern	224
Cogan-Syndrom	224

Colitis indeterminata	225
Colitis ulcerosa	225
Dermatitis herpetiformis (DH)	227
Diabetes insipidus	228
Diabetes mellitus Typ 1	228
Diabetes mellitus Typ 3	231
Dilatative Kardiomyopathie	231
Down-Syndrom	232
Endemischer Pemphigus foliaceus	232
Endokrine Orbitopathie	233
Enzephalitis	234
Enzephalomyelitis	235
Epidermolysis bullosa acquisita	235
Epilepsie	236
Erworbene Hemmkörperhämophilie	236
Erworbenes Angioödem Typ II	237
Evans-Syndrom	237
Funikuläre Myelose	237
Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT)-Erhöhung	238
Glomerulonephritis	238
Gluten-Ataxie	240
Glutensensitive Enteropathie	240
Goodpasture-Syndrom	240
Guillain-Barré-Syndrom (GBS)	241
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	242
Hashimoto-Enzephalitis	243
Hashimoto-Thyreoiditis	244
Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	244
Hirnstamm-Enzephalitis	245
Hyperthyreose	245
Hypogonadismus	245
Hypokomplementämisches Urtikaria-Vaskulitis-Syndrom	246
Hypophyseninsuffizienz	247
Hypothyreose	248
Idiopathische Lymphadenopathie	249
IgA-Nephropathie	249
Immuncholangiopathie	250
Immunglobulin G4-assoziierte Cholangitis (IAC)	250
Immunglobulin G4-assoziierte sklerosierende Erkrankungen	251
Infundibuloneurohypophysitis	252
Insulin-Autoimmunsyndrom (IAS)	252
Insulinresistenz Typ B	253

Interstitielle Pneumonie	253
IPEX-Syndrom	253
Kollagene Colitis	254
Kollagene Zöliakie	254
Kryptogene Hepatitis	255
Kryptogene Leberzirrhose	255
Küttner-Tumor	255
LADA	255
Lambert-Eaton myasthenisches Syndrom (LEMS)	256
Leberzirrhose	256
Lichen ruber pemphigoides	256
Limbische Enzephalitis	257
Lineare IgA-Dermatose (LAD)	259
Longitudinale extensive transverse Myelitis (LETM)	259
Lymphozytäre Colitis	260
Lymphozytäre Gastritis	260
Medikamenteninduzierte (autoimmune) Hepatitis	260
Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN)	261
Membranöse Glomerulonephritis	262
Mikroskopische Colitis	262
Mikulicz-Syndrom	263
Miller-Fisher-Syndrom (MFS)	263
Minimal-Change-Glomerulonephritis	264
Monogene Autoimmunerkrankungen	264
Morbus Addison	265
Morbus Basedow	266
Morbus Crohn	266
Morbus Ormond	267
Morbus Sudeck	267
Morvan-Syndrom	268
Motorische Neuropathie mit monoklonaler IgM-Gammopathie	268
Multifokale erworbene demyelinisierende sensibel-motorische Neuro- pathie (MADSAM)	269
Multifokale motorische Neuropathie (MMN)	269
Multiple Sklerose	269
Myasthenia gravis	271
Nebennierenrindeninsuffizienz	272
Neuromyelitis optica (NMO)	273
Neuromyotonie	275
Neuropathien mit Anti-Sulfatid-Antikörpern	275
Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (OMS)	276
Optikusneuritis	276

Ord-Thyreoiditis	277
Osteoporose	277
Ovarialinsuffizienz	278
Overlap-Syndrome autoimmuner Lebererkrankungen	279
PANDAS	279
Paraneoplastische autonome Neuropathien	280
Paraneoplastische Enzephalomyelitis (PEM)	280
Paraneoplastische Erkrankungen (Syndrome)	281
Paraneoplastische Kleinhirndegeneration (PKD)	281
Paraneoplastische neurologische Erkrankungen	282
Paraneoplastische Retinopathie	284
Paraneoplastischer Pemphigus	284
Paraproteinämische demyelinisierende Neuropathien	285
Partielle Lipodystrophie	286
Pemphigoiderkrankungen	286
Pemphigoid gestationis	286
Pemphiguserkrankungen	287
Pemphigus foliaceus	288
Pemphigus herpetiformis	288
Pemphigus vulgaris	289
Perniziöse Anämie	290
Polyneuropathie (PNP)	290
Portale Hypertension	291
Postinfektiöse (autoimmune) Hepatitis	292
Postpartum-Thyreoiditis	293
Posttransplantat-Nephritis	293
Präeklampsie	294
Primär biliäre Zirrhose (PBC)	294
Primäres Myxödem	297
Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	297
Postpartum-Hepatitis	299
Pruritus	299
Pulmorenales Syndrom	300
Rapid-progressive Glomerulonephritis (RPGN)	300
Rasmussen-Enzephalitis	300
Retroperitoneale Fibrose	301
Riedel-Thyreoiditis	301
Schleimhautpemphigoid	302
Sensorineurale Schwerhörigkeit	303
Sicca-Symptomatik	303
Sklerosierende Cholangitis (SC)	303
Sklerosierende Sialadenitis	304

Stiff-Person-Syndrom (SPS)	304
Struma	305
Subakute cerebelläre Degeneration	305
Subakute sensorische Neuronopathie (SSN)	305
Sydenham Chorea	306
Sympathische Ophthalmie	306
Thrombotische Mikroangiopathie	307
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	307
Transverse Myelitis	308
Tubulo-interstitielle Nephritis	308
Vitiligo	308
Vorzeitige Ovarialinsuffizienz	309
Zöliakie	309

Vorwort

Autoimmunerkrankungen gehören nach den Herz- und Kreislauf- sowie Krebserkrankungen zu den häufigsten Erkrankungen in den Industrienationen. Ihre Prävalenz, die zudem im Steigen begriffen ist, liegt bei ca. 5 %, d. h. allein in Deutschland leiden mehr als vier Millionen Menschen an einer Autoimmunerkrankung. Somit sind Autoimmunerkrankungen von großer medizinischer aber auch volkswirtschaftlicher Bedeutung, da sie durch die Behandlung, Krankenhausaufenthalte und Frühverrentung hohe Kosten verursachen.

Durch Autoimmunprozesse können praktisch alle Organe und Gefäße betroffen sein, so dass fast alle medizinischen Disziplinen tangiert sind. In den letzten Jahren konnte bei einigen Erkrankungen deutlich gezeigt werden, dass durch eine frühe und zielführende Diagnostik Autoimmunerkrankungen wesentlich besser beherrschbar sind und Spätfolgen vermieden werden können. Dadurch können Kosten im Gesundheitswesen reduziert und nicht zuletzt die Lebensqualität und -dauer der betroffenen Patienten erhöht werden.

Mit dem Nachschlagewerk „Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen — Ein diagnostischer Leitfaden“ hatten die Autoren sich zunächst der Autoantikörperdiagnostik bei systemischen Autoimmunerkrankungen zugewandt. Aufgrund der erfreulichen Resonanz dieses Buches, das innerhalb weniger Jahre in der dritten deutschen, der zweiten englischen und einer spanischen Auflage erschien, sowie dank der Anregungen zahlreicher Leser und Fachkollegen war es nun an der Zeit, den Folgeband zur Autoantikörperdiagnostik bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen vorzulegen.

Da die Grenzen zwischen systemischen und organspezifischen Autoimmunerkrankungen nicht immer klar zu ziehen sind, wurde an einigen Stellen auf den Leitfaden für systemische Autoimmunerkrankungen verwiesen.

Vorliegendes Nachschlagewerk richtet sich ebenso wie der erste Leitfaden an alle Ärzte und in der Diagnostik tätigen Naturwissenschaftler, die in ihrer täglichen Arbeit mit Autoimmunerkrankungen konfrontiert sind. Es widmet sich sowohl den bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen auftretenden Autoantikörpern als auch den organspezifischen Autoimmunerkrankungen und ihren Symptomen. Neben den als Diagnosemarker mehr oder weniger anerkannten Autoantikörpern wurden aus historischen Gründen auch jene Autoantikörper auf-

genommen, deren diagnostische Bedeutung nicht mehr gegeben ist. Zahlreiche neu beschriebene Autoantikörper mit gesicherter oder potentieller diagnostischer und/oder pathogenetischer Relevanz, welche der Routinediagnostik bisher jedoch nicht zugänglich sind, wurden ebenfalls abgehandelt, so dass dieses Nachschlagewerk auch für den in der Autoimmunologie tätigen Wissenschaftler von Interesse ist.

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes sowie die vielen wertvollen Hinweise und Ergänzungen danken die Autoren ganz herzlich: Frau Prof. Dr. Reinhild Klein (Eduard-Karls-Universität Tübingen), Herrn Prof. Dr. Michael Kirschfink (Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg), Herrn Prof. Dr. Matthias Schott (Universitätsklinikum Düsseldorf), Herrn PD Dr. Klaus-Peter Wandering (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck) und Herrn PD Dr. Klaus Zöphel (Universitätsklinikum Dresden).

Karsten Conrad
Werner Schöffler
Falk Hiepe

Erläuterungen zur Nutzung dieses Buches

Dieser Leitfaden für die serologische Diagnostik von organspezifischen Autoimmunerkrankungen besteht aus zwei alphabetisch gegliederten Komplexen. Im ersten Komplex werden die Autoantikörper, im zweiten Komplex Autoimmunerkrankungen sowie Symptome, welche auf eine organspezifischen Autoimmunerkrankung hinweisen, abgehandelt. Entsprechende Querverweise (markiert mit ➤) sollen ein leichtes und schnelles Nachschlagen (vom Symptom zur Erkrankung, von der Erkrankung zu den relevanten Autoantikörpern) ermöglichen. Die dunklen Hinweispfeile (➤) verweisen auf die entsprechenden Kapitel im Band „Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen — Ein diagnostischer Leitfaden“.

Aufgrund der Vielfältigkeit der Problematik wurde auf Literaturhinweise verzichtet. Lediglich bei wichtigen historischen oder aktuellen Publikationen wurden die Erstautoren erwähnt. Original- und Übersichtsartikel, welche neben den eigenen Ergebnissen und Erfahrungen die Quellen für diesen Leitfaden sind, können von den Autoren angefordert werden.

Zur besseren Orientierung wurde bei der alphabetischen Auflistung der Autoantikörper auf das „Anti-“ im Namen verzichtet. Wenn vorhanden, wurden auch alternative Bezeichnungen bzw. Synonyma aufgeführt. Falls diese noch gebräuchlich sind, erscheinen sie in der alphabetischen Auflistung mit dem Querverweis auf die von den Autoren favorisierte Bezeichnung.

Einleitung

Autoantikörper – Definition und Charakteristika

Autoantikörper sind hinsichtlich ihrer Spezifität, ihrer Induktion, ihrer Wirksamkeit und ihrer klinischen Bedeutung eine sehr heterogene Gruppe von Immunglobulinen:

- Autoantikörper sind gegen körpereigene Antigene (Autoantigene) gerichtet. Autoantigene Zielstrukturen können Proteine (z.B. intrazelluläre Enzyme, Rezeptoren, Strukturproteine), Glykoproteine (z.B. Beta-2 Glykoprotein I), Nukleinsäuren (z.B. dsDNA, tRNA), Nukleinsäure-Protein-Komplexe (z.B. Nukleosomen), Phospholipide (z.B. Cardiolipin) oder Glykolipide (Glykosphingolipide, z.B. Ganglioside) sein.
- Autoantikörper sind im Serum und z.T. auch in anderen Körperflüssigkeiten (z.B. Synovial-, Zerebrospinalflüssigkeit) nachweisbar. In Abhängigkeit von der erkannten Zielstruktur können sie auch im Gewebe gebunden auftreten (z.B. Autoantikörper bei blasenbildenden Autoimmundermatosen).
- Autoantikörper können durch spezifischen Antigenkontakt induziert werden (nicht-natürliche oder pathologische Autoantikörper) oder aber ohne derartige Induktion im natürlichen Repertoire vorliegen (natürliche Autoantikörper). Während den natürlichen Autoantikörpern eher eine physiologische Rolle (z.B. erste Infektabwehr, Immunregulation) zukommt, können nicht-natürliche Autoantikörper auch pathogenetisch wirksam sein (z.B. Blockierung oder Stimulierung von Rezeptoren).
- Unabhängig, ob pathogenetisch wirksam oder nicht, kommt einer Vielzahl von nicht-natürlichen Autoantikörpern eine große diagnostische Bedeutung zu, wenn sie in signifikant höherer Prävalenz und in signifikant höheren Titern im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsgematchten lokalen Kontrollgruppe nachweisbar sind. Die Titer pathologisch wirksamer Autoantikörper sind häufig mit der Krankheitsaktivität assoziiert.

Bei den organspezifischen Autoimmunerkrankungen sind die diagnostisch relevanten Autoantikörper vorwiegend gegen Autoantigene des betreffenden Organs gerichtet (z.B. TSH-Rezeptor-Antikörper beim Morbus Basedow). Autoantikörper

per bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen sind in der Regel vom IgG-Typ, seltener vom IgA- (z. B. bei autoimmunen Darmerkrankungen) oder vom IgM-Typ (z. B. bei autoimmunhämolytischer Anämie).

Autoantikörper in der Diagnostik von organspezifischen Autoimmunerkrankungen

An Autoimmunerkrankungen leiden ca. 5 % der Bevölkerung in den Industrienationen. Die häufigsten organspezifischen Autoimmunerkrankungen sind die autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen, gefolgt von glutensensitiver Enteropathie (Zöliakie) und autoimmunen Lebererkrankungen. Die Prävalenz der meisten anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen ist jedoch gering. Da Autoimmunprozesse an praktisch allen Organen ablaufen können, sollte bei idiopathischen Entzündungen oder Funktionsstörungen jeglicher Art und Lokalisation immer auch an das Vorliegen einer organspezifischen Autoimmunerkrankungen gedacht werden. Die Bestimmung von Autoantikörpern kann in der Diagnostik derartiger Erkrankungen richtungweisend sein.

Bei der Mehrzahl der bisher beschriebenen autoimmunen Entitäten sind Autoantikörper mit hoher Krankheitsspezifität nachweisbar. Dies trifft auch für jene Erkrankungen zu, welche durch überwiegend zelluläre Prozesse (autoreaktive T-Lymphozyten) vermittelt werden (z. B. Diabetes mellitus Typ 1). Die Zahl neu beschriebener Autoantikörper mit gesicherter oder potentieller diagnostischer und/oder pathogenetischer Relevanz bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen steigt beständig an. Auch in der Entwicklung und Optimierung von Nachweismethoden für Autoantikörper wurden beträchtliche Fortschritte gemacht. So sind immer mehr Autoantikörper in einem normalen Routinelabor bestimmbar. Insbesondere die Diagnostik und Differenzialdiagnostik neurologischer Erkrankungen profitiert von den Erkenntnissen und Neuentwicklungen der letzten Jahre auf diesem Gebiet. So konnte z. B. die Neuromyelitis optica durch die Entdeckung der Aquaporin 4-Antikörper als eigenständige Entität nun eindeutig von der multiplen Sklerose abgegrenzt werden. Auch können immer mehr vormals als idiopathisch angesehene Erkrankungen über die Entdeckung neuer krankheitsspezifischer Autoantikörper als Erkrankungen mit autoimmuner Genese eingestuft werden. Dabei stellt sich nicht selten heraus, dass die entsprechenden Erkrankungen ein viel breiteres klinische Spektrum aufweisen (z. B. Zöliakie, Gangliosid- und GAD-Antikörper assoziierte Erkrankungen) oder aber wesentlich häufiger auftreten können (z. B. autoimmune Enzephalopathien) als ursprünglich angenommen.

Teil 1

Autoantikörper bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen

17 α -Hydroxylase-Antikörper

Die 17 α -Hydroxylase ist das Hauptzielantigen der Autoantikörper gegen Steroid-produzierende Zellen (➤ Steroid-produzierende Zell-Antikörper).

21-Hydroxylase-Antikörper

Die 21-Hydroxylase ist das Zielantigen der ➤ Nebennierenrinden-Antikörper.

AADC-Antikörper

Siehe ➤ Aromatische L-Aminosäuredecarboxylase-Antikörper.

Acetylcholinrezeptor-Antikörper, allgemein

Acetylcholinrezeptoren (AChR) sind Transmembranrezeptoren, die den Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) binden. Es werden zwei Typen, die nikotinergen oder nikotinischen (nAChR, Nikotinrezeptoren) und die muskarinergen oder muskarinischen AChR (mAChR, Muskarinrezeptoren) unterschieden. Klinisch relevante oder potenziell relevante Autoantikörper können gegen verschiedene nAChR als auch mAChR gerichtet sein:

- Der „klassische“ ➤ AChR-Antikörper (**α 1-nAChR-Antikörper**) bei ➤ Myasthenia gravis ist gegen die α 1- und andere Untereinheiten des nAChR der **motorischen Endplatten** gerichtet.
- Die ➤ ganglionären nAChR-Antikörper (**α 3-nAChR-Antikörper**) bei autoimmuner ➤ autonomer Gangliopathie binden die α 3-Untereinheit des nAChR **postganglionärer Fasern des Sympathikus und Parasympathikus**.
- Bei einer Form der autoimmunen Enzephalopathie (Baker 2009), sowie bei der ➤ Rasmussen-Enzephalitis (Watson 2005) sind Autoantikörper gegen die α 4- und/oder α 7-Untereinheit der nAChR des ZNS (**Cortex und Hippocampus**) beschrieben worden (**α 4-nAChR-Antikörper, α 7-nAChR-Antikörper**).
- Autoantikörper gegen den muskarinergen Typ 3 AChR (**M3mAChR-Antikörper**) sind bei Patienten mit ➤ Sjögren-Syndrom, ➤ systemischer Sklerose und gastrointestinaler Dysmotilität (Singh 2009) nachweisbar.

- Autoantikörper gegen den muskarinergen Typ 2 AChR (**M2mAChR-Antikörper**) sind bei der ➤ Chagas-Krankheit, bei idiopathischer ➤ dilatativer Kardiomyopathie (in 40 %) und idiopathischer atrialer Fibrillation (23 %) beschrieben worden (Baba 2004; Fu 2002).

Acetylcholinrezeptor-Antikörper, im engeren Sinne

Synonym: AChR-Antikörper

Autoantigen

Der nikotinerge Acetylcholinrezeptor (nAChR) der motorischen Endplatten ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 300 kDa und besteht aus fünf Untereinheiten: $\alpha 1$, β , δ , γ/ϵ . Die Autoantikörper sind vorzugsweise gegen die $\alpha 1$ -Untereinheiten gerichtet.

Pathologische Bedeutung: AChR-Antikörper können in dreifacher Weise auf die nikotinerge Acetylcholinrezeptoren einwirken: 1. Sie beeinflussen die neuromuskuläre Funktion des Rezeptors durch Bindung und Vernetzung, wodurch dessen Internalisierung und Abbau beschleunigt wird. 2. Zu einem geringen Teil blockieren die Autoantikörper die Bindungsstellen für Acetylcholin. 3. Eine lokale Komplementaktivierung führt zu einer Destruktion der postsynaptischen Membran, in deren Folge die neuromuskuläre Reizübertragung teilweise oder ganz inhibiert wird.

Nachweismöglichkeiten

Radioimmunpräzipitation mit ^{125}J - α -Bungarotoxin-markiertem nativen Acetylcholinrezeptor.

Hinweis: Andere Methoden wie Enzymimmunoassays oder die indirekte Immunfluoreszenz haben sich aufgrund einer zu geringen Sensitivität und Spezifität bisher nicht durchsetzen können. Ein Immunfluoreszenztest unter Nutzung von AChR-transfizierten Zellen ist in Erprobung.

Klinische Bedeutung

- Acetylcholinrezeptor-Antikörper gelten als pathognomonisch für die ➤ Myasthenia gravis (MG) und sind bei 80–90 % der Patienten mit einer generali-

sierten Myasthenia gravis nachweisbar. Bei der okulären Form der MG sind AChR-Antikörper nur in ca. 50 % zu finden. Ein positiver AChR-Antikörper-Nachweis gilt aufgrund der hohen Spezifität (nahezu 100 %) als beweisend für eine MG; ein fehlender Antikörper-Nachweis schließt eine MG nicht aus („seronegative“ MG).

- Bei Gesunden und bei Patienten mit einer erblichen Form der MG sowie bei dem im klinischen Bild sehr ähnlichen ➤ Lambert-Eaton myasthenischen Syndrom (LEMS) sind AChR-Antikörper nicht nachweisbar.
- Niedrigtitrige AChR-Antikörper können u. a. bei ➤ rheumatoider Arthritis unter Penizillamin-Therapie, ➤ primär biliärer Zirrhose und bei Thymomen gefunden werden. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko, an einer MG zu erkranken.
- Der Titer der AChR-Antikörper korreliert nicht mit der Schwere der myasthenen Symptomatik. Jedoch lässt eine Verlaufskontrolle von AChR-Antikörpern Rückschlüsse auf die Prognose der Erkrankung bei einzelnen Patienten zu. Eine >50 %ige Reduktion des Antikörpertiters ist häufig (aber nicht immer!) mit einer deutlichen Verbesserung der Erkrankung verbunden.

Indikationen

1. Verdacht auf Myasthenia gravis.
2. Verlaufskontrolle von Myasthenia gravis-Patienten.

ADAMTS13-Antikörper

ADAMTS13 (“**a** disintegrin **and metallo**protease with thrombospondin-1-like domains **13**”) ist eine von Willebrand-Faktor (vWF) spaltende Protease, welche die Größe der hochmolekularen vWF und damit deren biologische Aktivität streng reguliert. Bei Patienten mit erworbener ➤ thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP) sind in der Mehrzahl der Fälle Autoantikörper gegen ADAMTS13 nachweisbar. Diese Autoantikörper können die Proteasefunktion der ADAMTS13 hemmen (Furlan 1998; Tsai 1998) oder die Elimination von ADAMTS13 aus der Zirkulation induzieren (Scheiflinger 2003; Rieger 2005). Damit bleibt der physiologische Abbau der hochmolekularen vWF-Komplexe aus, mit der Folge der Begünstigung der Bildung von mikrovaskulären Thromben. Patienten mit ADAMTS13-Antikörpern haben einen schwereren Verlauf und höhere Mortalitätsraten im Vergleich zu TTP-Patienten ohne Autoantikörper.

Teil 2

Organspezifische Autoimmunerkrankungen — Symptome, Entitäten, Syndrome

Adenohypophysitis

Die lymphozytäre Adenohypophysitis (LAH) ist die klassische und häufigste Verlaufsform der ➤ Autoimmunhypophysitis.

AIH-PBC-Overlap-Syndrom

Überlappungssyndrom mit Charakteristika einer ➤ Autoimmunhepatitis (AIH) und der ➤ primär biliären Zirrhose (PBC); siehe auch ➤ Overlap-Syndrome autoimmuner Lebererkrankungen. Nach Chazouillères (1998) kann ein AIH-PBC-Overlap-Syndrom diagnostiziert werden, wenn mindestens zwei der folgenden AIH- und mindestens zwei der PBC-Kriterien erfüllt sind:

AIH-Kriterien	PBC-Kriterien
(1) Alaninaminotransferase (ALT) erhöht (5fach über Grenzwert)	(1) Alkalische Phosphatase (2fach über Grenzwert) oder Gamma-Glutamyltransferase (5fach über Grenzwert) erhöht
(2) Serum IgG erhöht (2fach über Grenzwert) oder ➤ SMA positiv	(2) ➤ Antimitochondriale Antikörper positiv
(3) Histologie: Moderate oder schwere portale oder periportale lymphozytäre Mottenfraßnekrose	(3) Histologie: floride Gallengangsläsionen

Autoantikörper

➤ Antimitochondriale Antikörper, ➤ antinukleäre Antikörper, ➤ SMA (sollten Anti-Aktin-Spezifität aufweisen), ➤ SLA-LP Antikörper.

AIH-PSC-Overlap-Syndrom

Überlappungssyndrom mit Charakteristika einer ➤ Autoimmunhepatitis (AIH) und der ➤ primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Es tritt vorwiegend bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf. Im Gegensatz zur AIH ist

beim AIH-PSC-Overlap v.a. das männliche Geschlecht betroffen. Wie bei der PSC besteht eine Assoziation zu ➤ chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. AIH-PSC-Overlap-Syndrome sprechen in der Regel gut auf immunsuppressive Therapie an. Siehe auch ➤ autoimmune sklerosierende Cholangitis (ASC).

Autoantikörper

Aypische ➤ antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, ➤ antinukleäre Antikörper, ➤ SMA. Siehe auch ➤ autoimmune sklerosierende Cholangitis (ASC).

Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)

Synonyme: perivenöse Enzephalomyelitis, Hurst-Enzephalitis, perivenöse Enzephalomyelitis.

Die ADEM ist eine seltene monophasische entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des ZNS. Die neurologische Symptomatik ist — wie auch bei anderen Formen der ➤ Enzephalitis — in Abhängigkeit von der Lokalisation der Läsionen sehr variabel. Das Manifestationsspektrum reicht von minimalen Ausfällen bis zu foudroyant fortschreitender Symptomatik mit Anfällen und Koma. Ein charakteristisches Symptom ist die ➤ Optikusneuritis. Sehr schwere (fulminante) Verläufe können tödlich verlaufen. Es wird postuliert, dass es sich bei der ADEM um eine postinfektiöse, meist durch eine Virusinfektion ausgelöste Autoimmunerkrankung handelt, bei der autoreaktive T-Lymphozyten gegen Proteine der weißen Hirnsubstanz gerichtet sind. Spezifische Autoantikörper wurden bisher nicht gefunden.

Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (AIDP)

Die AIDP ist die klassische und häufigste Variante des akuten ➤ Guillain-Barré-Syndroms. Bei der AIDP sind vorwiegend ➤ Gangliosid-Antikörper gegen GM1 vom IgG-, seltener vom IgM-Typ nachweisbar. Neben GM1-Antikörpern sind auch IgG-Autoantikörper gegen GD1a, GD1b und GT1b zu finden.

Akute motorische und sensible axonale Neuropathie (AMSAN)

Die AMSAN ist eine seltene Variante des akuten ➤ Guillain-Barré-Syndroms (primär axonales GBS mit sensibler Beteiligung) und charakterisiert durch schwere Paresen, Sensibilitätsstörungen, raschen Verlauf und inkomplette Rückbildung. Die Erkrankung ist assoziiert mit IgG-Autoantikörpern gegen die Ganglioside GM1, GM1b und GD1a. Seltener sind auch IgG-Autoantikörper gegen GD1b und/oder GT1b nachweisbar (siehe auch ➤ Gangliosid-Antikörper).

Akute motorische axonale Neuropathie (AMAN)

Die AMAN ist eine seltene Variante des akuten ➤ Guillain-Barré-Syndroms (primär axonales GBS) und charakterisiert durch akut auftretende Paresen mit besonders rascher Progredienz, aber ohne Sensibilitätsstörungen. Ein Teil dieser Patienten zeigt eine rasche Remission. Die Erkrankung ist assoziiert mit IgG-Autoantikörpern gegen die Ganglioside GM1, GM1b, GD1a und GalNac-GD1a. Seltener sind auch IgG-Autoantikörper gegen GD1b und/oder GT1b nachweisbar (siehe auch ➤ Gangliosid-Antikörper).

Akute Pandysautonomie

Die akute Pandysautonomie wurde ursprünglich als ausschließlich das vegetative Nervensystem betreffende Sonderform des ➤ Guillain-Barré-Syndroms angesehen. Mit der Entdeckung der ➤ ganglionären nAChR-Antikörper wird die Pandysautonomie nun als eigene Entität (➤ autoimmune autonome Gangliopathie) angesehen.

Alkalische Phosphatase-Erhöhung

Die Erhöhung der alkalischen Phosphatase hepatischen Ursprungs ist Zeichen einer cholestatischen Lebererkrankung und charakteristisch für die ➤ primär biliäre Zirrhose (PBC) und die ➤ primär sklerosierende Cholangitis (PSC).