



Mit dem vorliegenden Buch „Pathogenese, Diagnostik und Therapie immunologischer Erkrankungen im Kindesalter“ erscheint im Rahmen der Immundiagnostischen Bibliothek bereits nach drei Jahren der zweite Band, der sich mit immunologischen Erkrankungen in der Pädiatrie befasst. Die Beiträge präsentieren ein breites Spektrum von Themen der pädiatrischen Immunologie: von autoinflammatorischen über Autoimmun- und Immundefekterkrankungen bis hin zur immunologischen Labordiagnostik im Kindesalter.

Das Kapitel I beginnt mit kritischen Übersichten zur Ätiopathogenese, Diagnostik und Therapie von autoinflammatorischen Erkrankungen und zur Bedeutung von Autoantikörpern in der Prädiktion und Frühdiagnostik von Autoimmunerkrankungen. Daran anschließend werden die Relevanz eines CD45RA-Splicing-Defekts als genetischer Risikofaktor für Autoimmungeschehen und die Bedeutung regulatorischer T-Zellen bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen diskutiert. Im Kapitel II werden eine neue Behandlungsform bei primärem Antikörpermangelsyndrom, die komplexe Regulation der zellulären Immunantwort bei infektiöser Mononukleose sowie Prinzipien für Schutzimpfungen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und unter Immunsuppression behandelt. Kapitel III beschäftigt sich mit Innovationen im Bereich der Labordiagnostik wie Miniaturisierung der Diagnostik, Charakterisierung neuer diagnostischer Parameter, Frühdiagnostik allergischer Erkrankungen, Bestimmung des Differentialblutbildes aus geringen Blutvolumina, kostengünstiges Monitoring bei HIV-infizierten Patienten sowie Untersuchungen zur zellulären Immunreaktivität mittels ELISPOT. Das Laborkapitel wird abgerundet durch Übersichten zum diagnostischen Vorgehen bei Milchunverträglichkeit und Typ I-Allergie.

Wie schon bei dem Band „Immundiagnostische Aspekte der Pädiatrie“ ist auch hier eine vollständige Darstellung des Gebietes der pädiatrischen Immunologie nicht Ziel des Buches, sondern die Vorstellung interessanter Aspekte und Ansätze, von denen in naher Zukunft weitere Entwicklungen zu erwarten sind. Dass dieses vierte Buch der „Immundiagnostischen Bibliothek“ schon das zweite pädiatrisch orientierte ist, zeigt die große Aufmerksamkeit, die diesem Fachgebiet aus Sicht der Herausgeber gewidmet werden sollte. Weitere Informationen sind auf der Homepage der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e. V. zu finden (<http://www.GFID-eV.de>).

ISBN 978-3-89967-365-4
www.pabst-publishers.de

M. Borte, K. Conrad, V. Schuster, U. Sack (Hrsg.)

Pathogenese, Diagnostik und Therapie immunologischer Erkrankungen



Michael Borte, Karsten Conrad, Volker Schuster, Ulrich Sack
(Hrsg.)

Pathogenese, Diagnostik und Therapie immunologischer Erkrankungen im Kindesalter



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



Inhalt

Vorwort XI

Kapitel I Autoinflammatorische und autoimmune Erkrankungen

- 1 Mono- und polygenetische autoinflammatorische Erkrankungen 3
Angela Rösen-Wolf, Joachim Roesler, Karsten Conrad
- 2 Prädiktive Bedeutung von Autoantikörpern 17
Karsten Conrad
- 3 CD45RA-Splicing-Defekt: ein genetisch bedingter Risikofaktor für die
Entwicklung eines Autoimmungeschehens? 35
*Uwe Grunwald, Sigrun Friesecke, Ilka Hüneröder, Christine Schütt, Johannes-
Peter Haas*
- 4 CD4⁺CD25⁺ regulatorische T-Zellen und chronisch entzündliche Darmer-
krankungen 45
Andrea Fanger, Andrea Tannapfel, Holm H. Uhlig

Kapitel II Immundefizienzen

- 5 Subkutanes Immunglobulin G bei primärem Antikörpermangelsyndrom —
eine neue Behandlungsform 59
Michael Borte
- 6 Regulation der Immunantwort bei der akuten infektiösen Mononukleose 69
Philipp Suchowerskyj, Boris Hügler, Volker Schuster
- 7 Impfungen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen 75
Michael Borte, Volker Schuster

Kapitel III Immunologische Labordiagnostik im Kindesalter

8	Strategien und aktuelle Möglichkeiten zur Miniaturisierung der Immunologischen Diagnostik <i>Ulrich Sack</i>	87
9	Allergologische Frühdiagnostik <i>Jürgen W. Große</i>	99
10	Diagnostischer Algorithmus zur Abklärung der Allergie Typ I <i>Michael Borte, Ulrike Diez</i>	107
11	Milchunverträglichkeit — Ursachen und Diagnostik <i>Anja Leclere, Ulrike Diez</i>	115
12	Erstellung eines Differentialblutbildes am LSC <i>Anja Mittag, Dominik Lenz, Susanne Pach, Attila Tárnok</i>	125
13	Vorstellung eines einfachen und kostengünstigen Verfahrens für das Monitoring der CD4 ⁺ T-Zellzahl bei HIV-infizierten Patienten <i>Rainer Wurth, Angelika Bold, Bernd Pfeil, Stefan Schubert, Ulrich Sack</i>	139
14	ELISPOT-Untersuchungen in der Infektionsdiagnostik <i>Stephan Borte, Franka Kahlenberg, Katrin Bauer, Ulrich Sack</i>	151
	Sachverzeichnis	165

Vorwort

Mit dem vorliegenden Buch „Pathogenese, Diagnostik und Therapie immunologischer Erkrankungen im Kindesalter“ erscheint nach drei Jahren der zweite Band innerhalb der Immundiagnostischen Bibliothek, der sich mit immunologischen Erkrankungen in der Pädiatrie befasst. Wie schon im Buch „Immundiagnostische Aspekte der Pädiatrie“ werden wieder ausgewählte Themen von hoher Aktualität mit kritischen Übersichten kombiniert, spannt sich der Bogen von der Forschung bis hin zur täglichen Praxis.

Grundlage der Artikel sind die „Kinderimmunologischen Arbeitstreffen“, die im Jahr 2006 bereits zum zehnten Mal in Kaditzsch/Höfgen bei Grimma stattfanden. Seit 1997 hat sich dieses Meeting zu einem etablierten Forum für den Austausch von klinisch und diagnostisch tätigen Ärzten mit Wissenschaftlern und Studenten entwickelt.

Die Beiträge präsentieren auch diesmal ein breites Spektrum innovativer Themen aus dem Gebiet der pädiatrischen Immunologie, beginnend mit kritischen Reviews zur Ätiopathogenese, Diagnostik und Therapie von autoinflammatorischen Erkrankungen (Angela Rösen-Wolf und Karsten Conrad) sowie zur Bedeutung von Autoantikörpern in der Prädiktion und Frühdiagnostik von Autoimmunerkrankungen (Karsten Conrad). In dem folgenden Beitrag von Uwe Grunwald, Sigrun Friesecke, Ilka Hüneröder, Christine Schütt und Johannes-Peter Haas wird anhand der Kasuistiken von zwei Patienten untersucht, ob ein CD45RA-Splicing-Defekt ein genetisch bedingter Risikofaktor für die Entwicklung eines Autoimmungeschehens sein könnte. Andrea Fanger, Andrea Tannapfel und Holm Uhlig diskutieren in ihrem Beitrag die Funktion von CD4+CD25+ regulatorischen T-Zellen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Diese Zellen haben nicht nur die Eigenschaft, die Entwicklung einer experimentell induzierten Colitis zu verhindern, sondern können im Mausmodell ein bereits bestehendes intestinales Entzündungsinfiltrat auflösen.

Patienten mit primärem Antikörpermangel müssen lebenslang mit Immunglobulinen substituiert werden. Michael Borte stellt in seinem Beitrag eine neue Behandlungsform, die subkutane Applikation von Immunglobulinen, vor, die gleichzeitig eine Heimselbstbehandlung für die betroffenen Patienten ermöglicht. Philipp Suchowerskyj, Boris Hügler und Volker Schuster zeigen mit ihren *in vitro* Daten die komplexe Regulation der zellulären Immunantwort bei

akuter infektiöser Mononukleose. Abschließend erläutern Michael Borte und Volker Schuster in einem weiteren Beitrag Prinzipien für Schutzimpfungen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen und unter Immunsuppression.

Ein Übersichtsbeitrag von Ulrich Sack stellt zentrale Aspekte der Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Labordiagnostik in den Mittelpunkt: die Miniaturisierung und die Charakterisierung neuer Parameter für den diagnostischen Einsatz. Jürgen Große berichtet in seinem Beitrag von einem diagnostischen System, mit dem die Frühdiagnostik allergischer Erkrankungen bei Kleinkindern unter 5 Jahren möglich ist. Einen diagnostischen Algorithmus zur Abklärung der Typ I-Allergie stellen Michael Borte und Ulrike Diez in ihrem Beitrag vor. Dabei umfasst die Diagnostik neben der Anamnese, gegebenenfalls unter Protokollführung mit Karenz und Expositionszeiten, Hautteste, in-vitro-Teste und Provokationsteste. Anja Lecler und Ulrike Diez gehen im folgenden Beitrag darauf ein, dass neben Allergien auch Enzymdefekte Ursache einer Unverträglichkeit sein können und erläutern dies am Beispiel der Laktoseintoleranz. Anja Mittag, Dominik Lenz, Susanne Pach und Attila Tárnok zeigen, dass es durch den Einsatz der Laser Scanning Cytometry (LSC) möglich ist, mit bis zu acht verschiedenen Farben gleichzeitig gefärbte Proben auf Objektträgern zu analysieren. Das eröffnet die Möglichkeit, für Patienten mit geringen Blutvolumina (Neugeborene, kritisch kranke Säuglinge), häufig angeforderte Untersuchungen, wie z. B. die Bestimmung des Differentialblutbildes mit geringsten Blutmengen durchführen zu können. In dem Beitrag von Rainer Wurth, Angelika Bold, Bernd Pfeil, Stefan Schubert und Ulrich Sack wird ein Verfahren für ein einfaches und kostengünstiges Monitoring der CD4⁺ T-Zellzahl bei HIV-infizierten Patienten vorgestellt, welches unter gesundheitsökonomischen Aspekten insbesondere für entwicklungsschwache Länder von Interesse ist. Schließlich stellen Stephan Borte, Franka Kahlenberg, Katrin Bauer und Ulrich Sack dar, wie die Untersuchung zellulärer Immunreaktivität mittels ELISPOT-Untersuchungen erfolgen kann.

Wie schon bei dem Band „Immundiagnostische Aspekte der Pädiatrie“ ist auch hier eine vollständige Darstellung des Gebietes der pädiatrischen Immunologie nicht Ziel des Buches, sondern die Vorstellung interessanter Aspekte und Ansätze, von denen in naher Zukunft weitere Entwicklungen zu erwarten sind. Dass dieses vierte Buch der „Immundiagnostischen Bibliothek“ schon das zweite pädiatrisch orientierte ist, zeigt die große Aufmerksamkeit, die diesem Fachgebiet aus Sicht der Herausgeber gewidmet werden sollte. Weitere Informationen können auf der Homepage der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e. V. gefunden werden (<http://gfid-ev.de>).

Wir möchten es an dieser Stelle nicht versäumen, den Kollegen zu danken, die durch ihre stetige freundliche Unterstützung sowohl unsere Arbeitstreffen als auch das Entstehen dieses Buches unterstützt haben und unterstützen. In erster Linie sind die Direktoren der Kinderkliniken und Immunologischen Institute der Universität Leipzig und der Technischen Universität Dresden zu nennen: Wolfgang Braun, Wieland Kiess, Manfred Gahr, Frank Emmrich und Ernst Pe-

ter Rieber. Wesentliche Unterstützung erfuhren wir von Gerhard Metzner und Michael Bachmann. Weiterhin sind wir Frau Birgit Labitzke zu Dank verpflichtet, die einen Großteil der organisatorischen Arbeiten leistet, und für diesen Band auch Frau Kokert, die die Manuskripte editiert hat. Schließlich danken wir den Firmen sowie allen Mitgliedern der Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik, die die erforderlichen finanziellen Mittel zur Herausgabe dieses Buches bereitgestellt haben.

Leipzig, im Januar 2007

Michael Borte, Karsten Conrad, Volker Schuster, Ulrich Sack

Prädiktive Bedeutung von Autoantikörpern

Karsten Conrad

Institut für Immunologie
Medizinische Fakultät der Technischen Universität Dresden

1 Einleitung

Autoantikörper (AAK) mit hoher Krankheitsspezifität sind bedeutsame Marker für die Diagnostik und Differentialdiagnostik von Autoimmunerkrankungen (AIE). Häufig sind sie Bestandteil von Klassifikations- oder Diagnosekriterien für diese Erkrankungen [25]. Bei Negativität bestimmter AAK bzw. AAK-Kombinationen kann in vielen Fällen mit relativer Sicherheit die entsprechende AIE ausgeschlossen werden, wie der systemische Lupus erythematodes (SLE) bei Negativität für antinukleäre Antikörper (ANA) oder der Diabetes mellitus Typ 1 bei Negativität für Inselzell-, Glutamatdecarboxylase-, IA2- und Insulin-Antikörper. Bei Vorliegen typischer klinischer Symptome kann mittels AAK-Bestimmung die Diagnose häufig bestätigt werden, auch wenn noch nicht das Vollbild der Erkrankung entsprechend den Klassifikations- oder Diagnosekriterien vorliegt. Da für eine optimale Kontrolle der Krankheitsentwicklung eine frühzeitige adäquate Therapie erforderlich ist, sollte die Diagnose in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung gesichert werden. Hierfür kommt der Bestimmung von AAK, welche eine hohe Krankheitsspezifität und eine hohe prädiktive Wertigkeit aufweisen, eine wachsende Bedeutung zu.

2 Entwicklung von Autoimmunerkrankungen

Die Ätiologie der meisten AIE ist nach wie vor ungeklärt. Die pathogenetischen Prozesse, welche zur Entwicklung und Manifestation einer AIE führen, sind recht vielfältig. Einfache kausale Zusammenhänge sind nicht erkennbar. Man spricht daher auch von einem „Mosaik“ der Autoimmunpathogenese, in welchem bestimmte genetische und bestimmte exogene Faktoren in individuell unterschiedlicher Wirksamkeit beteiligt sind [61]. In Abb. 1 ist die multifaktorielle Entwicklung von AIE schematisch dargestellt. Ein bedeutendes Charakteristikum aller

bisher untersuchten AIE ist, dass erkrankungsspezifische AAK bereits präsymptomatisch nachweisbar sind. Damit stellt sich die Frage, inwiefern derartige AAK als Marker für die Frühdiagnostik oder Prädiktion einer Erkrankungsentwicklung bestimmt werden sollten. Im Gegensatz zu genetischen Markern, welche lediglich eine Prädisposition zur Erkrankungsentwicklung anzeigen, ist das Auftreten von bestimmten AAK-Spezifitäten an immunpathogenetische Prozesse gekoppelt, welche zur entsprechenden Erkrankung führen können.

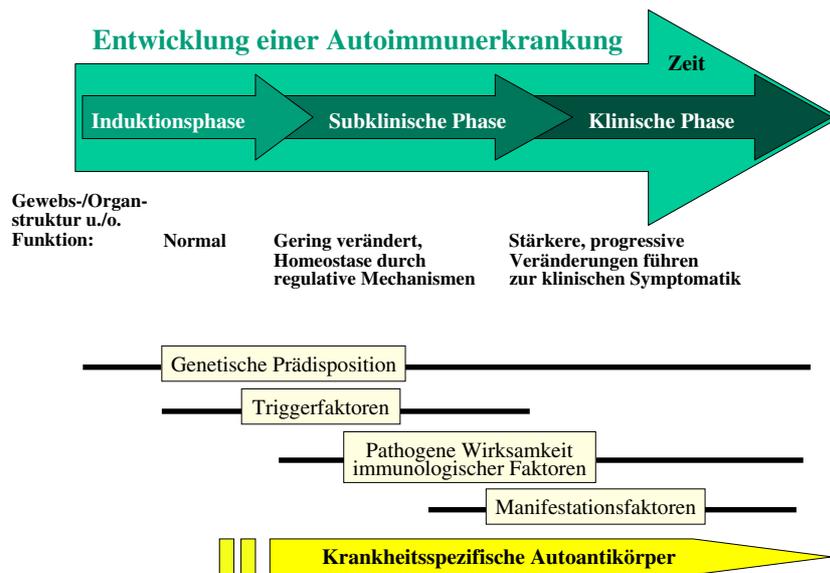


Abb. 1. Schematische Darstellung der multifaktoriellen Genese einer Autoimmunerkrankung. Die Entwicklung einer AIE kann in drei Phasen eingeteilt werden: I. In der Induktionsphase erfolgt die Generation der erkrankungsspezifischen Autoimmunphänomene. II. Diese können in der subklinischen Phase unter dem Einfluss von Triggerfaktoren pathogenetisch wirksam werden. III. Die fortschreitende Wirksamkeit immunologischer Faktoren durch Störung regulativer Mechanismen und/oder Einfluss von Manifestationsfaktoren führt in der klinischen Phase zur entsprechenden Symptomatik sowie zu diagnostizierbaren paraklinischen Veränderungen (Beispiel: erst bei einer immunologisch bedingten Zerstörung von 80–90 % der Insulin produzierenden Betazellen des Pankreas kommt es zur Manifestation des Typ-1-Diabetes). Eine wichtige, allein jedoch nicht ausreichende Komponente der Autoimmunpathogenese ist die genetische Prädisposition, welche die möglichen Immunreaktivitäten und immunregulatorische sowie andere regulatorische Mechanismen determiniert. Exogene Faktoren (z. B. virale Infekte, chemische Noxen, UV-Licht) sind erforderlich sowohl für die Initiation der Autoimmunantwort als auch für die Chronizität und Progression der immunpathologischen Prozesse. Charakteristisch für viele AIE ist, dass krankheitsspezifische Autoantikörper relativ früh in diesem Prozess nachweisbar sein können.

3 Präsymptomatische Nachweisbarkeit von Autoantikörpern

Sowohl retrospektive als auch prospektive Studien belegen eindeutig, dass erkrankungsspezifische AAK Monate bis mehrere Jahre vor klinischer Manifestation der entsprechenden Erkrankung nachweisbar sein können (Tabelle 1). Retrospektive Untersuchungen sind allerdings nur durchführbar, wenn von den Erkrankten Seren aus der Zeit vor der klinischen Manifestation vorliegen. Daher sind, abgesehen von Fallberichten, retrospektive Analysen recht selten. Umfangreiche Studien liegen bisher nur für AAK beim systemischen Lupus erythematoses (SLE), bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vor [1, 6, 37, 44, 49]. Die Autoren konnten hier Serumbanken nutzen, welche für andere Zwecke angelegt wurden. Während retrospektive Studien aufzeigen, wie häufig und wie lange vor klinischer Manifestation die erkrankungsspezifischen AAK nachweisbar sein können, soll mit prospektiven Studien herausgefunden werden, wie hoch das Risiko bei AAK-positiven Personen ist, eine entsprechende AIE zu entwickeln. Prospektive Studien werden v. a. an Personengruppen durchgeführt, welche ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von AIE haben. AAK, die im Vergleich zu gesunden Blutspendern signifikant häufiger in solchen Risikogruppen nachweisbar sind, können auf einen bereits ablaufenden immunpathologischen Prozess hinweisen (s. Abb. 1). Ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer AIE kann durch genetische oder exogene Faktoren bedingt sein. Auf der Basis einer genetischen Prädisposition haben Verwandte 1. Grades von Patienten mit AIE (Kinder von erkrankten Eltern, Geschwister von erkrankten Kindern) ein erhöhtes Risiko, an einer AIE zu erkranken. So ist es nicht verwunderlich, dass bei diesen Personen gehäuft die entsprechenden AAK nachweisbar sind, wie bei Verwandten von Patienten mit Typ-1-Diabetes, Morbus Crohn und Zöliakie gezeigt wurde [u. a. 9, 22, 32, 42, 59, 60].

3.1 Prädiktion und Frühdiagnostik organspezifischer Autoimmunerkrankungen

Morbus Addison: Bereits 1982 und 1983 veröffentlichten Scherbaum sowie Betterle und Kollegen prospektive Studien, die belegen, dass AAK gegen Nebennierenrindenantigene (NNR-AAK) der gestörten adrenokortikalen Funktion bzw. der Erkrankungsmanifestation vorangehen können [14, 56]. Größere prospektive Studien in den 1990er Jahren an Patienten mit nicht-adrenergen organspezifischen AIE zeigten eindrucksvoll die prädiktive Wertigkeit von NNR-AAK bezüglich Entwicklung eines subklinischen oder klinisch manifesten Morbus Addison [12, 27]. Bei einer Untersuchung von 8840 Erwachsenen mit verschiedenen organspezifischen AIE auf NNR-AAK mittels indirekter Immunfluoreszenz an Nebennieren-Kryostatschnitten wurden in 67 Fällen (0,8 %) positive Befunde ermittelt. In 91 % erkannten diese AAK die 21-Hydroxylase, das Hauptzielantigen der NNR-AAK. Am häufigsten waren diese AAK bei Patienten mit Ovarialinsuffizienz (8,9 %), seltener bei idiopathischem Hypoparathyreoidismus (2,5 %),

Tabelle 1. Studien zur präsymptomatischen Nachweisbarkeit von Autoantikörpern.

Antikörper (Ak)	Erkrankung	Studienart*	Literatur
Anti-Centromer-Antikörper (ACA)	Systemische Sklerose (Sklerodermie)	A	23
		B	64
		C1	40, 69
Scl-70-Ak	Systemische Sklerose (Sklerodermie)	A	23
		C1	40, 69
Ro/SS-A-Ak	Sjögren-Syndrom	A	23
La/SS-B-Ak	SLE-Formen NLE/CHB	B	6
		C1	39, 46, 68
		C2	51
Sm-/U1-RNP-Ak	SLE	B	6
dsDNA-Ak	SLE	A	23
		B	6
		C2	63
RA33-Ak	RA	C2	3
Rheumafaktor (hochtitrig)	RA	A	23
		B	1, 2, 44, 49, 55
		C1	23, 36, 62, 67
		C2	8, 33, 38
CCP-Ak	RA	B	49, 55
AKA/AFA-Ak	RA	B	44
Nebennierenrinden-Ak (21-Hydroxylase-Ak)	Idiopathischer Morbus Addison	C1	4, 11-14, 27, 56
Ak gegen Inselzellantigene (ICA, GAD-, IA2-, Insulin-Ak)	Diabetes mellitus Typ 1	A	21
		C1	15, 43, 45, 57
		A/C2	9, 16, 31, 32, 35, 42, 70
AMA-M2	Primär biliäre Zirrhose	C2	41, 47, 53
ASCA	Morbus Crohn	A	59, 60
		B	24, 37
atypische ANCA	Colitis ulcerosa	B	37
Ak gegen steroidproduzierende Zellen	Ovarialinsuffizienz	C1	4, 13

* A: signifikant erhöhte Frequenz in Risikogruppen; B: retrospektive Studien; C: prospektive Studien an Risikogruppen (C1) oder an der normalen Bevölkerung (C2)

autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (1 %), Typ-1-Diabetes (0,4 %) und Vitiligo (0,3 %) nachweisbar. Von den 67 NNR-AAK-positiven Patienten konnten bei 45 Patienten sowie bei weiteren drei Patienten, welche später NNR-AAK entwickelten, Verlaufsuntersuchungen vorgenommen werden. In 10 Fällen (21 %) wurde die Manifestation eines Morbus Addison innerhalb von 4–71 Monaten (im Mittel 2,7 Jahre) beobachtet. Weitere 14 Patienten (29 %) wiesen (vorbestehende oder sich entwickelnde) subklinische Funktionsstörungen auf. Bei 50 % der NNR-AAK-positiven Patienten waren jedoch im Verlauf weder typische Symptome noch Funktionsstörungen zu beobachten [12]. Ganz anders zeigte sich die Entwicklung bei Kindern mit organspezifischen AIE: von 10 NNR-AAK-positiven Kindern entwickelten alle entweder eine klinisch manifeste Erkrankung (9 Kinder) oder einen subklinischen Hypoadrenalismus (ein Kind) im Zeitraum zwischen 3 Monaten und 12 Jahren (im Mittel 2,7 Jahre). Auch die Nachweisfrequenz von NNR-AAK war mit 1,7 % (14 von 808 untersuchten Kindern) deutlich höher als bei Erwachsenen [12]. Sehr häufig (in 48 %!) waren NNR-AAK bei Kindern mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus (IHP) nachweisbar. Sonst waren diese AAK lediglich bei Kindern mit Typ-1-Diabetes (in 0,9 %), nicht aber bei Kindern mit anderen organspezifischen AIE (wie Schilddrüsenerkrankungen, Vitiligo, Alopezie) zu finden. Die positiv prädiktiven Werte bezüglich Morbus Addison sind sehr hoch: 80 % bei Mädchen sowie 100 % bei Jungen im Alter zwischen 5–12 Jahren mit organspezifischen AIE, 88 % bei Kindern mit IHP und 100 % bei Kindern mit Typ-1-Diabetes [12]. In einer neueren Studie konnte die hohe prädiktive Bedeutung der 21-Hydroxylase-Antikörper v. a. im Kindesalter bestätigt werden [20]. Zusammenfassend ist festzustellen, dass Erwachsene bei Vorliegen von NNR-AAK ein geringes, Kinder jedoch ein hohes Risiko der Entwicklung eines Morbus Addison haben. Daher wird empfohlen, Kinder bei Vorliegen organspezifischer AIE (insbesondere IHP und Typ-1-Diabetes) jährlich auf NNR-/21-Hydroxylase-AAK zu testen. Bei AAK-positiven Kindern sollte dann alle 6 Monate auf Funktionsstörungen der Nebennierenrinde untersucht werden.

Typ-1-Diabetes: Die meisten Studien zur prädiktiven Bedeutung von AAK liegen für den Typ-1-Diabetes (T1D) vor. Die für die Diagnostik des T1D relevanten AAK sind die zytoplasmatischen Inselzell-Antikörper (ICA) sowie AAK gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD), Tyrosin-Phosphatase (IA-2) und Insulin (IAA) [17]. Bereits 1981 wurde bei Geschwistern und Eltern von an T1D erkrankten Kindern gezeigt, dass ICA einige Jahre vor Diabetesmanifestation nachweisbar sind [32]. Es folgten zahlreiche prospektive Studien, vorwiegend an Risikogruppen (Verwandte 1. Grades von Patienten mit T1D, Patientinnen mit Gestationsdiabetes, Personen in Regionen mit stark erhöhter T1D-Prävalenz), aber auch Populationsstudien an Tausenden von Kindern ohne primär erkennbares Risiko. Einige der wichtigen Studien sollen hier genannt werden: (a) die deutsche BABYDIAB-Studie, die bisher längste prospektive Studie an Neugeborenen

von Müttern oder Vätern mit T1D bezüglich Entwicklung von Inselzell-Autoimmunität und T1D [35, 70], (b) die finnische „Type 1 Diabetes Prediction and Prevention (DIPP) Study“ [43], (c) DAISY, die „American Diabetes Autoimmunity Study of the Young“ [9], und (d) die Karlsburg Typ-1-Diabetes Risiko-Studie [57]. Die Ergebnisse dieser Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die T1D-spezifischen AAK (ICA, IAA, GAD- und IA2-Antikörper) sind signifikant häufiger in Risikogruppen im Vergleich zu Nicht-Risikogruppen zu finden.
2. Kinder, aber auch Erwachsene mit T1D-Antikörpern haben ein erhöhtes Risiko, einen T1D zu entwickeln. Das T1D-Risiko steigt mit dem Titer und der Anzahl der nachweisbaren Autoantikörper. Wenn 3 oder 4 der genannten T1D-spezifischen Autoantikörper in mittleren oder hohen Titern vorliegen, entwickeln mehr als 80 % (in einigen Studien bis zu 100 %) innerhalb von 10 Jahren einen T1D.
3. T1D-Antikörper können in einem sehr frühen Lebensalter (oft schon vor dem 2. Lebensjahr) auftreten, wobei IAA häufig die ersten nachweisbaren Autoantikörper sind [u. a. 70]. Die Expression weiterer Autoantikörper sowie die Entwicklung eines T1D ist assoziiert mit der Affinität der IAA [57].
4. Sowohl Autoantikörperspezifität als auch Anzahl der Diabetes-Autoantikörper sind assoziiert mit dem Alter der Initiation der Autoimmunantwort. So haben nahezu alle Kinder, bei welchen innerhalb der ersten 2 Jahre Diabetes-Antikörper nachweisbar werden, IAA und entwickeln schnell und häufig weitere Autoantikörper [35].
5. Bei Kindern ist das Risiko der Entwicklung eines T1D invers mit dem Alter korreliert, bei welchem die Autoantikörper erstmals auftreten. Je früher also beim Kind multiple Autoantikörper nachweisbar sind, desto größer ist das Risiko der Diabetesentwicklung [35].
6. T1D-spezifische Autoantikörper können im Verlauf verschwinden (transiente Expression). Diese Personen sollten kein erhöhtes T1D-Risiko haben.
7. Die Autoantikörper-Expression ist abhängig vom HLA-Haplotyp.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Risiko für die Entwicklung eines T1D bei Kindern und Erwachsenen mit hoher Sensitivität und Spezifität durch die Bestimmung von Diabetes-spezifischen Autoantikörpern vorhergesagt werden kann. Da es jedoch bisher keine Möglichkeiten gibt, die Manifestation eines Diabetes zu verhindern, wird ein generelles Autoantikörperscreening nicht empfohlen. Das Screening in Risikogruppen (Verwandte 1. Grades, Patienten mit Zöliakie oder autoimmunen endokrinen Erkrankungen) wird unterschiedlich diskutiert. Die Bestimmung von Diabetes-spezifischen Autoantikörpern ist jedoch eine notwendige Voraussetzung zur Durchführung von Präventionsstudien [58]. Sollten in der Zukunft wirkungsvolle Interventionsmöglichkeiten zur Verhinderung oder Verzögerung der Diabetesentwicklung zur Verfügung stehen, wäre ein generelles Autoantikörperscreening indiziert. Die wachsenden Möglichkeiten der gezielten Beeinflussung des Immunsystems

sowie bisherige Forschungsergebnisse geben Hoffnung, dass die Entwicklung des T1D eines Tages durch eine Risikodiagnostik mittels T1D-spezifischer Autoantikörper und nachfolgender effektiver Immuntherapie(n) verhindert werden kann [7].

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Antikörper gegen Mannan von *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) gelten als serologische Marker des Morbus Crohn. Sie sind in 20–25 % bei Verwandten 1. Grades, aber nur sehr selten (< 1 %) bei gesunden Kontrollpersonen zu finden [59, 60]. Man vermutet daher, dass ASCA subklinische Marker eines sich entwickelnden Morbus Crohn in Risikofamilien darstellen. Wir konnten ASCA vor der klinischen Diagnose in zwei Fällen bei Patienten mit Eisenmangel nachweisen [24]. Eine retrospektive Studie unter Einsatz von Serum der „Israeli Defence Force Medical Corps Serum Repository“ zeigte, dass ASCA in ca. einem Drittel der Patienten 20–77 Monate (im Mittel 38 Monate) vor der Diagnose Morbus Crohn positiv sind [37]. Da die Antikörper meist bereits in der am weitesten zurück liegenden Serumprobe nachweisbar waren, sind die tatsächlichen Zeitspannen zwischen Erstauftreten der Antikörper und klinischer Manifestation sicher noch größer. In der gleichen Studie wurden pANCA in 25 % der Fälle vor der Diagnose Colitis ulcerosa gefunden. ASCA und pANCA (bzw. atypische ANCA) können somit als Risikomarker für chronisch entzündliche Darmerkrankungen angesehen werden.

Ovarialinsuffizienz: Der Verlust der Ovarialfunktion vor dem 40. Lebensjahr („premature ovarian failure, POF“) hat häufig eine autoimmune Ursache, welche durch AAK gegen steroidproduzierende Zellen angezeigt wird. Diese AAK gelten als Risikomarker der Entwicklung einer POF [4]. In einer prospektiven Studie an 808 Kindern mit nicht-adrenalen autoimmunen endokrinologischen Erkrankungen waren bei 6 Kindern mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus (4 Mädchen, 2 Jungen) AAK gegen steroidproduzierende Zellen nachweisbar. Im Verlauf entwickelten zwei der Mädchen eine POF im Alter von 16 und 31 Jahren [12].

Primär biliäre Zirrhose (PBC): Die PBC-Markerantikörper sind die antimitochondrialen Antikörper des Typs M2 (AMA-M2), welche gegen Bestandteile des α -Ketosaure-Dehydrogenase-Komplexes der inneren Mitochondrienmembran gerichtet sind. Das Hauptzielantigen der AMA-M2 ist die E2-Untereinheit der Pyruvatdehydrogenase (PDH-E2). Diese Autoantikörper können der PBC-Manifestation um Jahre vorangehen. Prospektive Studien an klinisch und biochemisch asymptomatischen AMA-M2-positiven Personen haben gezeigt, dass die Mehrzahl dieser Patienten eine histologisch gesicherte PBC entwickelten [47, 53]. Personen mit persistierend positiven AMA-M2 haben daher ein hohes Risiko einer PBC-Entwicklung bzw. sind in einer sehr frühen Phase der PBC. Da eine Ursodesoxycholsäure-Therapie v. a. in den frühen Phasen der Erkrankung

effektiv ist, sollte der Therapiebeginn so früh wie möglich erfolgen [50]. Ein AMA-M2-Screening in Risikogruppen (Verwandte 1. Grades) mit nachfolgender histologischer Untersuchung von Autoantikörper-positiven Personen ist daher zur Erfassung der PBC-Frühformen zu empfehlen.

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen: Die wichtigsten autoimmunen Erkrankungen der Schilddrüse sind die Hashimoto-Thyreoiditis und der Morbus Basedow. Markerantikörper dieser Erkrankungen sind Autoantikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-Antikörper), Thyreoperoxidase (TPO-Antikörper) und TSH-Rezeptor (TSHR-Antikörper). Verschiedene Studien haben die Wertigkeit der Tg- und TPO-Antikörper in der Prädiktion der autoimmunen Hypothyreose aufgezeigt [10, 65, 66]. TPO- und TSHR-Antikörper bei Schwangeren weisen auf ein hohes Risiko hin, eine Postpartum-Thyreoiditis oder einen Morbus Basedow zu entwickeln (Exazerbation einer subklinischen Erkrankung nach der Schwangerschaft) [5, 34]. Die diaplazentale Übertragung von TSHR-Antikörpern kann zum neonatalen Morbus Basedow führen, welcher jedoch nach Clearance der mütterlichen Antikörper reversibel ist [54]. Allerdings kann die transiente Hyperthyreose zu Herzinsuffizienz und Tod des Neugeborenen führen.

3.2 Prädiktion und Frühdiagnostik systemischer Autoimmunerkrankungen

Rheumatoide Arthritis (RA): Sowohl Rheumafaktoren (RF) als auch die spezifischeren RA-Markerantikörper gegen zyklisch-citrullinierte Peptide (CCP) sind häufig vor klinischer Manifestation einer RA nachweisbar. Dies wurde in Studien an Risikogruppen [28, 62, 67] gezeigt. Retrospektive und auch prospektive Studien in der normalen Bevölkerung Finnlands, Islands und der Niederlande konnten dies eindrucksvoll bestätigen [1, 33, 44, 49]. Sehr hoch ist das Risiko einer RA-Entwicklung, wenn sowohl RF als auch CCP-Antikörper nachweisbar sind [49].

Sklerodermie: Es ist schon lange bekannt, dass die Sklerodermie-Markerantikörper gegen centromere Antigene (ACA: Anti-Centromer-Antikörper) und gegen die DNA-Topoisomerase I (Scl-70-Antikörper) in bis zu 15 Jahren vor Erkrankungsmanifestation nachweisbar sein können [30, 64]. Prospektive Studien an Patienten mit Raynaud-Symptomatik (bei der Mehrzahl der Sklerodermiepatienten ist dies die erste Manifestation!) zeigten, dass die Patienten mit ACA oder Scl-70-Antikörpern ein sehr hohes Risiko der Entwicklung einer Sklerodermie haben [40, 69]. Dies konnten wir in einer Studie an Quarzstaub-exponierten ehemaligen Uranerzbergarbeitern, einer Risikogruppe für die Entwicklung dieser Erkrankung, bestätigen [23].

Systemischer Lupus erythematoses (SLE): Die erste publizierte Beobachtung, dass Autoantikörper vor Manifestation einer Erkrankung nachweisbar

sind, stammt aus dem Jahre 1955: eine falsch positive Syphilis-Reaktion (bedingt durch das Vorhandensein der damals noch nicht bekannten Phospholipid-Antikörper) trat lange vor dem Auftreten von SLE-Symptomen auf [48]. In einer retrospektiven Studie konnten Arbuckle et al. zeigen, dass in 115 von 130 SLE-Patienten (88 %) mindestens einer der SLE-assoziierten Autoantikörper (ANA, dsDNA-, Ro-, La-, Sm-, U1-RNP-, Phospholipid-Antikörper) in bis zu 9 Jahren (im Mittel 3 Jahre) vor klinischer Manifestation nachweisbar ist [6]. Bereits 1985 wurde in einer prospektiven Studie nachgewiesen, dass Personen mit hochaviden dsDNA-Antikörpern ein sehr hohes Risiko haben, einen SLE zu entwickeln [63]. Spätere Studien zeigten auch ein erhöhtes Risiko für SLE oder Sjögren-Syndrom bei Personen mit Ro- und La-Antikörpern [39, 52, 68]. Schwangere mit diesen Autoantikörpern haben ein erhöhtes Risiko, Kinder mit einem neonatalen Lupus erythematoses (NLE) zu gebären [19]. Ca. 5 % der Neugeborenen von Ro-Antikörper-positiven Müttern (bei SLE-Patientinnen 6–13 %) entwickeln einen NLE. Das koinzidente Auftreten von Ro- und La-Antikörpern sowie hohe Serumspiegel dieser Autoantikörper sind mit dem kongenitalen Herzblock (CHB) assoziiert. Prospektive Studien an Ro-Antikörper-positiven Müttern haben gezeigt, dass sich in 1–2 % der Feten ein kompletter CHB entwickelt [18, 26]. Aus folgenden Gründen wird das Screening von Schwangeren auf Ro-Antikörper empfohlen: (a) Der durch Ro-Antikörper verursachbare CHB ist irreversibel; es besteht eine hohe Mortalität! (b) Eine Früherfassung wird erheblich erschwert, da Ro-Antikörper häufig auch ohne manifeste mütterliche Erkrankung vorkommen. (c) Die Reduktion der maternalen Autoantikörper mittels regelmäßiger Plasmapheresen während der Schwangerschaft in Kombination mit Dexamethason kann die Entstehung eines kongenitalen Herzblockes verhindern [29].

4 Schlussfolgerungen für die Praxis

Viele Studien haben gezeigt, dass erkrankungsspezifische AAK präsymptomatisch nachweisbar sind und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung der entsprechenden AIE anzeigen. Dennoch werden diese AAK in der Risikodiagnostik und Vorsorgemedizin bisher kaum eingesetzt. Die Ursachen hierfür sind vielfältig: mangelnde Kenntnis, nicht ausreichende Datenlage zur prädiktiven Wertigkeit, fehlende Kausaltherapie. Es ist daher dringend erforderlich, in weiteren (v. a. prospektiven) Studien das tatsächliche Risiko einer Erkrankungsentwicklung bei AAK-positiven Personen zu ermitteln und Strategien für eine Frühdiagnostik und Frühtherapie von AIE zu erarbeiten. Sicher werden auch in Zukunft Personen mit AAK nicht therapiert werden, wenn keine Hinweise auf eine Erkrankungsentwicklung vorliegen (keine entsprechende klinische Symptomatik, keine typischen histologischen Veränderungen oder subklinischen Manifestationen). Sollte sich jedoch eine Erkrankung entwickeln, kann eine definitive Diagnose über ein gezieltes Monitoring recht frühzeitig gestellt werden. So kann

Tabelle 2. Risikogruppen für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen mit ausgewählten Beispielen.

Risikogruppe Beispiele	Empfohlenes Autoantikörper- Screening
Verwandte 1. Grades von Patienten mit Autoimmunerkrankungen	
• Zöliakie	EmA/GTG-Antikörper
• Typ-1-Diabetes	(GAD- und IA2-Antikörper)
• Primär biliäre Zirrhose	Antimitochondriale Antikörper (AMA)
• SLE und andere Kollagenosen	Antinukleäre Antikörper (ANA)
Patienten mit primären Immundefekten	
• Selektiver IgA-Defekt: erhöhtes Risiko für SLE, RA und Zöliakie	ANA, CCP-, GTG-Antikörper
• CVID (common variable immunodeficiency): erhöhtes Risiko v.a. für Zytopenien und chronisch entzündliche Darmerkrankungen	ASCA, (CCP-Antikörper)
• Komplementdefekte (C1q, C2, C3, C4): SLE ist häufigste autoimmune Manifestation	ANA
Personen mit exogenen Triggerfaktoren	
• Starke Quarzstaubexposition	ANA
• Infekte	
• UV-Licht	
Personen mit endogenen Risikofaktoren	
• Bestimmte HLA-Allele	
• Suszeptibilitätsgene (z. B. NOD2) ^a	
• Vitamin D-Defizienz	
• AIRE („autoimmune regulator“)-Genmutationen	Nebennierenrindenantikörper
Patienten mit „primärer“ AIE	
• Typ-1-Diabetes	GTG-, TPO-Antikörper
• Idiopathischer M. Addison	Schilddrüsenantikörper
• Idiopathischer Hypoparathyreoidismus	Nebennierenrindenantikörper
• Autoimmune POF	Nebennierenrindenantikörper

^a siehe Beitrag „Angeborene und erworbene autoinflammatorische Erkrankungen“, S. 3

in vielen Fällen schon bei Auftreten erster Symptome und Nachweisbarkeit erkrankungsspezifischer AAK die Indikation für eine immunsuppressive oder immunmodulierende Therapie gegeben sein, auch wenn noch nicht alle Diagnose- oder Klassifikationskriterien erfüllt sind. Mit einer solchen Strategie können die Prognose der Erkrankungsentwicklung und die Lebensqualität der Betroffenen wesentlich verbessert werden, wie am Beispiel der Therapie der frühen rheumatoiden Arthritis eindrucksvoll gezeigt wurde [71,72]. Lebensbedrohliche Manifestationen wie Addison-Krise und Thyreotoxikose können verhindert werden. Mit einer konsequenten Frühtherapie sind auch Heilungschancen nicht ganz ausgeschlossen. Bei einer Kortikosteroid-behandelten Patientin mit M. Basedow, aktiver Ophthalmopathie und subklinischem M. Addison verschwanden die Nebennierenrindenantikörper bei gleichzeitiger Normalisierung der adrenokortikalen Funktionen [73]. Es wurde in diesem Fall eine Langzeitremission (Heilung?) einer subklinischen AAK-positiven Erkrankung im Rahmen der Therapie der Primärerkrankung beobachtet. Die Chancen für eine lang dauernde Remission oder gar Heilung dürften mit dem Einsatz neuer Therapeutika in Zukunft noch steigen! Es ist daher zu empfehlen, Personen mit erhöhtem Risiko der Entwicklung einer Autoimmunerkrankung auf entsprechende AAK zu untersuchen, wenn positive Effekte durch eine frühere Therapie zu erwarten sind (s. Tab. 2). Dies sollte v. a. bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit bestimmten Autoimmunerkrankungen, bei Schwangeren mit Risikofaktoren sowie bei Personen mit mehr als einem Risikofaktor geschehen. Zu empfehlen sind AAK-Testungen auch bei Patienten mit bestimmten autoimmunen Erkrankungen („primäre“ AIE), bei welchen das Risiko der Entwicklung weiterer AIE besteht. Bei Patienten mit einer monoglandulären autoimmunen Endokrinopathie sollte immer daran gedacht werden, dass sich auch andere (zumeist endokrine) Manifestationen entwickeln können. So ist z. B. der Typ-1-Diabetes assoziiert mit Zöliakie und Autoimmun-Thyreoiditis. Auch wird empfohlen, dass bei allen Symptomen (z. B. Raynaud) und paraklinischen Befunden (z. B. persistierende CRP-Erhöhung unklarer Genese), welche auf eine beginnende Autoimmunerkrankung hinweisen können, recht frühzeitig die entsprechenden Autoantikörper getestet werden.

Obwohl weitere Studien zur prädiktiven Bedeutung von AAK und zur Effizienz einer frühen Therapie von AIE notwendig sind, kann bereits jetzt als gesichert gelten, dass viele erkrankungsspezifische AAK frühe Marker einer Erkrankungsentwicklung sind und somit für die Indikation einer immunsuppressiven bzw. immunmodulierenden Therapie herangezogen werden sollten. Es bleibt zu hoffen, dass laufende und künftige Forschungen Wege zur AAK-basierten Frühdiagnostik und Frühtherapie aufzeigen und es damit gelingen wird, Autoimmunerkrankungen effektiver behandeln oder gar heilen zu können.

Literatur

- [1] Aho K, Heliövaara M, Maatela J, Tuomi T, Palosuo T: Rheumatoid factors antedating clinical arthritis. *J Rheumatol* 1991; 18: 1282–1284.
- [2] Aho K, Palosuo T, Raunio V, Puska P, Aromaa A, Salonen JT: When does rheumatoid arthritis start? *Arthritis Rheum* 1985; 28: 485–489.
- [3] Aho K, Steiner G, Kurki P, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Palosuo T, Smolen JS: Anti-RA 33 as a marker antibody of rheumatoid arthritis in a Finish population. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11: 645–647.
- [4] Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J: Adrenal and steroidal cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type 1 and risk of adrenocortical and ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 494–500
- [5] Amino N, Tada H, Hidaka Y: Autoimmune thyroid disease and pregnancy. *J Endocrin Invest* 1996; 19: 59–70.
- [6] Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield H, Dennis GJ, James JA, Harley JB: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349: 1526–1533.
- [7] Bach JF: Immunotherapy of insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 601–605.
- [8] Ball J, Lawrence JS: The relationship of rheumatoid serum factor to rheumatoid arthritis: a 5-year follow up of a population sample. *Ann. Rheum. Dis.* 1963; 22: 311–318.
- [9] Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, Eisenbarth GS, Rewers M: Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: Diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3896–3902.
- [10] Barker JM, Hoffenberg E, Yu J, Nelson JC, Yu L, Gottlieb PA, Wang J, Rewers M, Miao D, Eisenbarth GS, Bao F: Autoantibody „subspecificity“ in type 1 diabetes. *Diab Care* 2005; 28: 850–855.
- [11] Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S, Caretto A: Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 35–43.
- [12] Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J, Chen S, Greggio NA, Sanzari M, Tedesco F, Pedini B, Boscaro M, Presotto F: I. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: Markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 932–938.
- [13] Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J, Chen S, Zanchetta R, Greggio NA, Pedini B, Boscaro M, Presotto F: II. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: Markers of high progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 939–942.

-
- [14] Betterle C, Zanette F, Zanchetta R, Pedini B, Trevisan A, Mantero F, Rigon F: Complement-fixing adrenal autoantibodies as a marker for predicting onset of idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1983; 321: 1238–1241.
- [15] Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AKJ, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EAM: Prediction of IDDM in the general population: strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 1997; 46: 1701–1710.
- [16] Bingley PJ, for the ICARUS group: Interaction of age, islet cell antibodies, insulin antibodies, and first phase insulin response in predicting risk of progression to IDDM in ICA+ relatives. *Diabetes* 1996; 45: 1720–1728.
- [17] Bonifacio E, Bingley PJ: Islet autoantibodies and their use in predicting insulin-dependent diabetes. *Acta Diabetol* 1997; 34: 185–193.
- [18] Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, Muscara M, Vignati G, Stramba-Badiale M, Catelli L, Lojacono A, Cavazzana I, Ghirardello A, Vescovi F, Gambari PF, Doria A, Meroni PL, Tincani A: Risk of congenital heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1832–1835.
- [19] Buyon JP, Clancy RM: Neonatal lupus syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 535–541.
- [20] Coco G, Dal Pra C, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, Zanchetta R, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, Mantero F, Betterle C: Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1637–1645.
- [21] Colman PG, McNair P, King J, Cuadwell J, Jankulovski C, Tait BD, Honeyman MC, Harrison LC: Screening for preclinical type 1 diabetes in a discrete population with an apparent increased disease incidence. *Ped Diab* 2000; 1: 193–198.
- [22] Conrad K, Henker J: Das facettenreiche Bild der Zöliakie — Bedeutung von Gliadin- und Endomysium-/Gewebsstransglutaminase-Antikörper. In: K. Conrad, U. Sack (Hrsg). *Immundiagnostische Aspekte der Pädiatrie*. Pabst Science Publishers, Lengerich 2004: 19–38.
- [23] Conrad K, Mehlhorn J: Diagnostic and prognostic relevance of autoantibodies in uranium miners. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 77–91.
- [24] Conrad K, Schmechta H, Klafki A, Lobeck G, Uhlig H, Suhail G, Henker J: Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1–7.
- [25] Conrad K, Schößler W, Hiepe F: *Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen. Ein diagnostischer Leitfaden. 2. Auflage*, Pabst Science Publishers, Lengerich 2006.
- [26] Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Huong DLT, Denjoy I, Vauthier D, Sebbouh D, Fain O, Geogin-Lavialle S, Ghillani P, Musset L, Wechsler B, Duhaut P, Piette JC: Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3187–3194.

- [27] De Bellis A, Bizzarro A, Rossi R, Paglionico VA, Criscuolo T, Lombardi G, Bellastella A: Remission of subclinical adrenocortical failure in subjects with adrenal autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1002–1007.
- [28] Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH: The incidence of rheumatoid arthritis is predicted by rheumatoid factor titer in a longitudinal population study. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1239–1244.
- [29] Feist E, Dörner T, Wagenmann R, Chaoui R, Burmester G, Hiepe F: Erfolgreiches therapeutisches Management einer Risikoschwangerschaft bei primärem Sjögren-Syndrom mit Plasmapherese und Deyxamethason. *Z Rheumatol* 1996; 55: 127–132.
- [30] Fritzler MJ, Kinsella TD, Garbutt E: The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am J Med* 1980; 69: 520–526.
- [31] Gardner SC, Gale EA, Williams AJ, Gillespie KM, Lawrence KE, Bottazzo GF, Bingley PJ: Progression to diabetes in relatives with islet cell autoantibodies. Is it inevitable? *Diab Care* 1999; 22: 2049–2054.
- [32] Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, McNally JM, Dean BM, Bottazzo GF, Cudzorth AG: Evidence for a long pre-diabetic period in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet* 1981; 318: 1363–1365.
- [33] Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H: A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 149–151.
- [34] Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcombe RG, Lazarus JH, Parkes AB, Hall R, Phillips DE: Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *Brit Med J* 1992; 305: 152–156.
- [35] Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG: Brief Communication: Early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 2004; 140: 882–886.
- [36] Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Yagoro A, Mitsuda N, Kanzaki T, Murata Y, Amino N: Prediction of postpartum onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 460–463.
- [37] Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, Shoenfeld Y: Anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2005; 54: 1232–1236.
- [38] Jonsson T, Thorsteinsson J, Kolbeinsson A, Jónasdóttir E, Sigfússon N, Valdimarsson H: Population study of the importance of rheumatoid factor isotypes in adults. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 863–868.
- [39] Julkunen H, Eronen M: Long-term outcome of mothers of children with isolated heart block in Finland. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 647–652.
- [40] Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ: Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of

- antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 634–641.
- [41] Kisand KE, Metskula K, Kisand KV, Kivik T, Gershwin ME, Uibo R: The follow-up of asymptomatic persons with antibodies to pyruvate dehydrogenase in adult population samples. *J Gastroenterol* 2001; 36: 248–254.
- [42] Kulmala P, Savola K, Petersen JS, Vähäsalo P, Karjalainen J, Löppönen T, Dyrberg T, Akerblom HK, Knip M, and the Childhood Diabetes in Finland Study Group: Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes. A population-based study. *J Clin Invest* 1998; 101: 327–336.
- [43] Kupila A, Muona P, Simell T, Arvilommi P, Savolainen H, Hamalainen AM, Korhonen S, Kimpimäki T, Sjöroos M, Ilonen J, Knip M, Simell O: Feasibility of genetic and immunological prediction of type 1 diabetes in a population-based birth cohort. *Diabetologica* 2001; 44: 290–297.
- [44] Kurki P, Aho K, Palosuo T, Heliövaara M: Immunopathology of rheumatoid arthritis. Antikeratin antibodies precede the clinical disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 914–917.
- [45] MacLaren NK, Lan MS, Schatz D, Malone J, Notkins AL, Krischer J: Multiple autoantibodies as predictors of Type 1 diabetes in a general population. *Diabetologia* 2003; 46: 873–874.
- [46] McCune AB, Weston WL, Lee LA: Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987; 106: 518–523.
- [47] Metcalf JV, Mitchison HC: Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348: 1399–1402.
- [48] Moore JE, Lutz WB: The natural history of systemic lupus erythematosus: An approach to its study through chronic biologic false positive reactors. *J Chronic Dis* 1955; 1: 297–316.
- [49] Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MHMT, Habibuw MR, Vandenbroucke JP, Dijkmans BAC: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380–386.
- [50] Nishio A, Keeffe EB, Ishibashi H, Gershwin EM: Diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Med Sci Monit* 2000; 6: 181–193.
- [51] O'Brien S, Chen E, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, Stevens MB, Provost TT: One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine* 1995; 74: 109–130.
- [52] Press J, Uziel Y, Laxer RM, Luy L, Hamilton RM: Long-term outcome of mothers of children with complete congenital heart block. *Am J Med* 1996; 100: 328–332.
- [53] Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OFW: Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004; 53: 865–870.

- [54] Radetti G, Zavallone A, Gentili L, Beck-Peccoz P, Bona G: Fetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr* 2002; 54: 383–400.
- [55] Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BAW, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2741–2749.
- [56] Scherbaum WA, Berg PA: Development of adrenocortical failure in non-adisonan patients with antibodies to adrenal cortex. A clinical follow-up study. *Clin Endocrinol* 1982; 16: 345–352.
- [57] Schlosser M, Koczwarra K, Kenk H, Strebelow M, Rjasanowski I, Wassmuth R, Achenbach P, Ziegler AG, Bonifacio E: In insulin-autoantibody-positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *Diabetol* 2005; 48: 1830–1832.
- [58] Schmid S, Ziegler AG: Prädiktion und Prävention des Typ-1-Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126: 593–596.
- [59] Seibold F, Stich O, Hufnagl R, Kamil S, Scheurlen M: Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel disease: a family study. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 196–201.
- [60] Sendid B, Quinton JF, Charrier G, Goulet O, Cortot A, Grandbastien B: Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1306–1310.
- [61] Shoenfeld Y, Isenberg D (Editors): *The Mosaic of Autoimmunity (The factors associated with autoimmune diseases)*. Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford 1990.
- [62] Silman AJ, Hennessy E, Ollier B: Incidence of rheumatoid arthritis in a genetically predisposed population. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 365–368.
- [63] Swaak T, Smeenk R: Detection of anti-dsDNA as a diagnostic tool: a prospective study in 441 non-systemic lupus erythematosus patients with anti-dsDNA antibody. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 245–51.
- [64] Tramposch HD, Smith CD, Senécal JL, Rothfield NF: A long-term longitudinal study of anticentromere antibodies. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 121–124.
- [65] Umpierrez GE, Stentz F, Latif KA, Bush A, Murphy MB, Kitabchi AE, Lambeth HC: Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1181–1185.
- [66] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley EJ, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, Young ET: The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55–68.
- [67] Walker DJ, Pound JD, Griffith ID, Powell RJ: Rheumatoid factor tests in the diagnosis and prediction of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 684–690.
- [68] Waltuck J, Buyon JP: Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994; 120: 544–51.

-
- [69] Weiner ES, Hildebrandt S, Senécal JL, Daniels L, Noell S, Joyal F, Roussin A, Earnshaw W, Rothfield NF: Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 68–77.
- [70] Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E: Autoantibody appearance and risk for the development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABY-DIAB study. *Diabetes* 1999; 48: 460–468.
- [71] O'Dell JR: Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2591–602.
- [72] Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS: Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004; 43: 906–14.
- [73] De Bellis A, Falconi A, Laurenti S, Perrino S, Coronella C, Forini F, Bizzarro E, Bizzarro A, Abbate G, Bellastella A: Time course of 21-hydroxylase antibodies and long-term remission of subclinical autoimmune adrenalitis after corticosteroid therapy: case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 675–678.

Stichwortverzeichnis

A

aktivierende Mutation 119
Alaktasie 119
Allergie 99
Allergie Typ I 107
allergische Rhinokonjunktivitis 107
allergisches Asthma 107
AMA-M2 23
Anti-Centromer-Antikörper 24
Antigenspezifische T-Zellen 151
Antikörper
— ANA 25
— dsDNA- 25
— La- 25
— Phospholipid 25
— Ro- 25
— Sm- 25
— U1-RNP- 25
Antikörpermangelsyndrome
— primäre 59
Arzneimittelallergie 107
ASCA 23
asthmoide Bronchitiden 117
atopische Dermatitis 117
Autoantikörper 17
Autoimmunerkrankungen 5, 17
Autoimmunerkrankungen, genetischer
Prädispositionsfaktor 41
Autoimmunpathogenese 17
autoinflammatorische Syndrome 5

B

Bead-Arrays 91
Biochip 91
Blähungen 118
Borrelia burgdorferi 158
Bystander-Effekt 161

C

CARD15 13
CCP-Antikörper 24
CD4⁺ 139
CD45-Antigen-Isoformen 35
CD45RA-Expressionsmuster 38
CD45RA-Splicing-Defekt 39
Cellular Antigen Stimulation Test
(CAST) 112
CFP-10 157
CFSE 71
chronisch entzündlichen
Darmerkrankungen 45
chronisch-entzündliche
Darmerkrankungen 19
CIAS1 12
CINCA-Syndrom 11
Colitis ulcerosa 45
Cryopyrin 12

D

Diagnose
— minimale Blutmengen 125
Diagnostik 99
Diarrhoe 117
Durchfälle 118

E

Einzelzellniveau 152
ELISPOT 151
Entwicklungsländer 146
Epstein-Barr-Virus 69
Erbrechen 117
ESAT-6 157

F

FACS-Analyse 38
familiäre Kälteurtikaria 11
Familiäres Mittelmeerfieber 5
Feedback-Mechanismus 71
Foxp3 50
Frühdiagnostik 18

G

Gestationsdiabetes 21
Glutamat-Dekarboxylase (GAD) 21

H

Hühnereiweißallergie 78
Hashimoto-Thyreoiditis 24
Hauttest
— Atopie-Patchtest 109
— Intracutantest 109
— Pricktest 109
— Scratchtest 109
Hepatitis B-Impfung 161
Histamine-Release-Assay (HRA) 112
HIV-Monitoring 139
Hyper-IgD-Syndrom 9
Hypoparathyreoidismus 23

I

ICA 21
IgE 99
— spezifischen 111
IgE-vermittelte Allergien 107
Immundiagnostik 87
Immunglobulin 59
Immunglobuline
— Heimselbstbehandlung 63
— intramuskuläre 60
— intravenöse 61
— Pharmakoökonomie 63
— subkutane 62
— Substitution 60
—, — Lebensqualität 64
Immunregulation 69
Impfsurveillance 159
Impfungen 75, 159
— Asplenie 76
— Dialysepatienten 80
— Frühgeborene 79
— HIV-Infektion 76

— immunsuppressive Therapie 80
— Patienten mit Allergien 77
— Patienten mit angeborener oder
erworbener Immundefizienz 75
— Patienten mit
Autoimmunerkrankungen 80
— Schwangerschaft 78
— Stillen 79
Infektionsdiagnostik 156
Inhalationsallergene 112
Insektengiftallergie 107
Interferon γ 157
Intrazytoplasmatisches
Zytokinstaining 155

J

Juvenile Idiopathische Arthritis 37

K

Kinder 99

L

Laktoseintoleranz 115
Laktosemaldigestion 118
LFA-1 158
Low-Cost Assay 139
Lyme-Borreliose 158

M

Masern 160
Meteorismus (Trommelbauch) 118
Milcheiweiß 116
Milchunverträglichkeit 115
Milchzuckerunverträglichkeit 117
Miniaturisierung 87
MMR-Impfung 160
Mononukleose 69
Morbus Addison 19
Morbus Basedow 24
Morbus Crohn 14, 45
Muckle-Wells-Syndrom (MWS) 11
Mukosaintegrität 119
Multiparameterdiagnostik 87
Mycobacterium tuberculosis 157

N

Nahrungsmittelallergene 111 f., 116
Nahrungsmittelallergie 107
NALP3-Inflammasom 9
nasale Provokationstestungen 110
Neonataler Lupus erythematoses
(NLE) 25
NOD2 14
NOMID-Syndrom 11

O

Ovarialinsuffizienz 23

P

pANCA 23
Plasmablasten 41
Poliomyelitis 161
Primär biliäre Zirrhose (PBC) 23
primäre Laktoseintoleranz 119
Provokationstests 112

R

regulatorische T-Zellen 45
rezidivierende Rhinitiden 117
Rheumafaktoren (RF) 24
rheumatoide Arthritis (RA) 19
Risiko 99
RosetteSepTM 141

S

sekundäre Laktoseintoleranz 120
Sklerodermie 24
Soforttyp-Allergie 107
Spot-Forming Units 161
Synovia, plasmazytoide dendritische
Zellen 43

systemischer Lupus erythematoses
(SLE) 19

T

T-Zell-Gedächtnis 152
T-zelluläre Immunität 151
T-Zellzahl 139
Tetramer/Pentamertechnik 155
Thyreoglobulin (Tg-Antikörper) 24
Thyreoperoxidase
(TPO-Antikörper) 24
TNF- α -Rezeptor-assoziiertes
periodisches (Fieber)syndrom
(TRAPS) 10
TSH-Rezeptor (TSHR-Antikörper) 24
Tuberkulose 157
Typ-1-Diabetes 19
Tyrosin-Phosphatase (IA-2) 21

U

Urtikaria 117

V

variables Immundefektsyndrom 59

X

X-chromosomale Agammaglobu-
linämie 59
X-linked lymphoproliferative disease
(XLP) 70

Z

Zytokin-Bead-Array (CBA) 155
Zytokin-Protein-Array (CPA) 155
Zytokindetektion 152