

## **DIAGNOSTIK DES DIABETES TYP I (DM I)**

### ***Autoantikörper gegen Insulin (IAA)***

Die Bildung von Antikörpern gegen Insulin kann zweierlei Ursachen haben:

Einerseits kommt es bei DM-Patienten, die noch mit tierischem (Rinder-, Schweineinsulin) behandelt werden, gelegentlich zur Bildung von Antikörpern gegen diese dem menschlichen Insulin zwar sehr ähnlichen, aber mit diesem doch nicht identen, artfremden Proteine. Andererseits kommt es bei Patienten mit DM I auch zum Auftreten von Antikörpern gegen körpereigenes Insulin, also echten Autoantikörpern. Der Nachweis von Insulin-Autoantikörpern (IAA) im Serum von Patienten, die nie zuvor mit Insulin behandelt worden sind, signalisiert eine fortschreitende Zerstörung von  $\beta$ -Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas. IAA haben einen hohen Vorhersagewert für DM I. Sie sind oft die ersten Autoantikörper der gesamten Inselzell Autoantikörper (*islet cell autoantobodies – ICA*), die im Verlauf der Krankheitsentstehung nachgewiesen werden können. Eine hohe IAA-Prävalenz wird – ähnlich wie bei Autoantikörpern gegen die Tyrosin-Phosphatase in  $\beta$ -Zellen (IA2) – im Kindes- und Jugendalter beobachtet. Das Auftreten von IAA korreliert invers mit dem Alter zum Zeitpunkt der Manifestierung der Erkrankung.

Bei frisch manifestierten DM I – Patienten können IAA in der Altersgruppe  $< 5$  Jahr in  $> 90\%$  der Patienten gefunden werden, während bei frisch manifesten DM I – Patienten in der Altersgruppe  $> 20$  Jahre, die Prävalenz auf  $< 20\%$  absinkt.

**Mit Kassen verrechenbar!**

## DIAGNOSTIK VON AUTOIMMUNEN NIERENERKRANKUNGEN

### *Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren für die Diagnostik der primären membranösen Glomerulonephritis (Anti-PLA<sub>2</sub>R)*

Die **Primäre membranöse Glomerulonephritis (MGN)** ist durch das Auftreten von Autoantikörpern (AAK) gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren (Anti-PLA<sub>2</sub>R) assoziiert.

Beim PLA<sub>2</sub>R handelt es sich um ein glomeruläres Protein mit dem Molekulargewicht von 185 kD, das von den Podocyten der Glomerula exprimiert wird. Bei den anti-PLA<sub>2</sub>R AAK handelt es sich meist um solche der Klasse IgG-4.

Die Bestimmung solcher AAK erlaubt nun erstmals eine gute serologische Unterscheidung zwischen *primärer* und *sekundärer* MGN und hat sich auch als guter Parameter für das klinische Monitoring erwiesen.

Ein *positiver* AAK-Befund spricht für eine *primäre* MGN, ein *negativer* für eine *sekundäre* MGN, die die Durchführung einer Biopsie erfordert.

Im Rahmen des Monitoring reflektiert ein Abfall von anti-PLA<sub>2</sub>R AAK den Therapieeffekt rascher und genauer als die Proteinurie.

**Mit Kassen verrechenbar!**

## DIAGNOSTIK DES M. CROHN

### *Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikörper (ASCA)*

ASCA erkennen spezifisch das Mannan, eine Komponente der äusseren Zellwand der Hefe. Es handelt sich um IgG und IgA Antikörper, die hoch spezifisch und sensitiv für M. Crohn sind.

M. Crohn ist eine der beiden wichtigsten entzündlichen Darmerkrankungen (*inflammatory bowel diseases - IBD*). Die Bezeichnung IBD umfasst beide primären Erkrankungen, die zur Entzündung und Ulceration im Dün- und Dickdarm führen, den M. Crohn und die Colitis ulcerosa. M. Crohn befällt sowohl den Dünndarm als auch das Colon, während die Colitis ulcerosa auf das Colon beschränkt ist. Die Ätiologie der beiden Erkrankungen ist noch nicht zur Gänze geklärt, es werden aber sowohl infektiöse als auch genetische Faktoren erwähnt. In letzter Zeit wurde insbesondere ein Ungleichgewicht von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen mit einem Überschiessen der ersteren beim M. Crohn diskutiert.

Die Diagnostik beruhte bisher vor allem auf der Colonoskopie und der Ileoskopie, während serologische Tests (z.B. mittels Immunfluoreszenz nachweisbare Autoantikörper gegen Colonepithelzellen des Menschen bzw. der Ratte) nur bedingte Aussagekraft hatten. Obwohl M. Crohn und Colitis ulcerosa im Lauf der Erkrankung teilweise ähnliche Symptome zeigen, unterscheiden sie sich in bezug auf ihre Komplikationen und die Behandlung ganz wesentlich, besonders wenn eine chirurgische Therapie in Betracht gezogen wird. Aus diesem Grund ist eine exakte Differenzialdiagnose der beiden Erkrankungen vor Beginn einer Behandlung von grosser Bedeutung. Dazu kommt noch erschwerend, dass ca. 5 bis 10% der Patienten durch die bisher existierenden diagnostischen Methoden nicht unterschieden werden können und daher als nicht klassifizierbare Colitis betrachtet werden.

ASCA haben sich als hochspezifischer Marker für M. Crohn erwiesen. Sie können bei 75% dieser Patienten nachgewiesen werden. Die Identifikation des erwähnten Zielantigens dieser Antikörper, des Mannans, eines Mannose-reichen Kohlenhydratantigens von der äusseren Zellwand der Hefe, erlaubt jetzt den Nachweis von ASCA mittels eines hoch empfindlichen und spezifischen ELISA oder Fluoroimmunoassays. Dieser Test dient nicht nur dem Nachweis des Vorliegens eines M. Crohn, sondern hat auch grossen Vorhersagewert und stellt ausserdem die einzige Möglichkeit dar, ein effizientes und verlässliches Screening und eine Überwachung von Risikopatienten zu bewerkstelligen. Die hochsignifikante Assoziation von ASCA mit M. Crohn beruht wahrscheinlich auf einer bisher noch nicht aufgeklärten Kreuzreaktion des Hefeantigens mit einer autoantigenen Komponente des Colons (sogenanntes antigenes Mimicry)

**Nicht mit Kassen verrechenbar!**

### ***Autoantikörper gegen Antigene der Pankreas-Acinuszellen***

Autoantikörper (AAK) gegen **exokrine Anteile des Pankreas** (Pankreas-Acini – im Gegensatz zu den  $\beta$ -Zellen in den Pankreas-Inseln bei DM I) haben sich als pathognomonischer Marker bei Mb. Crohn (*Crohn's Disease - CD*) erwiesen. Derartige AAK können mittels Immunfluoreszenz nachgewiesen werden, und sie ergeben 2 unterschiedliche Reaktionstypen. Ein *extrazelluläres* retikulo-granuläres und ein *intrazelluläres* tropfenförmiges Muster. Für beide Reaktionen sind unterschiedliche Glykoprotein-Autoantigene verantwortlich, die als CUZD1 bzw. GP2 bezeichnet werden.

35,4% der CD-Patienten reagieren mit Pankreas-Acini, davon 19,8% mit CUZD1 alleine, 9,4% mit GP2 alleine, und 6,2% mit beiden Antigenen. Nur. 5% von Patienten mit Colitis ulcerosa zeigen eine Reaktion mit Pankreas-Acini und Tests mit Normalsa ergaben keine Reaktion.

Die Bestimmung dieser AAK stellt zusammen mit den bereits jetzt angebotenen Tests zum Nachweis von AAK gegen Colon-Antigene und AK gegen Mannan in der Zellmembran von *Saccharomyces cerevisiae* (*ASCA*) eine weitere Verbesserung unseres Repertoires für die Diagnostik von entzündlichen Darmerkrankungen (*inflammatory bowel diseases – IBD*) dar.

**Mit Kassen verrechenbar!**

## ***Anti-Gewebstransglutaminase (tissue transglutaminase – tTG) AAK der Klassen IgA und IgG***

### ***Klinische Bedeutung:***

Die Bestimmung von Antikörpern gegen Endomysium, Gliadin und Gewebs-Transglutaminase dient der serologischen Diagnostik der Gluten-sensitiven Enteropathie (Zöliakie, einheimische Sprue) und der Dermatitis herpetiformis Duhring (DHD). Zöliakie ist eine Autoimmunerkrankung, die bei disponierten Personen als Reaktion auf eine Gluten-Überempfindlichkeit auftritt. Wie wir heute wissen, wird Gliadin nach der Resorption in der Lamina propria der Darmmukosa durch die Gewebs-Transglutaminase (tTG) desamidiert, wobei bestimmte Glutamin-Reste durch Glutaminsäure-Reste ersetzt werden. Bruchstücke (Peptide) des derart modifizierten (umgebauten) Gliadins binden sich bei genetischer Veranlagung an z.G. HLA-DQ2/8-Moleküle der antigenpräsentierenden Zellen und werden so den Helfer-T-zellen dargeboten. Eine umfassende Immunreaktion kommt auf diese Weise in Gang und zieht pathologische Gewebsveränderungen nach sich, vor allem in Form von Dünndarmschädigungen. Komponenten dieser Immunantwort sind Antikörper gegen Endomysium bzw. gegen tTG, und gegen das durch die tTG erzeugte desamidierte Gliadin. Antikörper gegen Endomysium sind anscheinend identisch mit den von Seah schon 1971 entdeckten Antikörpern gegen Retikulin (*Ref. 1*). Sie erkennen tTG als Zielantigen. Die Häufigkeit nachgewiesener Erkrankungen liegt bei ca. 1:300 in West-Irland, in Italien, in den USA, im Mittleren Osten, in Indien und in Kuba sowie bei ca. 1:1000 in Deutschland und Österreich und bei ca. 1:2000 bis 1: 4500 in anderen europäischen Ländern. Für die Diagnostik der Cöliakie ist nach wie vor die indirekte Immunfluoreszenz zum Nachweis von Autoantikörpern (AAK) gegen Endomysium der Goldstandard. Dieser Test hat ausserdem den Vorteil, dass gegebenenfalls auch das Vorhandensein anderer - primär unerwarteter – AAK (z.B. ANA, etc.) erkannt werden kann. Die Bestimmung von AAK gegen die tTG stellt eine spezifische Ergänzung unserer bisherigen diagnostischen Strategie dar.

### *Ref. 1:*

Seah PP et al.

Antireticulin antibodies in childhood celiac disease

Lancet 2: 681-682 (1971)

**Mit Kassen verrechenbar!**

## **C1-INHIBITOR**

### ***(a) Funktionelle Bestimmung***

Wir führen bekanntlich bereits jetzt die *quantitative* Bestimmung von C1-Inhibitor durch, von niedergelassenen Ärzten werde ich aber immer wieder mit dem Wunsch kontaktiert, dass auch eine *qualitative*, d.h. *funktionelle* Bestimmung durchgeführt werden sollte. Es gibt nämlich Patienten mit normalen C1-Inhibitor Konzentrationen im Serum, bei denen aber klinische Symptome eines C1-Inhibitor Mangels auftreten, da das Molekül funktionell defekt ist.

### ***(b) Klinische Bedeutung:***

Die erste Komponente des Komplement-Systems ist das Makromolekül C1, das aus den drei Untereinheiten C1q, C1r und C1s besteht. Bei aktivierter Komplement-Kaskade verhindert die Bindung von C1-Inaktivator (C1-INH) an das aktivierte C1r die weitere Proteolyse der Komplement-Komponente C4 durch C1.

Eine funktionelle C1-Inaktivator-Defizienz ist mit dem erblichen angioneurotischen Oedem assoziiert. Bei solchen Personen wird eine normale oder sogar bis zu 20% erhöhte C1-Inaktivator-Konzentration gefunden, aber der C1-Inaktivator ist funktionell inaktiv!

**(Für beide Untersuchungen Citrat-Plasma, für (b) gefroren.)**

**Mit Kassen verrechenbar!**