

Das Praxislabor ist eine kostengünstige und patientenfreundliche Methode, um rasch und zuverlässig die richtige Diagnose zu stellen. Wird das Praxislabor behindert oder gar eliminiert, fördert dies die Kostenzunahme im Gesundheitswesen und schädigt die medizinische Grundversorgung. DoXMedical setzt sich mit allen Mitteln für das Fortbestehen des Praxislabors ein. Doch sind wir alle auch auf die Zusammenarbeit mit dem spezialisierten Grosslabor angewiesen,

das uns bei komplexeren Krankheitsbildern weiterhilft und eine exakte Diagnose ermöglicht. Weiter ist es für uns Praktiker wichtig, regelmässig über den aktuellen Stand der Labordiagnostik orientiert zu werden.

Wir danken dem Labor Dr. Güntert in Luzern für das Sponsoring dieser Beiträge, die von Frau Dr. Simone Schulze, einer ausgewiesenen Fachärztin für Labormedizin, redigiert werden.

Autoimmunerkrankungen – eine Fehlinterpretation des Immunsystems

Die moderne Labordiagnostik ist wegweisend bei der Diagnostik von Autoimmunerkrankungen. Mit den Immunoassays (ELISA, RIA, Westernblot, DOT-Blot), einer Erweiterung der Standardtechnik, können Einzelantigene mit hoher Spezifität detektiert und teilweise quantifiziert werden.

Simone Schulze

Mit dem höheren Durchschnittsalter unserer Gesellschaft treten auch Autoimmunerkrankungen immer häufiger auf, wie zum Beispiel systemischer Lupus erythematoses (SLE), Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Vaskulitis, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen und viele andere. Bereits heute betreffen Autoimmunerkrankungen etwa 5 bis 7 Prozent der Bevölkerung westlicher Industrieländer und stellen nach den kardiovaskulären und malignen Erkrankungen die

drittgrösste Krankheitsgruppe dar. Die volkswirtschaftlichen Kosten für die Behandlung sowie Rehabilitation und Invalidenrenten betragen mehrere Millionen Schweizer Franken.

Autoimmunerkrankungen zeigen überlappend eine ausserordentliche klinische und immunologische Vielfalt und sind damit schwierig in der Diagnostik. Man unterscheidet systemische Erkrankungen, wie Kollagenosen, und Vaskulitiden, die entweder ANA- oder ANCA-assoziiert sind, von organspezifischen Erkrankungen wie beispielsweise Autoimmunhepatitis, primäre biliäre Zirrhose, sklerosierende Cholangitis, Autoimmunthyreoiditis, Diabetes mellitus, Zöliakie, Pemphigus vulgaris und so weiter.

Labordiagnostik

Die moderne Labordiagnostik ist daher ein wesentlicher und wegweisender Bestandteil der Autoimmundiagnostik. Standardtechnik ist die indirekte Immunfluoreszenz, ein Verfahren, das für seine hohe Spezifität bekannt ist. Für jeden gebundenen Autoantikörper ergibt sich ein typisches Fluoreszenzmuster, je nach Lokalisation der einzelnen Antigene. Die Erkennung der Fluoreszenzmuster setzt allerdings eine grosse La-

borerfahrung voraus. Im Gegensatz zur Immunfluoreszenz können mit den Immunoassays (ELISA, RIA, Westernblot, DOT-Blot) Einzelantigene mit hoher Spezifität detektiert und teilweise quantifiziert werden.

Systemische Erkrankungen – ANA- oder ANCA-assoziiert

Wie oben erwähnt, handelt es sich entweder um Kollagenosen oder Vaskulitiden, die entweder ANA- oder ANCA-assoziiert sind.

Dort stellt die Bestimmung von Autoantikörpern einen wertvollen Mosaikstein in der Diagnostik dar. Kollagenosen sind eine Gruppe von schweren Erkrankungen unbekannter Ursache, die nicht nur Erkrankungen am kollagenen Bindegewebe, sondern hauptsächlich Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises erfassen, die fast immer ANA-assoziiert sind. Zu den Kollagenosen gehören unter anderem der systemische Lupus erythematoses, die chronische Po-

Tabelle 1:

Assoziationen und Prävalenz der Kollagenosen mit ANA und weiteren wichtigen Autoantikörpern

Verdacht auf	Diagnostik
<i>Lupus erythematoses</i> (95%)	anti-dns (70–95%), anti-Sm, anti-Histon
• Hautbeteiligung	anti-SS-A, anti-SS-B
• Livido reticularis	anti-Cardiolipin, anti-beta-2-Glykoprotein
• Schwangerschaft	anti-SS-A
• medikamentös	anti-Histon, anti-Chromatin
Sjögren-Syndrom (80%)	anti-Parotis (95%)
MCTD* (95%)	anti-RNP (80%)
Sklerodermie (30%)	anti-Scl-70 (50%)
CREST-Syndrom	anti-Zentromer (80%)
Dermato-/Polymyositis (10%)	anti-Jo 1 (40–80%)
Goodpasture-Syndrom (10%)	anti-GBM (80%)
Chronische Polyarthrit (25%)	RF (85%), anti-CCP (60–85%)
Kryoglobulinopathie (10%)	Kryoglobulin (100%), RF (90%), Anti-HCV, HbsAg

Autoimmunerkrankungen – eine Fehlinterpretation des Immunsystems

lyarthritis, die Mischkollagenose, die systemische Sklerodermie, die Dermato-/Polymyositis, das Sjögren-Syndrom und so weiter. In der Regel sind diese Erkrankungen nicht heilbar, können aber mittels Langzeittherapie zur Remission gebracht werden.

Kollagenosen – ANA-assoziiert

ANA (Antikörper gegen Nukleäre Antigene) sind Autoantikörper, die gegen intranukleäre (Zellkerne) Antigene gerichtet sind.

Für den Nachweis durch indirekte Immunfluoreszenz (IF) setzt man Objektträger ein, bei denen sich auf jedem Testfeld humane Epithelzellen (HEp-2) befinden. Das Muster der Fluoreszenz deutet auf die Spezifität der vorliegenden Autoantikörper hin. Zur genauen Bestimmung der Spezifität werden weitere Untersuchungen wie zum Beispiel EIA, Dot-Blot und so weiter durchgeführt.

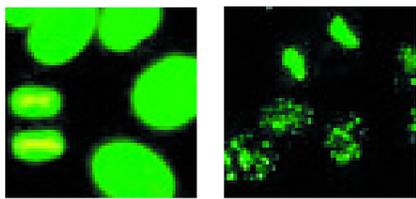


Abbildung 1: Immunfluoreszenz auf HEp-2-Zellen. Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) mit einem homogenen Muster.

Abbildung 2: Immunfluoreszenz auf HEp-2-Zellen. Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) mit einem zentromeren Muster.

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Beim SLE handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung mit Unterformen, die durch Unterschiede in den Organmanifestationen und im Krankheitsverlauf gekennzeichnet sind. Vorzugsweise ist das weibliche Geschlecht betroffen. Es handelt sich um eine chronisch-rezidivierende Autoimmunerkrankung mit Allgemeinsymptomen und Multiorganbefall, insbesondere des Bewegungssystems, der Haut und Schleimhäute, der inneren Organe und des Zentralnervensystems. Charakteristisch ist der Nachweis von ANA (antinukleären AK), typischerweise mit einem homogenen Fluoreszenzmuster. Die Höhe des ANA-Titers korreliert nicht mit der klinischen Aktivität, der Nachweis gegen ds-DNA sowie von Sm-Antikörpern ist weitgehend spezifisch für SLE. Für ein Monitoring der Krankheitsaktivität sind lediglich die ds-DNA-AK ge-

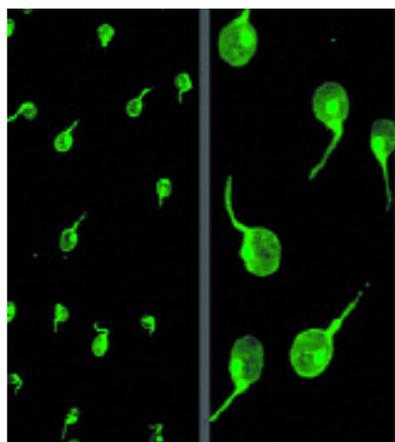


Abbildung 3: Indirekte Immunfluoreszenz mit *Crithidia luciliae*. AK gegen ds-DNA, in 70–95 Prozent positiv bei SLE-Patienten.

eignet, und dies auch nur im intraindividuellen Vergleich. Sinken die Werte im Verlauf einer Therapie, deutet dies auf ein Ansprechen der Behandlung hin. Ebenso können Antiphospholipidantikörper bei Lupuspatienten erhöht sein. Dies kann eine gesteigerte Neigung zu Embolien, Thrombosen und/oder Aborten anzeigen.

Vaskulitiden – ANCA-assoziiert

Die primär systemischen Vaskulitiden sind eine Gruppe heterogener Erkrankungen unbekannter Ätiologie, die direkt mit den antizytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) assoziiert sind. In den meisten Fällen führt die Behandlung mit Immunsuppressiva zu einer Remission. Nach Absetzen der Immunsuppressiva erfolgt jedoch in vielen Fällen ein Rückfall. ANCA sind AK gegen zytoplasmatische Enzyme in Granulozyten und Endothelzellen. Man unterscheidet zytoplasmatische (c-ANCA) von perinukleären (p-ANCA) und atypischen ANCA. Zielantigene sind PR3 und MPO. Hohe ANCA-Titer sind mit aktiven Phasen der Erkrankung assoziiert und können Wochen und Monate einer Exazerbation der Vaskulitis vorausgehen. Einer erfolgreichen immunsuppressiven Therapie sollte ein Titerabfall folgen.

ANCA findet man bei Patienten mit systemischen Vaskulitiden, aber auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und autoimmuner Hepatitis. Anti-PR3-(Proteinase-3-)Antikörper sind assoziiert mit der Wegenerschen Granulomatose und zeichnen sich durch umfassendere Organbeteiligung, Granulombildung und aktive Nierenläsionen aus. Anti-MPO (Myeloperoxidase-Antikörper) werden beobachtet bei systemischer Granulomatose, rapid progressiver Glomerulonephritis und mikroskopischer Polyarteriitis.

Organspezifische Erkrankungen

Klinische Beispiele organspezifischer Autoimmunerkrankungen sind unter anderem der Diabetes mellitus Typ I und autoimmune Lebererkrankungen, auf die im Folgenden eingegangen wird. Dazu zählen weiter die Autoimmunthyreoiditis, die Immunhyperthyreose, der Pemphigus vulgaris, die Zöliakie, perniziöse Anämie, Polyendokrinopathie oder die Myasthenia gravis, um nur einige zu nennen.

Diabetes mellitus Typ I

Der insulinabhängige Diabetes mellitus ist eine chronische, organspezifische Autoimmunerkrankung, die genetisch prädisponiert ist. Es kommt zu einem Autoimmunprozess mit selektiver Zerstörung pankreatischer β -Zellen durch autoreaktive zytotoxische T-Zellen. Schon in der Vorphase der Erkrankung sind Auto-AK gegen Inselzellen mit der indirekten Immunfluoreszenz nachweisbar, die gegen verschiedene Antigene der Inselzellen gerichtet sind. So werden mit dem Inselzell-Autoantikörper AK gegen die Glutamatdecarboxylase, die Tyrosinphosphatase IA-2 und das Gangliosid GM2-1 erfasst. Zum Zeitpunkt der Diagnose eines IDDM beträgt die Prävalenz der Inselzell-AK 70–80 Prozent, allerdings sinken sie dann rasch ab und sind in der Regel nach Monaten und Jahren nicht mehr nach-

Tabelle 2:

Krankheitsassoziationen von anti-Proteinase 3 (PR3) und anti-Myeloperoxidase (MPO)

Fluoreszenz	Erkrankung	Zielantigen
c-ANCA	Wegenersche Granulomatose	Anti-PR3 (85%)
p-ANCA	Mikroskopische Polyarteriitis	Anti-MPO (45%)
	Churg-Strauss-Syndrom	IgE, Eosinophilie, Anti-MPO (60%)
	rapid progressive Glomerulonephritis	Anti-MPO (65%), Anti-PR3 (25%)
Atypische ANCA	z.B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	ohne diagnostische Bedeutung

weisbar. Bereits im frühen Vorstadium des IDDM zeigen bei 80–90 Prozent der Betroffenen Auto-AK gegen Glutamatdecarboxylase (GAD) eine β -Zell-Schädigung an. Die Spezifität für einen Diabetes mellitus Typ I für GAD liegt bei zirka 96 Prozent. Tyrosinphosphatase-IA-2-Auto-AK treten erst bei signifikantem β -Zell-Verlust auf. Eine hohe Prävalenz zeigt sich bei Kindern, während Erwachsene in weniger als 50 Prozent bei Diagnose Tyrosinphosphatase-IA-2-Auto-AK aufweisen.

Autoimmune Lebererkrankungen

Eine unklare Erhöhung der Leberwerte gehört zu den häufigsten Differenzialdiagnosen der Inneren Medizin. Zu den autoimmunen Lebererkrankungen zählt man die autoimmune Hepatitis (AIH), die primär biliäre Zirrhose (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Da insbesondere die frühzeitige Behandlung den ungünstigen Spontanverlauf dieser Erkrankungen entscheidend verbessern kann, ist eine rechtzeitige und zuverlässige Stufendiagnostik wünschenswert. Die Autoantikörperdiagnostik ist Kernstück der spezifischen Diagnostik. Da allerdings nicht alle Patienten spezifische Antikörper aufweisen, sollte zusätzlich als weniger spezifischer Suchtest eine quantitative Bestimmung der Immunglobuline (IgA, IgG und IgM) erfolgen. Eine selektive IgG-Vermehrung ist der sensitivste Marker für die AIH, während die PBC,

aber auch die PSC mit einer IgM-Erhöpfung einhergeht. Die meisten Autoantikörper erfasst man am zuverlässigsten mit einer Immunfluoreszenz-Untersuchung an Gewebeschnitten oder spezifischen Immunoassays. AMA (antimitochondriale AK), insbesondere M2 (90%) und M9 (60%), sind hochspezifisch für das Vorliegen einer PBC. Anti-SLA, Anti-LKM und Anti-Aktin dagegen scheinen hochspezifisch für das Vorliegen einer AIH zu sein, sodass ihr Nachweis die Diagnose fast sichert. Andererseits sind SLA-, LKM- und Aktin-Antikörper nur bei einem Teil der AIH-Patienten nachweisbar, sodass für die meisten Patienten eine komplexere Diagnostik erforderlich ist.

Zusammenfassung

Für eine schnelle und zuverlässige Diagnostik ist bei der Vielfalt der Autoimmunerkrankungen und dem raschen Fortschritt der Labormedizin eine enge Zusammenarbeit zwischen Arzt und Labor empfehlenswert. Durch eine frühzeitige Bestimmung der entsprechenden Autoantikörper lässt sich die richtige Therapie einleiten, um eine Remission und damit auch Einsparung von Kosten zu erreichen. ♦

Kontaktadresse:

Dr. med. Simone Schulze
 Fachärztin für Laboratoriumsmedizin
 Labor Dr. Güntert
 Alpenquai 14
 6002 Luzern