

## A

T. ARNDT

**Definition.** Straßennaame/Deckname für Amphetamin (► **Straßennamen von Drogen:** Amphetamine)

A $\beta$ 42►  $\beta$ -Amyloidpeptid $\alpha_2$ AP►  $\alpha_2$ -Antiplasmin **$\beta$ -A4-Amyloid-Protein**►  $\beta$ -Amyloidpeptid

## A-Antigen

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** A-Substanz; Blutgruppen-Antigen A

**Englischer Begriff.** A antigen; blood group A antigen

**Definition.** Kohlenhydratstruktur auf ► **Erythrozyten**, die als terminalen Zucker ein N-Acetylgalaktosamin aufweist und mit Anti-A-Isoagglutininen reagiert

**i** Das A-Antigen ist eine Zuckerstruktur von ► **Glykoproteinen** und Glykolipiden auf der Oberfläche von Erythrozyten, die als endständigen Zuckerrest ein  $\alpha$ -1,3-glykosidisch verknüpftes N-Acetylgalaktosamin aufweist. Die Synthese des A-Antigens erfolgt durch die A-Transferase, eine Glykosyltransferase (► **Glykosyltransferasen A und B**), die den Transfer von N-Acetylgalaktosamin auf die ► **H-Substanz** Fukose- $\alpha$ -1,2-Galaktose- $\beta$ 1-Rest katalysiert. Die A-Transferase wird von Trägern der Blutgruppen A und AB synthetisiert, die mindestens ein A-Allel des ABO-Gens in ihrem Genom aufweisen. Personen mit Blutgruppe B oder O, die kein A-Antigen auf den eigenen Erythrozyten tragen, bilden in den ersten Lebensmonaten als immunologische Reaktion auf A-Antigen-ähnliche Strukturen, wie sie zum Beispiel auf Gram-negativen Bakterien (► **Gram-Färbung**) des Gastrointestinaltrakts vorkommen, Anti-A-Antikörper (Anti-A-► **Isoagglutinine**) aus. Diese Anti-A-Isoagglutinine gehören zu den komplementaktivierenden IgM-Antikörpern und reagieren mit hämolysierender Wirkung mit Erythrozyten der Blutgruppe A. Es existieren bei der Blutgruppe A Untergruppen, die sich in der Stärke der Antigenausprägung sowie in der Struktur des A-Antigens unterscheiden. Gemeinsam für alle A-Untergruppen ist das in der Regel fehlende korrespondierende Isoagglutinin, selbst bei nur geringer Antigendichte auf den Erythrozyten. Bei der Untergruppe A<sub>1</sub> wird zusätzlich zum A-Antigen das A<sub>1</sub>-Antigen synthetisiert, welches sich strukturell leicht vom A-Antigen unterscheidet und mittels einer Agglutinationsreaktion mit dem Lektin aus *Dolichos biflorus* identifiziert werden kann. Bei der Untergruppe A<sub>2</sub> ist die Antigendichte, also die Zahl der A<sub>2</sub>-Glykostrukturen auf der Erythrozytenoberfläche, deutlich geringer als bei der Blutgruppe A<sub>1</sub>. Dies führt dazu, dass A<sub>2</sub>-Erythrozyten sowohl mit dem A<sub>1</sub>-Lektin aus *Dolichos biflorus* wie auch mit dem Lektin aus *Ulex europaeus*, welches die H-Substanz erkennt, reagieren. Diese Reaktivität nutzt man im blutgruppenserologischen Laboratorium zur Differenzierung der A-Untergruppen A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub>. Allerdings reagiert Anti-H auch mit Erythrozyten der Blutgruppen O, B, sowie weiterer Untergruppen der Blutgruppe A mit schwacher Antigenexpression. Dieser Test ist folglich nicht geeignet, um eine Differenzierung der A-Untergruppe A<sub>2</sub> und weiteren A-Untergruppen

mit einer sehr schwachen Antigenexpression durchzuführen. Diese weiteren A-Untergruppen wie A<sub>3</sub>, Aend, Ax und Ael treten allerdings sehr selten auf und sind zumeist schon in der initialen Reaktion mit Anti-A-► **Isoagglutininen** bei der Blutgruppenbestimmung auffällig, da sie nur abgeschwächt mit Anti-A-Isoagglutininen reagieren. Alle A-Untergruppen mit sehr schwacher Antigenausprägung werden unter dem Oberbegriff „awake“ zusammengefasst und ihre genaue Differenzierung ist in der immunhämatologischen Routinediagnostik von untergeordneter Bedeutung. In Europa gehören etwa 80 % der Träger der Blutgruppe A zur Untergruppe A<sub>1</sub> und 20 % zur Untergruppe A<sub>2</sub>. Die anderen A-Untergruppen treten deutlich seltener auf, sie sind in der Summe bei weniger als 0,1 % der europäischen Bevölkerung nachweisbar. Die Verteilung der A-Untergruppen weist allerdings wie die generelle Verteilung der Blutgruppen große Unterschiede in Bezug auf die untersuchten Populationen auf. Als Beispiel seien asiatische Populationen genannt, bei denen teilweise die A-Untergruppe A<sub>2</sub> nicht auftritt, während bei der Gruppe der Lappen eine große Anzahl von A<sub>2</sub>-Trägern gefunden wird. (s. a. ► **ABO-Blutgruppensystem**).

**Literatur.** Mollison PL, Engelfriet CP (1993) Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific Publications, London  
Müller TH, Hallensleben M, Schunter F, Blaszczyk R (2001) Molekulargenetische Blutgruppendiagnostik. Deutsches Ärzteblatt 98: B267–B272  
Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (2003) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York

## AAS

► **Atomabsorptionsspektrometrie**

## AAT

► **Aminopyrimetertest**

## ABO-Blutgruppen

► **ABO-Blutgruppensystem**

## ABO-Blutgruppensystem

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** ABO-Blutgruppen

**Englischer Begriff.** ABO blood group system; ABO blood group

**Definition.** Wichtiges Blutgruppensystem, welches aus den Kohlenhydrat-Antigenen A, B und H besteht, die für die Ausprägung der Blutgruppen A, B, AB und 0 verantwortlich sind.

**i** Das ABO-System ist das wichtigste ► **Blutgruppensystem**, bei dem die Antigene A, B und H die phänotypischen Blutgruppen A, B, AB und 0 definieren. Die ABH-Antigene sind im Gegensatz zu vielen anderen Blutgruppenantigenen keine primären Genprodukte, sondern als Kohlenhydratstrukturen Produkte der enzymatischen Reaktion von Glykosyltransferasen (► **Glykosyltransferasen A und B**). Das ABO-System ist eine Folge von Polymorphismen komplexer Kohlenhydratstrukturen von ► **Glykoproteinen** und Glykolipiden auf der Oberfläche von ► **Erythrozyten**, anderen Zellen oder auch in gelöster Form in Sekreten. Variationen (Mutationen, Polymorphismen) in den Genen, die für die am Aufbau dieser Kohlenhydratstrukturen beteiligten Glykosyltransferasen kodieren, führen zur Synthese von divergenten immunodominanten Saccharidstrukturen, die die Antigene des ABO-Systems bilden. Grundlage für die Entstehung dieser Blutgruppenantigene ist die Modifikation des ► **H-Antigens**, Fukose- $\alpha$ -1,2-Galaktose- $\beta$ 1-Rest, durch die A- und B-Transferasen

bei den Blutgruppen A, B und AB, während es bei der Blutgruppe 0 aufgrund des Fehlens von funktionsfähigen A- und B-Transferasen nicht zu einer Veränderung des H-Antigens kommt. Das von der H-Transferase oder der Se-Transferase synthetisierte H-Antigen ist das Akzeptorsubstrat für die Blutgruppen-Glykosyltransferasen A und B (A-, B-Transferase), die jeweils zur Blutgruppe A, B oder AB führen (► Abb. 1; ► Tab. 1). Die A-Transferase ist eine  $\alpha$ 1,3-N-Acetyl-D-Galaktosaminyltransferase, die den Transfer von N-Acetylgalaktosamin auf das H-Antigen katalysiert, während die B-Transferase die Addition von Galaktose auf das H-Antigen vermittelt. Die A- und B-Transferasen werden von unterschiedlichen Allelen (A-Allel, B-Allel) eines einzigen ABO-Gens, welches auf dem langen Arm des Chromosoms 9 lokalisiert ist, kodiert. Die Kenntnis der molekularen Basis der ABO-Blutgruppenantigene erklärt auch ihren Vererbungsmodus. Während die Blutgruppen A und B kodominant vererbt werden, dominieren sowohl A als auch B über die nichtfunktionalen ► Allele der Blutgruppe 0. Das ABO-System weist die vier antigenen Merkmale A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B und H auf, wobei das H-Antigen das Antigen von Personen mit Blutgruppe 0 ist. Da sich die A<sub>1</sub>- und A<sub>2</sub>-Antigene primär in der Antigenendliche auf der Erythrozytenoberfläche unterscheiden und weniger Unterschiede in der molekularen Struktur der Antigene vorliegen, bilden Träger der Blutgruppen A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> wechselseitig keine ► Isoagglutinine gegen die andere Blutgruppensubstanz. Daher ist die Unterscheidung der Blutgruppen A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> in der transfusionsmedizinischen Praxis in der Regel irrelevant, so dass häufig nur die Blutgruppen A, B, AB und 0 unterschieden werden. Das ABO-Blut-

gruppensystem spielt bei notwendigen Transfusionen eine sehr große Rolle, da im ABO-System wegen der regelhaften, blutgruppenkonträren Präsenz von Anti-A- und Anti-B-Isoagglutininen streng blutgruppenkompatibel transfundiert werden muss. Bei inkompatibler Transfusion kommt es sofort zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen den im Empfänger vorhandenen Isoagglutininen und den transfundierten Erythrozyten mit Zelllyse und der massiven Freisetzung von ► Histamin und histaminähnlichen Substanzen. Die folgenden Transfusionsreaktionen können zu Volumenmangelschock, massiver Nierenschädigung und einer Aktivierung der intravasalen Gerinnung führen, die mit vital bedrohlichen Zuständen einhergeht.

**Literatur.** Mollison PL, Engelfriet CP (1993) Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific Publications, London  
 Müller TH, Hallensleben M, Schunter F, Blasczyk R (2001) Molekulargenetische Blutgruppendiagnostik. Deutsches Ärzteblatt 98: B267–B272  
 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (2003) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York

**ABO-Identitätstest**

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

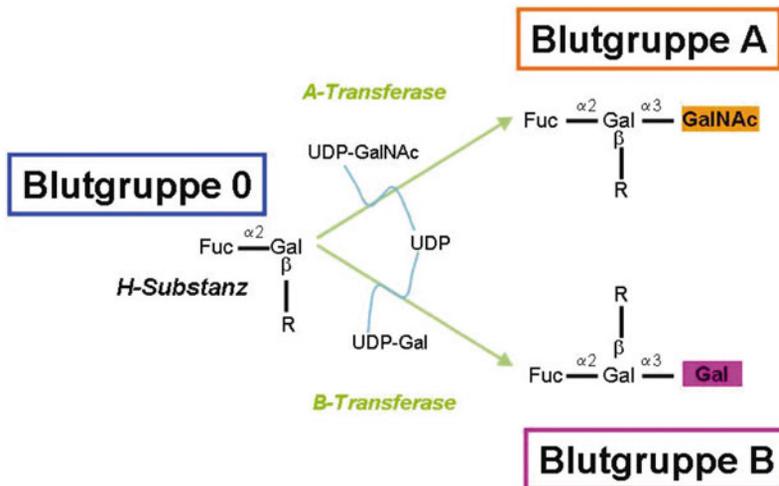
**Englischer Begriff.** ABO identity; bedside test

**Definition.** Der ABO-Identitätstest dient vor Transfusion von Erythrozytenkonzentraten der Bestätigung der zuvor bestimmten ABO-Blutgruppenmerkmale des Empfängers direkt am Krankenbett.

❗ Der ABO-Identitätstest wird unmittelbar vor der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten vom transfundierenden Arzt oder unter seiner direkten Aufsicht am Empfänger durchgeführt. Der ABO-Identitätstest ist gemäß Transfusionsgesetz vorgeschrieben. Die Durchführung des ABO-Identitätstests erfolgt mit Reagenzien, die für den Einsatz am Krankenbett geeignet sind (z. B. geeignete Testkarten). Der ABO-Identitätstest wird nicht mit dem zur Transfusion bereitgestellten Blutprodukt (Fertigarzneimittel) durchgeführt. Das Ergebnis des ABO-Identitätstests muss schriftlich dokumentiert werden. Bei Unstimmigkeiten ist das Laboratorium bzw. die transfusionsmedizinische Einrichtung umgehend zu benachrichtigen. Ausnahme: Bei Empfängern von Eigenblutprodukten wird der ABO-Identitätstest mit dem Blut des Empfängers und im Fall von erythrozytenhaltigen Präparaten auch mit dem autologen Blutprodukt vorgenommen. Die serologische Verträglichkeitsprobe (► Kreuzreaktivität) kann in diesen Fällen entfallen.

**ABO-Blutgruppensystem. Tab. 1.** Eigenschaften der ABO-Blutgruppen und deren Verteilung in Europa

Blutgruppe	Antigene auf den Erythrozyten	Isoagglutinine im Serum	Mögliche Genotypen	Häufigkeit in Europa (%)
A	A	Anti-B	AA, AO	44
B	B	Anti-A	BB, BO	10
AB	A, B	Keine	AB	5
0	Keine/H-Substanz	Anti-A, Anti-B	OO	41



**ABO-Blutgruppensystem. Abb. 1.** Synthese der Blutgruppenantigene A und B durch die Glykosyltransferasen A- bzw. B-Transferase, die ausgehend von einem aktivierten UDP-Zucker ein N-Acetylgalaktosamin oder eine Galaktose auf die H-Substanz transferieren. Die H-Substanz bleibt bei der Blutgruppe 0 unverändert. Fuc Fucose; Gal Galaktose; GalNAc N-Acetylgalaktosamin; UDP Uridindiphosphat; R Rest

**Literatur.** Bundesärztekammer (2005) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, Gesamtnovelle 2005, Deutscher Ärzteverlag, Köln

## ABO-Kompatibilität/-Inkompatibilität

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Englischer Begriff.** ABO compatibility; ABO incompatibility

**Definition.** Die ABO-Kompatibilität/-Inkompatibilität beschreibt die Verträglichkeit/Unverträglichkeit dieser ▶ **Blutgruppen** untereinander

Das ▶ **ABO-Blutgruppensystem** ist insbesondere für die Transfusionsmedizin von erheblicher Bedeutung. Der wesentliche Grund besteht darin, dass in diesem ▶ **Blutgruppensystem** die Möglichkeit zur blutgruppenungleichen, aber kompatiblen Transfusion besteht. Eine blutgruppenungleiche inkompatible Transfusion muss stets ausgeschlossen werden. Die Besonderheit des ABO-Blutgruppensystems liegt darin, dass natürlicherweise ▶ **Alloantikörper**, sog. ▶ **Isoagglutinine**, gegen ▶ **Alloantigene** des Systems gebildet werden, die auf den Erythrozyten des Individuums fehlen (▶ **Landsteiner-Regel**). Aus diesem Grund ist eine ABO-inkompatible Transfusion von Erythrozyten bereits bei einem ersten Kontakt lebensgefährlich (hohe Wahrscheinlichkeit einer intravasalen ▶ **Hämolyse**). Bei anderen ▶ **Blutgruppensystemen** kann es erst nach Kontakt zu allogenem Blut im Rahmen von Schwangerschaften oder Transfusionen zu einer Alloimmunisierung (▶ **Alloantikörperbildung**) kommen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Alloantikörperbildung ist bei den verschiedenen Blutgruppensystemen unterschiedlich hoch. Die höchste Wahrscheinlichkeit einer Alloantikörperbildung (Immunisierung) besteht bei Kontakt eines RhD-Merkmal (▶ **Rhesusfaktor**) negativen Empfängers mit RhD positiven Erythrozyten. Die starke Immunogenität dieses D-Merkmal findet besondere Berücksichtigung in den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie) sowie in der Schwangerschaftsvorsorge. Die ABO-Kompatibilität/-Inkompatibilität ist sowohl für die Transfusionsmedizin, als auch für die Schwangerschaft bedeutsam.

### Transfusionsmedizin

In der ▶ **Transfusionsmedizin** ist die ABO-Kompatibilität/-Inkompatibilität abhängig vom verwendeten Blutpräparat: Erythrozytenkonzentrat (EK), Gefrorenes Frischplasma (GFP), Thrombozytenkonzentrat (TK) und Granulozytenkonzentrat.

#### Erythrozytenkonzentrat

▶ Tab. 1

**ABO-Kompatibilität/-Inkompatibilität. Tab. 1.** Kompatibles/inkompatibles Erythrozytenkonzentrat (EK) für einen Empfänger

Empfänger (Proband)	Kompatibles (major-kompatibel) EK	Inkompatibles (major-inkompatibel) EK
A	A oder 0	B oder AB
B	B oder 0	A oder AB
AB	AB, A, B oder 0	
0	0	A, B oder AB

#### Gefrorenes Frischplasma

▶ Tab. 2

#### – Thrombozytenkonzentrat

Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten sind in der Regel majorkompatibel (▶ Tab. 1) zu übertragen. Das Rhesus-D-Merkmal soll wegen der Möglichkeit einer Immunisierung berücksichtigt werden. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 25 kg sollte die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten minorkompatibel (▶ Tab. 2) erfolgen.

**ABO-Kompatibilität/-Inkompatibilität. Tab. 2.** Kompatibles/inkompatibles gefrorenes Frischplasma (GFP) für einen Empfänger

Empfänger (Proband)	Kompatibles (minor-kompatibel) GFP	Inkompatibles (minor-inkompatibel) GFP
A	A oder AB	B oder 0
B	B oder AB	A oder 0
AB	AB	A, B oder 0
0	0, A, B oder AB	

#### – Granulozytenkonzentrat

Die Transfusion von Granulozytenkonzentraten muss majorkompatibel (▶ Tab. 1) erfolgen. Da Granulozytenpräparate herstellungsbedingt eine erhebliche Beimischung von Erythrozyten aufweisen, müssen zusätzlich die blutgruppenspezifischen Vorsichtsmaßnahmen wie bei einer Erythrozytentransfusion beachtet werden.

#### Schwangerschaft

Die ABO-Inkompatibilität kann unter bestimmten Umständen in der Schwangerschaft zu einer ABO-Erythroblastose mit der Folge eines ▶ **Morbus haemolyticus neonatorum** (Mhn) führen. Ein Mhn bei ABO-Inkompatibilität in der Schwangerschaft tritt vorwiegend bei Müttern mit Blutgruppe 0 auf, die Kinder mit der Blutgruppe A<sub>1</sub> oder B tragen. Die 0/A-Inkompatibilität ist dabei weitaus häufiger als die 0/B-Inkompatibilität. Die Konstellationen A/B, A/AB, B/A<sub>1</sub> und B/A<sub>1</sub>B führen selten zum Mhn. Noch seltener oder nicht bekannt sind Erythroblastosen bei der Konstellation 0/A<sub>2</sub>, B/A<sub>2</sub>, B/A<sub>2</sub>B.

**Literatur.** Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz) – TFG (2007) Bundesgesetzblatt I S. 2169

Bundesärztekammer (2005) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, Gesamtnovelle 2005, Deutscher Ärzteverlag, Köln  
Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (2003) (Hrsg) Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmoderivaten. 3. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln  
Metaxas-Bühler M (1995) Blutgruppen und Transfusion. 2. Aufl. Verlag Hans Huber, Bern  
Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (2004) (Hrsg) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik. 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York  
Klein HG, Anstee DJ (2005) Mollison's. 11<sup>th</sup> ed. Blood Transfusion in Clinical Medicine, a revision of the 10<sup>th</sup> edition written by Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. Blackwell Publishing, London

## Abblocken

▶ Blockieren

## Abbruchcodon

▶ Stop-Codon

## ABC-Transporter

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ATP-binding-cassette Transporter

**Englischer Begriff.** ATP-binding-cassette transporter

**Definition.** ABC-Transporter sind eine Familie von Transmembranproteinen, die verschiedene Substanzen einschließlich Medikamenten über zelluläre Membranen transportieren können.

Alle ABC-Transporter besitzen eine Nukleotidbindungstasche (NBF) mit sog. Walker-A- und -B-Motiven. Funktionelle Transpor-

ter enthalten zwei NBFs und zwei Transmembrandomänen mit je 6–11 transmembranen  $\alpha$ -Helices.

Die ABC-Transporter-Superfamilie hat derzeit ~50 Mitglieder in sieben Unterfamilien (A–G). Die Funktion und das transportierte Substrat einiger ABC-Transporter konnten inzwischen geklärt werden. Genetische Defekte von ABC-Transportern führen zu verschiedenen Erkrankungen (► Tab. 1).

Transporter	Substrat	Genetische Erkrankung
ABCA1	Cholesterin	Tangier-Erkrankung
ABCA3	?	Surfactant-Mangel
ABCA4	N-Retinylidene-PE	Stargardt-Maculadystrophie
ABCC7 (CFTR)	Chloride ion channel	Zystische Fibrose

Daneben sind zahlreiche ABC-Transporter in den Efflux von Medikamenten und anderen ► Xenobiotika involviert. Dazu gehören der Multidrug-resistance (MDR)-Transporter (ABCB1) sowie die MDR-related-Proteine (MRP) 1–3 (ABCC1–3). Sie haben deshalb in der Pharmakogenetik eine Bedeutung.

**Literatur.** Dean M (2002) The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. NCBJ publications <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bokkres.fcgi>

## Abdampfen

T. ARNDT

**Synonym(e).** Eindampfen; Eineingen; Einengen bis zur Trockne

**Englischer Begriff.** evaporation

**Definition.** Die Begriffe beschreiben die vollständige (Eindampfen, Abdampfen) oder teilweise (Einengen) Entfernung eines Lösungsmittels (oder mehrerer Lösungsmittel) durch Erwärmen der Probe (z. B. im Wasserbad) und/oder Druckerniedrigung.

**i** Beim Arbeiten im offenen System, häufig zusätzlich unter Verwendung eines Druckluft- oder Stickstoffstroms zum Austreiben der Lösungsmitteldämpfe, geht das Lösungsmittel verloren. Im geschlossenen System wird das Lösungsmittel in einer gekühlten Einheit kondensiert und somit zurück gewonnen (Destillation). Beim Eindampfen bis zur Trockne bleiben die ehemals gelösten Bestandteile der Probe, also auch die zu analysierende Substanz (Analyt), als fester (trockener) Rückstand zurück. Unter sauerstoffhaltiger Atmosphäre und/oder bei zu hohen Temperaturen kann der Analyt teilweise oder auch vollständig chemisch oder strukturell verändert werden. Die dabei entstehenden Produkte werden gewöhnlich nicht im Analysengang erfasst, was zu falsch niedrigen Analyseergebnissen führen kann. Der Wahl von Temperatur und Atmosphäre beim Eindampfen kommt deshalb eine große Bedeutung für die Richtigkeit der Analyseergebnisse zu. Es wird deshalb z. B. oft unter der chemisch inerten Stickstoffatmosphäre eingengt. Im klinisch-chemischen Labor beschränkt sich die Anwendung des Eindampfens auf den Prozess der Probenvorbereitung. So engt man die aus einer ► Flüssig-Flüssig-Extraktion gewonnene, analytische organische Phase gewöhnlich bis zur Trockne ein. Dadurch wird einerseits das im Analyseprozess störende nicht mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel entfernt. Durch Wiederaufnahme des analytischen Rückstandes in einem geringeren Volumen von mit Wasser mischbarem Lösungsmittel wird die Probe andererseits aufkonzentriert. Oft wird durch diesen Prozess die Analyse überhaupt erst ermöglicht. Beispiele hierfür sind Vitamin- und insbesondere Medikamentenbestimmungen mit chromatographischen Analysemethoden (► Chromatographie).

## Abdampfrückstand

T. ARNDT

**Synonym(e).** Trockenrückstand; Eindampfrückstand

**Englischer Begriff.** evaporation residue

**Definition.** Jene Bestandteile einer Analysenprobe, die unter den Bedingungen des ► Abdampfens durch Wärme und/oder Druckerniedrigung nicht verdampfbare sind.

**i** In der klinisch-chemischen Analytik ist es gewöhnlich der analytische Rückstand, der nach einer ► Flüssig-Flüssig-Extraktion und Eindampfen der nicht mit Wasser mischbaren organischen Phase zurückbleibt, anschließend durch ein geeignetes, mit Wasser mischbares, Lösungsmittel aufgelöst und schließlich der Analyse zugeführt wird.

**Literatur.** Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1989) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Abell-Kendall-Verfahren

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** Abell-Kendall-Methode

**Englischer Begriff.** Abell-Kendall procedure

**Definition.** Referenzmethode der quantitativen Cholesterinbestimmung

**i** Diese Modifikation der von W.M. Sperry und F.C. Brand beschriebenen Cholesterinbestimmung gilt als Referenzmethode (► Referenzmethodenwert). Sie basiert auf der Hydrolyse der Cholesterinester in der Probe mit nachfolgender Extraktion. ► Cholesterin wird dann mit einem Liebermann-Burchard-Reagenz quantifiziert. Das Verfahren weist einen deutlichen systematischen Fehler auf, wie mittels GC-MS gezeigt wurde. Das Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) der DGKL (Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.) lehnt es deshalb als Referenzmessverfahren ab.

**Literatur.** Abell LL, Levy BB, Brodie BB et al (1951) Simplified methods for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. J Biol Chem 195:3573–3566

## Abfrage

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Befundabfrage; Auftragsquery

**Englischer Begriff.** query

**Definition.** Selektion von Daten der Labor-EDV

**i** Eine Abfrage ermöglicht die Darstellung selektierter Daten, welche im ► Labor-EDV-System abgespeichert sind, aus einem definierten Zeitraum. Hierfür stehen unterschiedliche Auswahlbedingungen zur Verfügung, welche sich z. B. auf Einsender, Patienten, Materialien, Ergebnisse, Laborbereiche oder/und Auftrageigenschaften beziehen können. Angezeigt werden je nach Wunsch der gesamte Auftrag, auf den die definierten Bedingungen zutreffen, oder nur die gewünschten Analysen.

## Abgeleitete Einheit

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** derived unit

**Definition.** ► Maßeinheit für eine abgeleitete Einheit [VIM 2010]. Für Beispiele s. Literatur.

**Literatur.** BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010). Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

## Abgeleitete Einheit, kohärente

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** coherent derived unit

**Definition.** Abgeleitete Einheit, die für ein Größensystem (► **Größe, messbare**) und eine ausgewählte Menge von ► **Basiseinheiten** ein Produkt von Potenzen von Basiseinheiten nur mit dem Proportionalitätsfaktor eins ist [VIM 2010]. Für Anmerkungen s. Literatur.

**Literatur.** BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010). Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

## Abgeleitete Größe

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** derived quantity

**Definition.** Größe in einem Größensystem (► **Größe, messbare**), die als Funktion der ► **Basisgrößen** dieses Systems definiert ist [VIM 2010]. Für Beispiele s. Literatur.

**Literatur.** BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010). Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

## ABH-Antigene

► ABH-Substanz

## ABH-Substanz

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** ABH-Antigene

**Englischer Begriff.** ABH substance; ABH antigens

**Definition.** Oberbegriff für die Antigene des ► **AB0-Blutgruppensystems**

Die ABH-Substanz ist eine Oligosaccharidstruktur auf der Erythrozytenoberfläche, welche die Grundlage der AB0-Blutgruppen darstellt und deren molekulare Struktur durch die Glykosyltransferasen H-Transferase (Fukosyltransferase 1), A-Transferase (N-Acetylgalaktosaminyltransferase) und B-Transferase (Galaktosyltransferase) bestimmt wird. Personen mit Blutgruppe A können H- und A-Transferase synthetisieren, während bei Personen mit Blutgruppe B H- und B-Transferase exprimiert wird. Die Blutgruppe 0 entsteht hingegen, wenn nur die H-Transferase in enzymatisch aktiver Form vorliegt. Personen der Blutgruppe AB sind in der Lage, alle drei Enzyme zu bilden. Das Profil der gebildeten Glykosyltransferasen (► **Glykosyltransferasen A und B**) bestimmt somit die synthetisierte Kohlenhydratstruktur der ABH-Substanz und folglich die AB0-Blutgruppe (► **AB0-Blutgruppensystem**).

**Literatur.** Mollison PL, Engelfriet CP (1993) Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific Publications, London  
Müller TH, Hallensleben M, Schunter F, Blasczyk R (2001) Molekulargenetische Blutgruppendiagnostik. Deutsches Ärzteblatt 98: B267–B272  
Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (2003) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York

## ABL-Gen

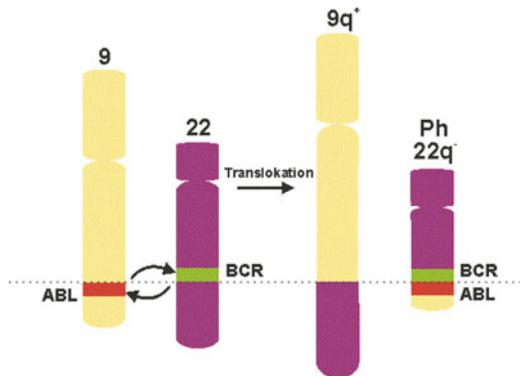
R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** ABL gene

**Definition.** Gen auf Chromosom 9; kodiert für ein Protein mit Tyrosin-Kinaseaktivität und sequenzspezifischer DNA-Bindungsaktivität

In spezifisch veränderter Form ist das ABL-► **Gen** an der Ent-

stehung von Tumoren beteiligt. In über 90 % aller chronisch-myeloischer Leukämie-Fälle (CML) bzw. 5 % der Kinder und 20–25 % der Erwachsenen mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) besteht eine reziproke Translokation zwischen den langen Armen von ► **Chromosom 22** (22q11) und Chromosom 9 (9q34), die dazu führt, dass das ABL-Gen in eine sogenannte „breakpoint cluster region“ (BCR) des Chromosoms 22 übertragen wird (► **Abb. 1**). Das resultierende hybride Chromosom 22 wird als ► **Philadelphia-Chromosom** (oder Ph1) bezeichnet. Auf DNA-Ebene sind die Bruchpunkte innerhalb von ABL über einen weiten Bereich verstreut. Es entstehen in Abhängigkeit von der Integrationsstelle bei der Mehrheit der Ph1-positiven CML-Patienten bzw. bei 70 % der Ph1-positiven ALL-Fälle drei verschiedene Chimären: entweder Fusionen zwischen ► **Exon b2** von BCR und Exon a2 von ABL (b2a2), Exon b3 von BCR und Exon a2 von ABL (b3a2) oder Exon e1 von BCR und Exon a2 von ABL (e1a2). Die verschiedenen Fusionstranskripte können mittels RT-PCR (► **Polymerase-Kettenreaktion**) nachgewiesen und als molekulare Marker (► **Tumormarker**) verwendet werden.



**ABL-Gen. Abb. 1.** Übertragung des ABL-Gens in die „breakpoint cluster region (BCR)“ des Chromosoms 22 durch reziproke Translokation

**Literatur.** Rowley JD (1973) Letter: A New Consistent Chromosomal Abnormality in Chronic Myelogenous Leukaemia Identified by Quinacrine Fluorescence and Giemsa Staining. Nature 243:290–293  
Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A et al (1983) Translocation of *c-abl* Oncogene Correlates with the Presence of a Philadelphia Chromosome in Chronic Myelocytic Leukaemia. Nature 306:277–280

## Ablehnbereich

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

**Synonym(e).** Bereich, kritischer; Verwerfungsbereich

**Englischer Begriff.** rejection region

**Definition.** Als Ablehnbereich eines statistischen Tests (► **Test, statistischer**) wird der Bereich für die beobachteten Werte der ► **Prüfgröße** bezeichnet, für den unter der Gültigkeit der ► **Nullhypothese** die ► **Alternativhypothese** angenommen wird.

Fällt die Realisation der Prüfgröße in den Ablehnbereich, so ist ein Ereignis eingetreten, dem bei Zutreffen der Nullhypothese nur eine geringe Wahrscheinlichkeit zukommt. In diesem Fall wird man sich dafür entscheiden, die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternativhypothese anzunehmen.

Komplementär zum Ablehnbereich ist der ► **Annahmebereich**. Realisiert sich die Prüfgröße im Annahmebereich, ist ein Ereignis eingetreten, dem bei Zutreffen der Nullhypothese eine hohe Wahrscheinlichkeit zukommt. Somit hat das Experiment keine gewichtigen statistischen Gründe geliefert, die Nullhypothese anzuzweifeln und die Nullhypothese wird nicht verworfen.

**Literatur.** Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Abnahmezeitpunkt

O. COLHOUN

**Englischer Begriff.** sampling time

**Definition.** Zeitpunkt der Gewinnung eines Spezimens bzw. einer Probe

**i** Der Abnahmezeitpunkt bezeichnet Datum und Uhrzeit der Gewinnung einer Probe bzw. eines **Spezimens** des Patienten in der **Labor-EDV**. Diese sind nur dem entnehmenden Arzt bekannt und werden von ihm auf dem **Laborauftrag** vermerkt. Idealerweise bietet der Markierungsbogen des Laboratoriums für die Auftragsanforderung entsprechende Ankreuzfelder. Die angegebenen Daten werden bei der Auftrags erfassung in der Labor-EDV für den Auftrag eingeleitet.

## Abrechnung

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Rechnungsstellung

**Englischer Begriff.** accounting

**Definition.** Gesamtheit aller Funktionen zur Rechnungsstellung in der **Labor-EDV**: Erfassung der Kostenträger für Patientenaufträge, Zuordnung eines **Laborauftrags** zu einer Gebührenordnung oder krankenhausinternen Leistungsverrechnung, Erstellung entsprechender Rechnungen für den Patienten oder Verrechnungsaufstellungen für krankenhausinterne Einsender, Zusammenfassung aller Laboraufträge eines oder mehrerer Aufenthalte zu einer Rechnung, Kontrolle der Vollständigkeit und Abrechnungsrelevanz, Regelwerke zur Rechnungsstellung, Rechnungsdruck, Buchung, Mahnwesen, Stornierung.

**i**

*Abrechnung für den Patienten/Kostenträger*

Die Abrechnung erfolgt zusammengefasst für den gesamten Aufenthalt oder bis zu einem definierten Stichtag an den Patienten. Hierfür müssen das entsprechende aktuelle Tarifwerk (**Gebührenordnung für Ärzte**) mit evtl. spezifisch ausgehandelten Faktoren im System hinterlegt und alle Analysenstammdaten der **Labor-EDV** mit der korrespondierenden Abrechnungsziffer versehen sein. Weiterhin muss im entsprechenden Abrechnungsmodul des Labor-EDV-Systems ein Regelwerk mit sämtlichen gültigen Höchstwerten und Pauschalen (etwa der Intensivpauschale) hinterlegt sein. Die Rechnungsstellung kann als Einzelrechnung für einen Patienten oder Sammelrechnung für einen Einsender oder Kostenträger für spezifizierte Zeiträume ausgeführt werden. Der Ausdruck erfolgt mit Aufführung des Aufenthaltszeitraums, Angabe von Datum und Material der einzelnen Aufträge, Aufführung der Leistungsziffern nebst Beschreibung der durchgeführten Analysen. Berücksichtigung von Faktoren und vorgeschriebener Abschläge für den Rechnungsbetrag (z. B. 25-%-Abschlag für stationäre Laborleistungen). Wegen der Komplexität der Rechnungsstellung hat es sich als äußerst vorteilhaft erwiesen, Rechnungen auf Wunsch zunächst testweise außerhalb der offiziellen Rechnungsnummern erstellen und bei Fehlern dann problemlos löschen zu können. Benötigt werden leistungsfähige Funktionen für die Übersicht bezahlter Rechnungen und das Mahnwesen. Bei der Stornierung einer Rechnung wird diese gelöscht und aus dem Mahnwesen entfernt.

*Krankenhausinterne Leistungsverrechnung*

Sämtliche Analysenstammdaten können für die krankenhausinterne Leistungsverrechnung zusätzlich zur GOÄ/EBM-Abrechnung mit hausinternen Leistungsziffern hinterlegt werden, um die angeforderten Leistungen mit den spezifizierten Einsendern (Station, Abteilung, Klinik, Ambulanz) zu verrechnen.

## Abrechnungstest

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Proberechnungsstellung

**Definition.** Testweise Erstellung der Abrechnung eines bestimmten Auftrags im Labor-EDV-System.

**i** Nach Änderungen in der **Stammdaten** hinterlegung oder Abrechnungslogik ist eine Funktion im **Labor-EDV**-System zur testweisen **Abrechnung** eines einzelnen Auftrags, welche alle Regelungen (z. B. Höchstwerte und Pauschalen der **Gebührenordnung für Ärzte** [GOÄ]) berücksichtigt, essentiell. Die verwendete Gebührenordnung wird im Auftrag vorgegeben oder kann beim Testen manuell überschrieben werden.

## Abschlussbericht

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Schlussbericht

**Englischer Begriff.** final report

**Definition.** Druck eines vollständigen Berichts aller durchgeführten Laboruntersuchungen eines Patienten zu einem spezifizierten Aufenthalt im **Labor-EDV**-System.

**i** Für den Abschlussbericht werden die Ergebnisse aller Bereiche des Labors (etwa Klinische Chemie, Hämatologie, Gerinnung, Serologie, Bakteriologie, Immunhämatologie, extern durchgeführte Analytik) für den aktuellen – oder spezifizierten vorherigen – Aufenthalt eines Patienten aufgezeigt. Der Bericht soll auch auf bestimmte Bereiche einzuschränken sein oder – bei Verwendung einer **Lebensnummer** für den Patienten – auf Wunsch die **Befunde** vorhergehender Aufenthalte einschließen.

## Absinth

T. ARNDT

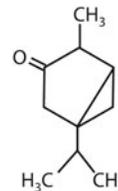
**Synonym(e).** Grüne Fee

**Englischer Begriff.** absinth

**Definition.** Alkoholisches Getränk (50–75 Vol% **Ethanol**), zu dessen Herstellung u. a. ein Extrakt aus Wermutkraut (*Artemisia absinthum*) verwendet wird.

**i** Aufgrund des hohen Ethanolgehalts wird Absinth gewöhnlich verdünnt und mit Zuckerbeimengung (auch flambiert) konsumiert. Bei Verdünnung mit Wasser wechselt die smaragd-grüne Farbe zu einer opaleszierenden Weißfärbung (Dispersion der ätherischen Öle in Wasser).

Hauptwirkstoff des Absinths ist neben dem Alkohol das erregend wirkende Thujon. Dessen Wirkmechanismus ist jedoch noch unklar. Ein Großteil der (toxischen) Wirkungen wird dem hohen Alkoholgehalt des Absinths zugeschrieben. Dieser führt, wie auch der Wirkstoff Thujon (**Abb. 1**), bei Dauerkonsum von Absinth zu Sucht, Übererregbarkeit und Halluzinationen (Grüne Fee, **Abb. 2**). Der Konsum von Absinth und Wermutöl (stark toxisch) war deshalb lange Zeit verboten. Seit dem Jahr 1991 ist ein Thujonanteil von 5–35 mg/kg Spirituose in Abhängigkeit von deren Alkoholgehalt wieder zugelassen.



**Absinth. Abb. 1.** Strukturformel von Thujon

**Literatur.** Giebelmann R (2001) Kulturgeschichtliches zum Thujon. Toxichem Krimtech 48:43–46

## Absolutglied

► **Achsenabschnitt**



**Absinth.** Abb. 2. „Der Absinthtrinker“ Victor Oliva (1905), Cafe Slavia, Prag (Foto: C. und T. Arndt)

## Absorbanz

► Lambert-Beer-Gesetz

## Absorption

► Lambert-Beer-Gesetz

## Absorptionskoeffizient

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** absorption coefficient

**Definition.** Bezeichnung für den Bruchteil, um den die Intensität einer Strahlung (z. B. Lichtstrahlung, Röntgenstrahlung) beim Durchgang durch Materie (Messküvette eines Photometers oder Gewebe) abnimmt.

**i** Je größer der Absorptionskoeffizient, desto stärker ist die Strahlungsabsorption (Details ► Lambert-Beer-Gesetz).

**Literatur.** Kortüm G (1962) Kolorimetrie, Photometrie und Spektrometrie. Eine Anleitung zur Ausführung von Absorptions-, Emissions-, Fluoreszenz-, Streuungs-, Trübungs- und Reflexionsmessungen. Springer-Verlag, Berlin Göttingen Heidelberg

## Absorptionsmaß, spektrales

► Lambert-Beer-Gesetz

## Absorptionsspektrometrie/-skopie

► Spektrometrie/Spektroskopie

## Abstrich

W.G. GÜDER

**Englischer Begriff.** smear

**Definition.** Entnahme von Untersuchungsmaterial (► **Untersuchungsgut, biologisches**) von Schleimhäuten, Wunden oder anderen Oberflächen des Körpers mit dem Ziel der mikrobiologischen, zytologischen und/oder mikroskopischen Untersuchung.

**i** Bei Verdacht auf Infektion mit Bakterien, Parasiten oder Pilzen kann durch Gewinnung eines Abstrichs die Lokalisation und Art des Erregers festgestellt werden. Je nach Symptomatik und Fragestellung unterscheidet man folgende Abstriche: **Rachen- und Tonsillenabstrich** (bei Verdacht auf eitrige Angina, Angina Plaut-Vincent, Diphtherie, Syphilis u. a.), **Urethralabstrich und/oder Vaginalabstrich** bei Verdacht auf Gonorrhoe, Chlamydieninfektion, Mykoplasmen- oder Trichomonadeninfektion sowie genitaler Herpes-simplex-Infektion,

**Wundabstrich** zur mikrobiologischen Abklärung nichtheilender Wunden sowie **Hautabstriche** bei allen Formen der Hautinfektion.

**Durchführung:** Ohne vorherige Desinfektion der Abstrichfläche wird mit einem kräftigen Abstrich mit Hilfe des sterilen Abstrichtupfers der Inhalt auf den Tupfer übertragen und anschließend in ein Universaltransportmedium eingebracht und innerhalb von 6 h ins Labor weitergeleitet.

Spezielle Abstrich- und Transportbehälter und -medien ermöglichen Stabilität und Anzüchtung bestimmter Erreger für Anaerobier, Mykoplasmen oder Chlamydien.

## Abundanz

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Häufigkeit

**Englischer Begriff.** abundance

**Definition.** Bezeichnung für die durchschnittliche Anzahl von Molekülen einer spezifischen mRNA-Spezies pro Zelle.

**i** Typischerweise werden drei Häufigkeitsklassen unterschieden: mehr als 3500 Kopien pro Zelle (Klasse I); zwischen 20 und 3500 Kopien pro Zelle (Klasse II), bis zu 20 Kopien pro Zelle (Klasse III). Experimentell kann die Abundanz einer mRNA-Spezies mit Hilfe der Reassoziationskinetik-Analyse bestimmt werden, bei der die Rückbildung eines Doppelstranges aus zwei einzelsträngigen Nukleinsäuremolekülen in Abhängigkeit von der Hybridisierungszeit verfolgt wird.

In der Evolutionsbiologie bezeichnet die Abundanz die Gesamtzahl der Individuen einer Art bezogen auf eine bestimmte Fläche oder einen bestimmten Raum (Populationsdichte). Sie wird begrenzt durch dichteabhängige Faktoren (z. B. Konkurrenz zwischen den Individuen einer Art, Parasiten, Infektionskrankheiten) und dichteunabhängige Faktoren (z. B. Konkurrenz zwischen den Arten, Feinde, Klimaeinflüsse).

## Abusus

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** abuse

**Definition.** Die Zufuhr von Stoffen mit einer Zielsetzung, in einer Dosis oder einer Bezugsweise, die nach allgemeiner Meinung nicht akzeptiert werden kann.

**i** Abusus findet sich häufig bei Stoffen, die eine Abhängigkeit erzeugen, d. h. bei Entzug der betreffenden, regelmäßig verwendeten Substanz ergeben sich psychische und häufig auch physische Funktionsstörungen, die sich bei erneuter Zufuhr der Substanz zurückbilden. Die psychische Abhängigkeit ist gekennzeichnet durch ein zwanghaftes, auf Beschaffung und Zufuhr des Pharmakons gerichtetes Verhalten.

## Abweichung

► Messabweichung

## ACA

► Autoantikörper gegen Zentromere; ► Autoantikörper gegen Cardiolipin

## Acapulco-Gold

T. ARNDT

**Definition.** Straßename/Deckname für Haschisch (► **Straßennamen von Drogen: Cannabinoide**).

## Acarboxyproteine

► Proteine, induziert durch Vitamin-K-Mangel; ► Prothrombin

**ACAT**

▶ Acyl-CoA-Cholesterin Acyltransferase

**Accuracy, diagnostische**

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

**Synonym(e).** diagnostische Richtigkeit**Englischer Begriff.** accuracy of a diagnostic test**Definition.** Beschreibt die Fähigkeit eines diagnostischen Testverfahrens, zwischen zwei alternativen Gesundheitszuständen zu unterscheiden.

**i** Diagnostische Accuracy ist die grundlegende Eigenschaft eines diagnostischen Tests (▶ **Test, diagnostischer**). Zweig (1993) definiert „diagnostische Accuracy“ als die Fähigkeit, zwischen zwei Subklassen von Individuen unterscheiden zu können, wenn dies klinisch notwendig erscheint. Diese Definition zielt auf die Qualität der Information ab und ist zu unterscheiden vom Aspekt des praktischen Nutzens der Information (▶ **Usefulness**). Beides sind Aspekte zur Bewertung der Leistungsfähigkeit des Tests, wobei am Anfang die Bewertung der diagnostischen Accuracy steht.

Vielfach wird die diagnostische Accuracy (Richtigkeit) durch den relativen Anteil korrekter Testentscheidungen beschrieben. Die diagnostische Accuracy wird üblicherweise geschätzt durch den Quotienten  $(a + d) / (a + b + c + d)$  (Bezeichnungen s. Tab. 2 im Stichwort ▶ **Vierfeldertafel**).

**Literatur.** Zweig MH, Campbell G (1993) Receiver-operating characteristic (ROC) Plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem 39:561–577

**ACD-Mischungen**

W.G. GÜDER

**Synonym(e).** ACD-Lösung; ACD A, B**Englischer Begriff.** acid-citrate-dextrose solution; ACD-solution

**Definition.** Stabilisierende Lösung aus Natriumcitrat, Citronensäure und Glukose („acid citrate dextrose“, ACD) zur Konservierung von Blutzellen, die in zwei Formen (A und B) angewendet wird (▶ Tab. 1).

ACD-Mischungen. Tab. 1.		
	A	B
Natriumcitrat	2,2 g	1,32 g
Citronensäure, wasserfrei	0,73 g	0,44 g
Glukose	2,45 g	1,47 g
H <sub>2</sub> O ad	100 mL	100 mL
pH	5,05	5,1
Volumenanteil am Blutgemisch	15 %	25 %

**i** Die im Jahr 1963 von H.S. Bowman beschriebene Mischung aus Citratpuffer und Glukose (Dextrose) zur Stabilisierung von Blut (▶ **Erythrozyten**) wird in zwei Formen A und B beschrieben, die sich in ihrer Zusammensetzung und ihrem Verhältnis zum Blut unterscheiden. Bei der ACD-A-Formel beträgt das Verhältnis von Zusatz zu Blut 1:5,67, bei der Formel B 1:3. Damit werden Erythrozyten über mindestens 21 Tage bei 1–6 °C Lagerung konserviert. Bei der Blutspende weitgehend ersetzt durch die zusätzlich Adenin enthaltende Lösung SAGM (Sodium, Adenin, Glucose, Mannitol), die von Lovric und Högmann entwickelt wurde. Sie erweitert die Stabilität auf 5–6 Wochen.

**Literatur.** Bowman HS (1963) Red Cell Preservation in Citrate-Phosphate-Dextrose and Acid-Citrate Dextrose. Transfusion 3:364–367  
Högmán C F, Akerblom O, Hedlund K, Rosen I, Wiklund L (1983) Red cell suspensions in SAGM medium. Vox Sang 45:217–223

**Ace**

T. ARNDT

**Definition.** Straßenname/Deckname für LSD (▶ **Straßennamen von Drogen: LSD**)

**ACE/ACE-Gen**

▶ Angiotensin-konvertierendes Enzym

**Acetacetat**

▶ Acetoacetat

**Acetaldehyd**

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Ethanal; Ethylaldehyd; Essigsäurealdehyd**Englischer Begriff.** acetaldehyde

**Definition.** Hochreaktiver Metabolit des oxidativen Ethanolabbaus, dessen ausgeprägte und längerzeitige Konzentrationserhöhung in Gewebe und Serum bei chronischer Alkoholbelastung zu alkoholbedingten Organschäden führen kann.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Alle bekannten oxidativen Abbauege des ▶ **Ethanol**s erzeugen Acetaldehyd (AAD) (Molmasse 44,04 g) (CH<sub>3</sub>-CHO), der physiologisch durch NAD<sup>+</sup>-abhängige mitochondriale ▶ **Acetaldehyddehydrogenase** (ALDH-2) sehr effektiv oxidativ in ▶ **Acetat** überführt wird. Die stationären AAD-Konzentrationen in der Leber sind deshalb sehr gering. Im peripheren Blut nicht alkoholisierter Probanden sind nur sehr geringe bis nicht messbare AAD-Konzentrationen vorhanden. Am AAD-Abbau beteiligen sich außer der Leber in geringem Umfang auch periphere Gewebe, wie Mukosazellen des Magen-Darm-Trakts sowie Blut- und Knochenmarkszellen.

**Funktion und Pathophysiologie.** Erhöhte AAD-Konzentrationen im peripheren Blut treten bei chronischen Alkoholikern auf. Pathobiochemisch ist AAD angesichts seiner großen chemischen Reaktivität bedeutsam durch Stimulation der Bindegewebsynthese in den hepatischen Sternzellen (Ito-Zellen, Vitamin A-Speicherzellen) der Leber (Fibrose), Membranschädigung von Zellen und Mitochondrien (Nekrose), Verminderung protektiver Mechanismen (▶ **Glutathion**-Erniedrigung) und Bildung stabiler (kovalenter) intra- und extrazellulärer Proteinaddukte, z. B. mit Tubulin, ▶ **Hämoglobin**, ▶ **Albumin**, ▶ **Kollagen**. Diese Addukte können als Neoantigene zur Autoantikörperinduktion führen, die pathogenetische Relevanz für alkoholbedingte Lebererkrankungen haben (s. Abb. 4 im Eintrag ▶ **Ethanol**).

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, heparinisiertes Plasma, Enteiweißung mit eiskalter Perchlorsäure im Verhältnis 1:1, Zentrifugation und Neutralisation des Überstandes mit KOH.

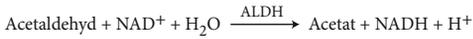
**Probenstabilität.** Acetaldehyd ist flüchtig, deshalb ist die Bestimmung innerhalb von 3 h durchzuführen. In abgeschlossenen Röhrchen bei 4 °C ist der Analyt 2 Tage stabil.

**Analytik.** Für die quantitative Bestimmung stehen grundsätzlich zwei Verfahren zur Verfügung:

*Enzymatische Methoden:*

- Reduktion von Acetaldehyd durch Alkoholdehydrogenase in Anwesenheit von NADH zu Ethanol. Der NADH-Verbrauch ist der Menge an umgesetzten Acetaldehyd proportional und kann durch Absorptionsabnahme bei 334 oder 366 nm photometrisch gemessen werden.
- Konversion von Acetaldehyd zu Acetat in Anwesenheit von NAD<sup>+</sup>

und Aldehyddehydrogenase (aus Leber) gemäß folgender Reaktion:



Gebildetes NADH wird durch Zunahme der Absorption bei 334 oder 366 nm gemessen und ist der Menge des umgesetzten Acetaldehyds proportional. Die Nachweisgrenze beträgt ca. 3,2 µmol/L, die Präzision hat einen VK von ca. 3 %. Neben Acetaldehyd werden auch manche andere Aldehyde (z. B. Benzaldehyd, Glykolaldehyd), jedoch mit wesentlich geringerer Reaktionsgeschwindigkeit, umgesetzt.

#### Head-Space-Gaschromatographie

Sie stellt ein spezifisches Verfahren zur quantitativen AAD-Bestimmung in Blutproben dar (► [Gaschromatographie](#)).

**Referenzbereich — Erwachsene.** < 2 µmol/L (Serum)

**Indikation.** Diagnose des Flush-Syndroms bei Verdacht auf ► [Acetaldehyddehydrogenase-2-Defizienz](#).

**Interpretation.** Im Blut Gesunder ist die AAD-Konzentration im nüchternen Zustand sehr gering (an der ► [Nachweisgrenze](#)). Auch nach Alkoholzufuhr bleibt die Konzentration sehr niedrig (0–2 µmol/L). Signifikante Konzentrationsanstiege werden beobachtet bei Probanden mit einem Acetaldehyddehydrogenase-2-defizienten Phänotyp (ALDH22), bei dem nach Alkoholzufuhr ein Flush-Syndrom auftritt und bei etwa 50 % der Japaner und Chinesen vorkommt. Diesem Phänotyp liegt eine Punktmutation des ALDH-2-Gens zugrunde, die zu einem Austausch von Glutamat durch Lysin in Position 487 führt. AAD-Konzentrationen von 10–50 µmol/L werden aufgrund dieses katalytisch inaktiven mitochondrialen ALDH-2-Isoenzym gemessen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Eine Bestimmung von Acetaldehyd im Blut des ALDH-defizienten Personenkreises nach Alkoholbelastung kann die Diagnose sichern, die durch Mutationsanalyse der Aldehyddehydrogenase-2 zu bestätigen ist (Haarwurzelanalyse).

**Literatur.** Ferguson RA, Goldberg DM (1997) Genetic markers of alcohol abuse. Clin Chim Acta 257:199–250  
Gressner AM, Gressner OA (2006) Alkoholabusus – Mittels Ethanol-abhängiger Metabolite erkennen und kontrollieren. Med Welt 57:262–270

## Acetaldehyd(-Amin-Addukte)

► [Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen](#)

## Acetaldehyddehydrogenase

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** ALDH

**Englischer Begriff.** aldehyde dehydrogenases

**Definition.** ALDH gehören zu einer im Körper weit verbreiteten, mit höchster Aktivität in der Leber vorkommenden Gruppe von Aldehyddehydrogenasen, die breite Substratspezifität aufweisen und NAD<sup>+</sup> als Koenzym benötigen.

**i** Die in zahlreichen Geweben vorkommenden ALDH oxidieren Aldehyde endo- und exogener Herkunft unter Verwendung von NAD<sup>+</sup> als Koenzym. In der Leber werden zwei Formen (ALDH1, ALDH2) des tetrameren, aus Untereinheiten der Molmassen 54,8 und 54,2 kDa bestehenden Enzyms nach subzellulärer Lokalisation, K<sub>m</sub>-Wert und katalytischen Eigenschaften unterschieden (► [Tab. 1](#)). Die mitochondrial lokalisierte ALDH2 übernimmt den Abbau des aus dem Ethanolstoffwechsel (► [Ethanol](#)) entstehenden ► [Acetaldehyds](#), von dem über 90 % zu ► [Acetat](#) abgebaut werden. Polymorphismus der ALDH2 kann mit dem Verlust der katalytischen Aktivität einhergehen (ALDH2-defizienter Phänotyp), der das Ergebnis einer Punktmutation mit einem Austausch von Glutamat in Position 487 durch Lysin ist (ALDH22) und bei etwa 50 % der Japaner und Chinesen auftritt. Bei diesem Phänotyp kommt es nach Ethanolzufuhr zum

„Flush-Syndrom“ als Ausdruck einer durch Acetaldehydakkumulation vermittelten Freisetzung von ► [Katecholaminen](#) und von vasoaktiven Substanzen aus Mastzellen (Symptome: akute Gesichtsrötung, Schwindel, Tachykardie, Kopfschmerzen, Übelkeit). Die ALDH2-Mutation kann z. B. durch Haarwurzelanalyse (► [Haare als Probe](#)) diagnostiziert werden.

**Acetaldehyddehydrogenase. Tab. 1.** Hauptformen der menschlichen Acetaldehyddehydrogenasen (ALDH)

ALDH-Typ	subzelluläre Lokalisation	K <sub>m</sub>	Beteiligung am Ethanolabbau
ALDH1	Zytosol	30 µmol/L	(+)
ALDH2	Mitochondrien	< 3 µmol/L	++
ALDH22	Mitochondrien	–	Katalytisch inaktive, mutierte Form, führt zu Flush-Syndrom

**Literatur.** Ferguson RA, Goldberg DM (1997) Genetic markers of alcohol abuse. Clin Chim Acta 257:199–250

## Acetaminophen

► [Paracetamol](#)

## Acetat

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Essigsäuresalz; Ethansäuresalz

**Englischer Begriff.** acetate; ethanoic acid

**Definition.** Salz der Essigsäure (CH<sub>3</sub>COOH)

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Der beim oxidativen Abbau des ► [Ethanol](#)s entstehende ► [Acetaldehyd](#) wird von der Aldehyddehydrogenase NAD<sup>+</sup>-abhängig in den Mitochondrien zu Acetat oxidiert, das teilweise in den Intermediärstoffwechsel der Hepatozyten eingeschleust und letztlich zu CO<sub>2</sub> und Wasser oxidiert wird. Der größere Anteil dieses Stoffwechsels erfolgt im peripheren Gewebe (z. B. Muskel), sodass während der Ethanoloxidation erhöhte Blut-Acetat-Konzentrationen feststellbar sind. Die periphere Aufnahme von Acetat in das Gewebe ist konzentrationsabhängig.

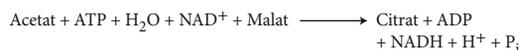
**Funktion und Pathophysiologie.** Es besteht eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen der Blut-Acetat-Konzentration und der Rate der Ethanolelimination bei chronischen Alkoholikern. Bedingt durch einen beschleunigten Ethanolabbau durch Induktion des ► [mikosomalen Ethanol-oxidierenden Systems](#) (MEOS) bei chronischem Alkoholabusus treten im Blut bei diesen Probanden nach Alkoholzufuhr signifikant erhöhte Konzentrationen auf.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, heparinisiertes Plasma.

**Probenstabilität.** Acetat ist stabil und kann längere Zeit bei –20 °C aufbewahrt werden.

**Präanalytik.** Enteiweißung mit Perchlorsäure und Entfernung von NAD<sup>+</sup>, NADH und Pyruvat im KOH-neutralisierten Überstand.

**Analytik.** Für die Bestimmung von Acetat steht ein zusammengesetzter enzymatisch-optischer Test über Acetyl-Coenzym A und Oxalacetat mit Bildung von NADH + H<sup>+</sup> gemäß folgender Bilanzreaktion zur Verfügung:



Es besteht eine lineare Proportionalität zwischen der Menge des umgesetzten Acetats und dem Anstieg der Absorption bei 334 oder 366 nm, die auf die Bildung von NADH zurückzuführen ist.

Die enzymatische Methode ist spezifisch für Acetat, weist eine ▶ **Nachweisgrenze** von  $-0,005$  mmol/L und einen VK von ca. 2 % auf. Gaschromatographische Methoden sind sehr aufwendig, haben jedoch eine höhere analytische Sensitivität (▶ **Sensitivität, analytische**).

**Referenzbereich — Erwachsene.** Sehr variabel, ca.  $0,03-0,1$  mmol/L Serum

**Indikation.** Diagnose des chronischen Alkoholabusus

**Interpretation.** Die im Vergleich zu alkoholabstinenten Personen bei chronischen Alkoholikern nach Alkoholbelastung deutlich erhöhten Acetatkonzentrationen im Blut werden als frühe Kenngröße (0,5–6 h) des Alkoholaufnahme (▶ **Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen**) bzw. der metabolischen Toleranz gegenüber Alkohol mit einer Sensitivität von 65 % (▶ **Sensitivität, diagnostische**), Spezifität von 92 % (▶ **Spezifität, diagnostische**) und einem ▶ **Vorhersagewert** von 84 % empfohlen.

**Literatur.** Korri UM, Nuutinen H, Salaspuro M (1985) Increased Blood Acetate: A New Laboratory Marker of Alcoholism and Heavy Drinking. *Alcoholism: Clin Exp Res* 9:468–471  
Gressner AM, Gressner OA (2006) Alkoholsabusus-mittels Ethanol-abhängiger Metabolite erkennen und kontrollieren. *Med Welt* 57: 262–270

## Acetat bei Alkoholmissbrauch

▶ **Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen**

## Acetessigsäure

▶ **Acetoacetat**

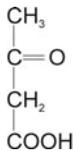
## Acetoacetat

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** Acetacetat; Acetessigsäure;  $\beta$ -Ketonbuttersäure

**Englischer Begriff.** acetoacetate

**Definition.** Keton (C-Atom 3) der Buttersäure (▶ **Abb. 1**)



**Acetoacetat. Abb. 1.** Strukturformel

ⓘ Acetoacetat wird zu den Ketonkörpern gerechnet. Diagnostisch wird es gemeinsam mit Aceton semiquantitativ im Urin als ▶ **Ketonkörper** erfasst.

Molmasse: 101,09 g

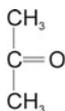
## Aceton

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** 2-Propanon; Dimethylketon; Azeton

**Englischer Begriff.** acetone, 2-propanone, dimethylketone

**Definition.** Einfachstes Keton mit drei Kohlenstoffatomen ( $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$ ; ▶ **Abb. 1**)



**Aceton. Abb. 1.** Strukturformel

ⓘ Entsteht im Stoffwechsel aus Acetyl-CoA. Gehört mit ▶ **Acetoacetat** und  $\beta$ -Hydroxybuttersäure zu den sog. ▶ **Ketonkörpern**, die im Urin z. B. bei einer diabetischen Stoffwechsellaage auftreten.

**Literatur.** Kruse-Jarres JD, Reinauer H, Witt I (1995) Kohlenhydratstoffwechsel. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

Löffler G, Petrides PE (1997) *Biochemie und Pathobiochemie*. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Acetylameisensäure

▶ **Pyruvat**

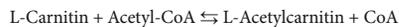
## Acetylcarnitin

A.C. SEWELL

**Englischer Begriff.** acetylcarnitine

**Definition.** Produkt der enzymatisch-katalysierten Reaktion von L-Carnitin und Acetyl-CoA mittels Carnitin-Acetyltransferase.

ⓘ Das nach der reversiblen Übertragung von aktivierten Acetylgruppen zwischen Carnitin und CoA mittels Carnitin-Acetyltransferase entstandene Produkt wurde 1955 von Friedman und Fraenkel beschrieben.



▶ **Carnitin** ist ein essenzieller und integrierter Bestandteil der Prozesse des Fettsäurenabbaus in den Mitochondrien und steht in enger Beziehung zum Acetyl-CoA. Acetylcarnitin kann als Acetylpuffer oder als Speicher von Acetylgruppen betrachtet werden.

Acetylcarnitin als Produkt oben beschriebener Reaktion wird in beinahe allen Körperflüssigkeiten gefunden und wird über die Niere ausgeschieden. Im Hungerzustand ist Acetylcarnitin der Hauptbestandteil aller Plasma-Acetylcarnitine.

In der Frühphase der Ischämie kommt es zur Erhöhung des Acetylcarnitingehaltes im Herzmuskel und mittels In-vitro-Untersuchungen konnte eine protektive Wirkung auf die Ischämie nachgewiesen werden. Diese wurde allerdings von Propionylcarnitin deutlich übertroffen. Aus diesem Grunde fand Acetylcarnitin keinen Einsatz in der Therapie.

**Literatur.** Friedman S, Fraenkel G (1955) Reversible Enzymatic Acetylation of Carnitine. *Arch Biochem Biophys* 51:491–501

Gürtler AK, Löster H (1996) Carnitin und seine Bedeutung bei der Pathogenese und Therapie von Herz- und Kreislauferkrankungen. Ponte Press, Bochum

## Acetylcholinesterase

▶ **Pseudocholinesterase**

## Acetylcholinrezeptor-Antikörper

▶ **Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptor**

## Acetyl-CoA: $\alpha$ -Glukosaminid-N-Acetyl-transferase

▶ **Mukopolysaccharide**

## Acetyl-Coenzym A

▶ **Pantothensäure**

## Acetylmorphin

▶ **Morphin(derivate)**

## Acetylsalicylsäure

▶ **Salicylate**

## ACHE

▶ **Yt-Blutgruppensystem**

## AChR-Antikörper

► Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptor

## Achsenabschnitt

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

**Synonym(e).** Absolutglied; Intercept

**Englischer Begriff.** intercept

**Definition.** Der Achsenabschnitt beschreibt den Schnittpunkt der ► **Regressionsgeraden** einer linearen Regression (► **Regression, lineare**) mit der Y-Achse.

**i** Die ► **Schätzer** für den Achsenabschnitt und den ► **Regressionskoeffizienten** werden so bestimmt, dass die Summe der vertikalen quadratischen Abweichungen der beobachteten Messwerte von den durch die Regressionsgerade vorhergesagten Werten minimal wird (Methode der kleinsten Quadrate). Damit wird die ► **Residualquadratsumme** minimiert.

**Literatur.** Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Acid

T. ARNDT

**Definition.** Straßename/Deckname für LSD (► **Straßennamen von Drogen: LSD**).

## Acidose, metabolische

O. MÜLLER-PLATHE

**Englischer Begriff.** metabolic acidosis

**Definition.** Die metabolische Acidose ist die durch Zunahme von fixen (nicht-flüchtigen) Säuren oder Verlust von Bicarbonat entstehende Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts.

**i** Allen metabolischen Acidosen gemeinsam sind eine negativ tendierende ► **Basenabweichung**, eine Verminderung von  $\text{cHCO}_3^-$  sowie eine pH-Wert-Senkung, deren Ausmaß vom Grad der Kompensation abhängt.

Die Kompensation erfolgt durch Hyperventilation zur Senkung von  $\text{pCO}_2$ . Sie ist bereits nach wenigen Stunden feststellbar, wenn nämlich die pH-Wert-Senkung die Strukturen des Atemzentrums erreicht hat. Die Entscheidung, ob die Störung in normaler Weise kompensiert ist oder nicht, kann mit Hilfe des Diagramms in Abb. 2 im Stichwort ► **Säure-Basen-Stoffwechsel** getroffen werden.

Es können drei Gruppen der metabolischen Acidose unterschieden werden.

**Additionsacidosen** durch eine gesteigerte Säureproduktion, die die Eliminationsrate übertrifft:

- **Ketoacidose:** Diabetes mellitus, Hunger, Thyreotoxikose
- **Laktatacidose Typ A** durch Hypoxie infolge Schock, Herzversagen, respiratorischer Insuffizienz, schwere Anämie, Ischämie und extreme muskuläre Aktivität (z. B. Krampfanfälle)
- **Laktatacidose Typ B** durch folgende Ursachen: Stoffwechselstörungen: Glykogenose Typ I, Fruktose-1,6-Biphosphatase-mangel, Fruktoseintoleranz, Thiaminmangel, dekompensierter Diabetes mellitus, Leberversagen  
Gewebsuntergang: Malignome, Leukämie, Verbrennungskrankheit, Massentransfusion  
Vergiftungen: Cyanid, Methämoglobinämie, CO, Ethanol  
Iatrogen: Biguanide (Metformin), Isoniazid, Fruktose-, Sorbit- und Xylitinfusionen, Propofolinfusion, D-Laktatresorption nach ausgedehnter Darmresektion.
- **Hyperchlorämische Acidose:** Ureteroenterostomie, sigmoidale Neoblase, KCl-Substitution, Medikation mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und Arginin- oder Lysinhydrochlorid
- **Weitere Intoxikationen:** Salizylate, Methanol (Formiatacidose), Paraldehyd, Ethylenglykol.

**Subtraktionsacidosen** durch Verlust bicarbonatreicher Sekrete:

- Verlust von Duodenalsaft durch Drainage, Diarrhoe, Pankreasfistel.

**Retentionsacidosen** durch Beeinträchtigung der Nierenfunktion:

- **Global-renale Acidose** bei akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Schrumpfniere (Kreatinin, Kalium, und Phosphat im Plasma erhöht, Chlorid meistens normal)
- **Proximale renal-tubuläre Acidose (RTA Typ II)** durch Störung der  $\text{HCO}_3^-$ -Reabsorption
- **Distale renal-tubuläre Acidose (RTA Typ I)** durch Störung der  $\text{H}^+$ -Ausscheidung und der  $\text{HCO}_3^-$ -Bildung
- **RTA Typ III** wird von einigen Autoren die gemischt proximal-distale RTA genannt.

Die RTA-Typen I–III sind immer hyperchlorämisch und treten auf bei:

**Hereditären Erkrankungen**, z. B. M. Wilson, Cystinose, Marfan-Syndrom, Lowe-Syndrom, Sichelzellanämie

**Proteinstoffwechselstörungen**, z. B. Myelom, Amyloidose, Nephrotisches Syndrom

**Immunologische Erkrankungen**, z. B. Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, chronisch-aktive Hepatitis, Nierentransplantation

**Spezielle Nierenkrankheiten**, z. B. interstitielle Nephritis, obstruktive Uropathie, Markschwammnieren

**Calciumstoffwechselstörungen**, z. B. B. Nephrokalzinose, Vit.D-Intoxikation, Hyperparathyreoidismus

**Vergiftungen** mit Blei, Cadmium, Quecksilber, Toluol

Unerwünschte Wirkungen durch Therapie mit Acetazolamid, einigen Antibiotika, Chemotherapeutika Analgetika, Narkotika (Methoxyfluran), Antikonvulsiva (Topiramate), Lithium u. a.

– **Hyperkaliämische renal-tubuläre Acidose (RTA Typ IV):**

- Hyperkaliämie durch Insulinmangel, Hämolyse, Katabolismus
- Mangelnde Aldosteronwirkung: Primärer Aldosteronmangel, z. B. bei M. Addison, 21-Hydroxylasemangel. Sekundärer Aldosteronmangel durch Hyporeninämie bei diabetischer Nephropathie, obstruktiver und interstitieller Nephropathie, Nephrosklerose und extrazellulärer Volumenzunahme. Aldosteronresistenz
- Medikamentös: Spironolacton, Amilorid, Triamteren, Diclofenac, Tacrolimus.

**Befunde bei renal-tubulären Acidosen**

► **Tab. 1**

**Auswirkungen**

Bei akuten metabolischen Acidosen werden die Auswirkungen im Wesentlichen vom auslösenden Grundleiden bestimmt. Bei längerem Bestehen kann es zu negativer Calcium- und Phosphatbilanz mit Osteoporose kommen.

**Literatur.** Kurtzman NA (2000) Renal Tubular Acidosis Syndromes. Southern Medical J 93:1042–1052

Swenson ER (2001) Metabolic Acidosis. Respiratory Care 46:342–353

## Acidose, respiratorische

O. MÜLLER-PLATHE

**Englischer Begriff.** respiratory acidosis

**Definition.** Die respiratorische Acidose ist die durch Anreicherung von Kohlendioxid (Hyperkapnie) infolge alveolärer Hypoventilation entstehende Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts.

**i** Allen respiratorischen Acidosen gemeinsam sind die Zunahme von  $\text{pCO}_2$  und die Tendenz zur pH-Wert-Senkung, die je nach Grad der Kompensation unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Im Falle der **akuten** respiratorischen Acidose steht lediglich die Pufferung durch die Nicht-Bicarbonatpuffer zur Verfügung, bei der Bicarbonat im Wesentlichen auf Kosten von  $\text{Hb}^-$  gebildet wird.

Laborkonstellation:

- $\text{pCO}_2$  mäßig bis stark erhöht,  $\text{cHCO}_3^-$  mäßig erhöht ( $\leq 32$  mmol/L)
- ► **Basenabweichung** normal, pH relativ stark gesenkt ( $\geq 7,1$ ).

Bei der **chronischen** respiratorischen Acidose tritt im Verlauf mehrerer

Acidose, metabolische. Tab. 1. Befunde bei renal-tubulären Acidosen			
	Proximale RTA (Typ II)	Distale RTA (Typ I)	Hyperkaliämische RTA (Typ IV)
Hypercalciurie, Nephrolithiasis, Nephrocalcinose, Osteomalazie	selten	oft	selten
Diabetes renalis, Phosphatdiabetes und andere tubuläre Störungen	oft	selten	selten
Anionenlücke im Plasma	normal	normal	normal
cCl <sup>-</sup> im Plasma	↑	↑	meistens ↑
cK <sup>+</sup> im Plasma	↓ oder normal	↓	↑
cHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> im Plasma	> 15 mmol/L	< 15 mmol/L	> 15 mmol/L
Minimaler Urin-pH während Acidämie	< 5,5	> 5,5	> 5,5
Urin-pH im Säurebelastungstest	< 5,5	> 5,5	< 5,5
Einfluss von Bicarbonatgabe	unwirksam	wirksam	wirksam
RTA renal-tubuläre Acidose			

Tage die renale Bicarbonatbildung als Kompensationsvorgang hinzu (► **Säureausscheidung, renale**).

Laborkonstellation:

- pCO<sub>2</sub> mäßig bis stark erhöht, cHCO<sub>3</sub><sup>-</sup> stark erhöht (bis ca. 50 mmol/L)
- Basenabweichung deutlich erhöht (bis ca. 15 mmol/L), pH nur mäßig gesenkt (≥ 7,25).

Die Entscheidung, ob die Störung in normaler Weise kompensiert ist oder nicht, kann mit Hilfe des Diagramms in Abb. 2 im Stichwort ► **Säure-Basen-Stoffwechsel** getroffen werden.

Vorkommen bei folgenden Störungen:

- Atemzentrum: Tumor, Hirnblutung, Enzephalitis, Ischämie, Narkotika, Pickwick-Syndrom
- Peripheres Nervensystem: Hohe Querschnittsläsion, doppelseitige Phrenicusparese, Polyneuropathie
- Muskulatur: Myasthenie, Botulismus, Myositis, Muskeldystrophie, Hypokaliämische Lähmung, Muskelrelaxantien, Operationstrauma
- Thorax: Deformitäten, Rippenserienfraktur, Pneumothorax
- Atemwege: Fremdkörper, Aspiration, Verschleimung, Tumor, bronchostenotisches Emphysem, Status asthmaticus im Ermüdungsstadium
- Lunge: Pneumonie, Lungenödem, Zystenlunge, Schocklunge, ARDS
- Mechanische Beatmung: Hypoventilation, zu hoher Totraumanteil.

#### Auswirkungen

Die respiratorische Acidose, die in der akuten Form mit heftiger Dyspnoe verbunden ist, stellt durch den gleichzeitig bestehenden Sauerstoffmangel stets einen lebensbedrohenden Zustand dar, der sofortiges Handeln erfordert. Es kann zu Tachykardie, Herzrhythmusstörungen und Blutdrucksteigerungen kommen. Weitere Auswirkungen sind Verwirrtheit, Tremor und Steigerung des Liquordrucks, Tendenz zur Hyperkaliämie und Hypochlorämie.

**Literatur.** Epstein SK, Singh N (2001) Respiratory Acidosis. Respiratory Care 46 (4):366–383

### Acquired-B-Antigen

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** B-ähnliches Antigen; erworbenes B-Antigen

**Englischer Begriff.** acquired B antigen

**Definition.** Durch Deacetylierung des A-Antigens entstehendes B-ähnliches Antigen, das Reaktivität mit Anti-B-Seren zeigt.

**i** Eine durch Deacetylasen katalysierte Modifikation des A-Blutgruppenantigens (► **A-Antigen**) auf ► **Erythrozyten** führt zu einer ► **B-Antigen** ähnlichen Kohlenhydratstruktur, die von poly- und einigen monoklonalen Anti-B-Testseren erkannt wird. Diese Deacetylasen sind Enzyme aus Gram-negativen Bakterien, die bei verschiedenen Infekten des Magen-Darm-Trakts und kolorektalen Tumoren im Serum auftreten und so passager diesen Acquired-B-Phänotyp erzeugen können. Die Enzyme katalysieren die Umwandlung des terminalen N-Acetylgalaktosamins der Kohlenhydratstruktur der Blutgruppe A in α-Galaktosamin, welches eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit dem terminalen Galaktoserest bei der Blutgruppe B aufweist. Aufgrund dieser strukturelle Ähnlichkeit des α-Galaktosaminrests mit der antigenen Struktur der Blutgruppe B kommt es bei polyklonalen Anti-B-Seren zur Agglutination von Erythrozyten, die genetisch der Blutgruppe A angehören und durch eine Deacetylierung den Acquired-B-Phänotyp aufweisen. Dies kann zur Fehlbestimmung der Blutgruppe des Probanden in blutgruppenserologischen Tests führen, da eine Blutgruppe A in diesem Fall fälschlicherweise als Blutgruppe AB identifiziert werden würde. Dieser transfusionsmedizinisch äußerst schwerwiegende Fehler kann durch die Verwendung von monoklonalen Anti-B-Seren, die das Acquired-B-Antigen nicht erkennen, vermieden werden.

**Literatur.** Mollison PL, Engelfriet CP (1993) Blood transfusion in clinical medicine. Blackwell Scientific Publications, London  
Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (2003) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York

### Acrosomal serine protease inhibitor

► Protein-C-Inhibitor

### ACT

► α<sub>1</sub>-Antichymotrypsin; ► Gerinnungszeit, aktivierte

### ACTH

► Adrenokortikotropes Hormon

### ACTH-/Kortisol-Stimulation

► Insulin-Hypoglykämie-Test

## ACTH-Stimulation

► Metopiron-Test

## ACTH-Test

W. HUBL

**Synonym(e).** Synacthen-Test

**Englischer Begriff.** ACTH stimulation test

**Definition.** Mit einer ACTH-Applikation (► Adrenokortikotropes Hormon) wird die Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde über einen Kortisolanstieg spezifisch getestet.

### Durchführung.

- Blutentnahme: 6–10 Uhr für die Bestimmung von Kortisol bzw. 17-Hydroxyprogesteron
- 1 Ampulle 250 µg ACTH 1-24 (Synacthen) i.v. als Bolus (Kinder 250 µg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche)
- Blutabnahme nach 60 min zur Bestimmung von Kortisol bzw. 17-Hydroxyprogesteron

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei einer primären Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz werden die restlichen noch funktions-tüchtigen Zellen bereits maximal durch ACTH stimuliert, sodass die Applikation von exogen zugeführtem ACTH keine weitere Steigerung der Kortisolsekretion mit sich bringt.

Bei einer Atrophie der NNR infolge einer sekundären bzw. hypophysären NNR-Insuffizienz kann der Kortisolanstieg ebenfalls vermindert oder ganz aufgehoben sein.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** ► Kortisol, ► 17-Hydroxyprogesteron.

**Präanalytik.** Vermeidung von Stress-Situationen, keine Östrogen- bzw. Glukokortikoid-Applikation.

**Analytik.** ► Immunoassay für ► Kortisol und ► 17-Hydroxyprogesteron

**Referenzbereich.** ► Tab. 1

ACTH-Test. Tab. 1. Referenzbereiche

Substanz	Referenzbereich
Kortisol	Anstieg auf > 200 % des Basalwerts bzw. > 550 nmol/L
17-Hydroxyprogesteron	Anstieg auf ≤ 7,0 nmol/L

### Indikation.

- Verdacht auf Nebennierenrinden-Insuffizienz
- Differenzialdiagnostik des adrenogenitalen Syndroms (AGS):
  - homozygotes, klassisches AGS
  - heterozygote Form des AGS
  - nichtklassische Form des adrenogenitalen Syndroms („late onset AGS“)

**Kontraindikation(en).** Überempfindlichkeit gegenüber ACTH

**Nebenwirkung(en).** Seltene allergische Reaktionen

### Interpretation.

1. Verdacht auf Nebennierenrinden-Insuffizienz:
  - Kortisolanstieg auf > 550 nmol/L 60 min nach ACTH-Injektion schließt eine Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz aus.
  - Geringerer Kortisolanstieg deutet auf eine NNR-Insuffizienz hin.
2. Verdacht auf adrenogenitales Syndrom (AGS) infolge eines 21-Hydroxylasemangels (CYP21-Gendefekt):
  - Beim homozygoten, klassischen AGS ist der Basalwert des 17-Hydroxyprogesterons bereits deutlich erhöht (> 30 nmol/L) und

das Kortisol steigt nach ACTH-Gabe nicht oder nur geringfügig (< 200 % bzw. auf < 550 nmol/L) an.

- Bei der heterozygoten Form des adrenogenitalen Syndroms (AGS) steigt das 17-Hydroxyprogesteron auf 7–30 nmol an.
- Bei der nichtklassischen Form des adrenogenitalen Syndroms steigt das 17-Hydroxyprogesteron auf > 30 nmol/L an.

**Literatur.** Oelkers W (1996) Dose-Response Aspects in the Clinical Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis, and the Low-Dose Adrenocorticotropin Test. Eur J Endocrin 135:27–33

## Actin-Autoantikörper

► Autoantikörper gegen glatte Muskeln

## Activated protein C binding protein

► Apolipoprotein H

## ACT-PSA

► Prostataspezifisches Antigen, komplexiertes

## Acylcarnitinprofil mit ESI-MS/MS aus Trockenblut

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

**Synonym(e).** Elektrospray-Ionisation-Tandem-Massenspektrometrie

**Englischer Begriff.** acylcarnitine profiling in dried blood spot specimen

**Definition.** Simultane quantitative Bestimmung zahlreicher Acylcarnitine (Carnitineester von Acyl-CoA-Verbindungen, die aus dem Fettsäurestoffwechsel, dem Stoffwechsel organischer Säuren oder verzweigtkettiger Aminosäuren stammen) mittels Elektrospray-Ionisations-Tandem-► Massenspektrometrie (ESI-MS/MS) im Trockenblut zur Früherkennung angeborener Stoffwechselerkrankungen im Neugeborenen-Screening und zur selektiven Stoffwechseldiagnostik und Therapieverlaufskontrolle (► Acetylcarnitin).

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Aus der Trockenblutprobe werden die Analyte mit Methanol extrahiert, zu Butylestern derivatisiert und in Gasform durch ein Elektrospray ionisiert. Die Ionen gelangen über elektrische Linsensysteme in das ► Tandemmassenspektrometer. Die Quantifizierung erfolgt über interne stabile Isotopenstandards und externe Kalibration (► Abb. 1).

Bei der Quadrupol-Technologie erfolgt die Massenselektion durch Hochfrequenzfelder. Zur Fragmentierung wird eine mit Stickstoff gefüllte Kollisionseinheit verwendet. Durch spezifische Eltern- und Tochterionen-Experimente können die einzelnen Analyte identifiziert werden (s. a. Abb. 2 im Stichwort ► 17-Hydroxyprogesteron-Bestimmung aus Trockenblut).

Acylcarnitine bilden bei der Fragmentierung ein geladenes Fragment der Masse  $m/z = 85$ . Für die Messung der Acylcarnitine wird deshalb die MS/MS im Precursor-Ionen-Scan-Modus ( $m/z 85$ ) durchgeführt (MS 1 scannt 200–500 D – MS 2 bleibt fix auf  $m/z 85$ ). Das resultierende Acylcarnitinprofil umfasst freies Carnitin und Acylcarnitine der Kettenlänge C2 bis C18, deren  $\beta$ -Kohlenstoffatom des Acylrests gesättigt, ein- oder zweifach ungesättigt, mono- oder dicarboxyliert und hydroxyliert sein kann.

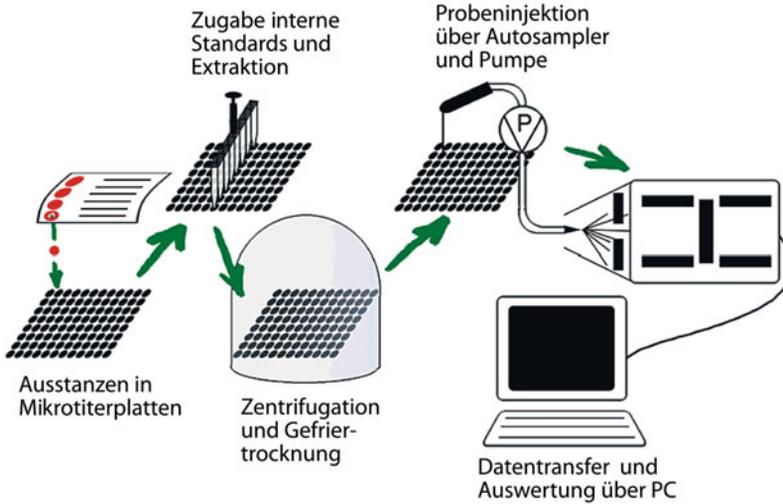
**Einsatzgebiet.** Neugeborenen-Screening, Stoffwechseldiagnostik

**Untersuchungsmaterial.** Vollblut getrocknet auf Filterpapier (= Trockenblut)

**Instrumentierung.** Elektrospray-Tandemmassenspektrometer (► Massenspektrometrie), Autosampler, HPLC-Pumpe, Mikrotiterplatten, Mikrotiterplatten, Umluftrockenschrank, Abblasstationen, Pipetten, Computer

**Spezifität.** Diagnostische Spezifität (► Spezifität, diagnostische) im Screening ~99 %

Analytische Spezifität: unterschiedlich für die einzelnen Acylcarnitin-Species



Acylcarnitinprofil mit ESI-MS/MS aus Trockenblut. Abb. 1. Schematische Darstellung des physikalisch-chemischen Funktionsprinzips

**Sensitivität.** Diagnostische Sensitivität (▶ Sensitivität, diagnostische) im Screening für die meisten Zielkrankheiten > 99 %  
Analytische Sensitivität: 0,05–2 µmol/L

**Fehlermöglichkeit.** Freies Carnitin wird durch Butylierung und Erhitzen falsch zu hoch bestimmt.  
Carnitinmangel führt zu falsch-niedrigen Werten der Acylcarnitine.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Praktikabilität: sehr gut  
Automatisierung: insbesondere bezüglich der Interpretation der Ergebnisse nur bedingt möglich  
Kosten: ca. 0,60–3,50 €/Test (Chemikalien und Verbrauchsmaterialien), Gesamtkosten hängen von der Probenzahl ab.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Die Bestimmung der Acylcarnitine mittels ESI-MS/MS stellt ein zuverlässiges, äußerst spezifisches und sensitives Verfahren zur Früherkennung einer ganzen Reihe angeborener Stoffwechselerkrankungen im Neugeborenen-Screening dar. Die Bestimmung ist außerdem von Wert für die selektive Stoffwechseldiagnostik und zur Therapieverlaufskontrolle von Stoffwechselerkrankungen.

**Literatur.** Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D et al (2003) Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 111:1399–1406

## Acyl-CoA-Cholesterin Acyltransferase

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ACAT

**Englischer Begriff.** acyl-CoA-cholesteryl acyltransferase

**Definition.** Intrazelluläres Enzym der Cholesterinveresterung

**i** Zwei Enzyme sind für die Veresterung von ▶ Cholesterin mit langkettigen Fettsäuren in der Zelle verantwortlich: ACAT1 und ACAT2. Die beiden zeigen Sequenzhomologien am Carboxylende. Das ▶ Gen für ACAT1 ist auf Chromosom 1 sowie ein hoch-homologes Gen auf Chromosom 7 lokalisiert. Die Veresterung von Cholesterin trägt zur zellulären Cholesterinhomeostase bei, indem überschüssiges freies Cholesterin als Fettsäureester gespeichert wird. Dieser Prozess ist vor allem in ▶ Makrophagen von Bedeutung, die große Mengen Cholesterin aufnehmen müssen. ACAT gilt als therapeutisches Target in der Atheroskleroseprävention.

## Acyl-CoA-Synthetase

▶ Fettsäuren

## ADA

▶ Adenosin-Desaminase

## ADAM

▶ Disintegrin-Metalloproteinasen

## Adam

T. ARNDT

**Definition.** Straßename/Deckname für MDMA (▶ Straßennamen von Drogen: Amphetamine).

## ADAMTS

▶ Disintegrin-Metalloproteinasen; ▶ Aggrecanase

## ADAMTS-13

▶ VWF-Cleaving Proteinase

## Adaptation

▶ Adaption

## Adaption

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Anpassung; Adaptation

**Englischer Begriff.** adaptation

**i** In der Evolution beschreibt die Adaption einen durch Selektion erworbenen Funktionswechsel einer Zelle, eines Gewebeverbandes oder eines Organs.

In der Zellbiologie beschreibt die Adaption eine durch Amplitudenverringern des Rezeptorpotenzials ausgelöste Verminderung der Empfindlichkeit einer Sinneszelle, auf die ein Reiz über längere Zeit und mit gleich bleibender Intensität einwirkt.

In der Ophthalmologie (Augenheilkunde) bezeichnet Adaption eine

durch Lidverengung, Pupillenreflex oder durch Auf- und Abbau des Sehfärbstoffes erwirkte Anpassung von Lichtsinneszellen an unterschiedliche Lichtstärken.

## Adaptor

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Schnittstellenwandler

**Englischer Begriff.** adaptor; linker

**Definition.** Ein durch chemische DNA-Synthese erhaltener kurzer DNA-Doppelstrang (► **Oligonukleotid**) mit welchem die Enden zweier DNA-Moleküle miteinander verknüpft werden können.

**i** Ein Adaptor wird so konstruiert, dass er z. B. das betreffende DNA-Ende zu einem Ende mit einem überstehenden DNA-Einzelstrang (► **sticky end**) ergänzt, der sich mit dem zu verknüpfenden anderen DNA-Ende zu einer stabilen Verbindung zusammenschließt (s. a. ► **Linker**).

## Addis-Count

W.G. GUDER

**Synonym(e).** Ausscheidungsrate von Leukozyten und Erythrozyten im Urin

**Englischer Begriff.** Addis-Count

**Definition.** Methode zur Quantifizierung von Blutzellen im Urin. Dabei werden Aliquots von Sammelurin in der Zählkammer quantifiziert und die Anzahl der ausgeschiedenen Zellen pro Stunde angegeben.

**i** Bei der von Thomas Addis (1881–1949) 1926 beschriebenen Methode wird der Sammelurin nach Mischen ohne Zentrifugation in eine ► **Zählkammer** gegeben und die ► **Erythrozyten** und ► **Leukozyten** durch Zählung quantifiziert. Durch Definition der Zählkammervolumina und des Sammelvolumens wird die Ausscheidungsrate pro Stunde berechnet (Addis-Count). Addis fand eine normale Ausscheidungsrate von 0–35500 Erythrozyten pro Stunde und 2700–152917 Leukozyten pro Stunde als Normalbereiche. Darüber hinaus schätzte er mit dieser Methode die Ausscheidungsrate von Zylindern (► **Zylinder im Urin**) mit 0–355 pro Stunde ab. Die Methode wurde im nephrologischen, insbesondere im pädiatrischen Bereich weltweit als Standardmethode gepflegt, ist aber wegen des Aufwands und der großen biologischen und methodischen Streuung als halbquantitative Methode anzusehen. Sie ist heute weitgehend verdrängt durch ► **Teststreifen**ergebnisse und Quantifizierungen mit der ► **Durchflusszytometrie** und/oder digitalen Bilderfassung (► **Harnsediment**; ► **Leukozyten im Urin**).

**Literatur.** Addis T (1926) The Number of Formed Elements in the Urinary Sediment of Normal Individuals. J Clin Invest 2:409–421

## Addison, Sir Thomas

H.M. SCHULTE, J. JACOBET

**Lebensdaten.** Englischer Arzt, geboren am 11. Oktober 1795 bei Newcastle; gestorben am 29. Juni 1860 in Wellington Villas, Brighton.

**Verdienste.** Addison begann im Jahr 1812 an der Universität von Edinburgh als medizinischer Kursteilnehmer. Er graduierte 1815 und publizierte am ersten August als Doktor der Medizin mit der „Dissertatio medica inauguralis quaedam de syphilitide et hydrargyro complexens“ über die Therapie der Syphilis mit Quecksilber. Von 1815 an arbeitete er in der eigenen Praxis in London, gleichzeitig war er Arzt an einer öffentlichen Ambulanz. Sein besonderes Interesse betraf Hautkrankheiten und führte zur Erstbeschreibung der Hautpigmentveränderungen, die typisch für die nach ihm benannte Addison's Krankheit sind. Ab Januar 1824 arbeitet Addison als Assistenzarzt am Guy's Hospital in London, ab 1837 als „full physician“. Die Geschichte des Morbus Addison begann mit Addisons erster Be-

schreibung in Form einer kurzen Anmerkung in der Londoner „Medical Gazette“.

Weiterhin berichtete er seit 1843 in kleineren Vorträgen und 1849 bei der South London Medical Society über die perniziöse Anämie, genannt Addisons Anämie, publizierte über diese Erkrankung nicht selbst. Addison litt seit vielen Jahren an Episoden schwerer Depressionen. Anfang 1860 zog er sich wegen dieser Depressionen zurück und unterrichtete auch nicht mehr, drei Monate später beging er Selbstmord.

**Literatur.** Sutherland FM (1960) Nova et Vetera. Thomas Addison 1793–1860. Br Med J 5194:304–305

## Additiv

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** additive

**Definition.** Sammelbezeichnung für alle Stoffe, die in geringen Mengen anderen Stoffen zugesetzt werden, um deren Eigenschaften in gewünschter Art und Weise zu verändern.

**i** Beispiele für Additive in der Klinischen Chemie sind ► **Antikoagulantien** (z. B. EDTA, Citrat, Heparin), Probenstabilisatoren (z. B. EGTA, Glutathion, HCl<sub>diff</sub>, NaF) und Reagenzienstabilisatoren (z. B. NaN<sub>3</sub>).

**Literatur.** Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1989) Römpf Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Additive Eigenschaften

► **Kolligative Eigenschaften**

## Adenin-Phosphoribosyltransferase

H.D. HAUBECK

**Synonym(e).** APRT

**Englischer Begriff.** adenine phosphoribosyltransferase

**Definition.** Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT) ist ein wichtiges Enzym des Purin-Metabolismus, das die Wiederverwertung von Purinbasen aus dem Abbau von DNA und RNA ermöglicht (salvage pathway).

**i** Adenin-Phosphoribosyltransferase (APRT, EC 2.4.2.7) katalysiert die Bildung von Adenylat (AMP) aus Adenin und 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat (PRPP). Dadurch wird die Wiederverwertung von Adenin, das beim Abbau von DNA und RNA entsteht, ermöglicht. Beim sehr seltenen angeborenen Fehlen des Enzyms APRT wird Adenin durch die ► **Xanthin-Oxidase** zu 2,8-Dihydroxyadenin abgebaut und renal ausgeschieden. Da 2,8-Dihydroxyadenin schlecht wasserlöslich ist, kommt es schon früh zur Bildung von Nierensteinen und in der Folge zu Harnwegsinfekten und Niereninsuffizienz. Die Identifizierung der Steine erfolgt infrarotspektroskopisch. Der Nachweis des Enzymdefekts kann im Erythrozytenlysat mit radiochemischen Methoden oder über HPLC erfolgen. Darüber hinaus wurde ein Neugeborenen-Screening im Urin über ► **Isotopenverdünnung** und Gaschromatographie/Massenspektrometrie (► **GC-MS**) beschrieben.

**Literatur.** Kuhara T (2002) Diagnosis and monitoring of inborn errors of metabolism using urease-pretreatment of urine, isotope dilution, and gas chromatography mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 781:497–517

## Adenosin-Desaminase

H.D. HAUBECK

**Synonym(e).** ADA

**Englischer Begriff.** adenosine deaminase

**Definition.** Adenosin-Desaminase (ADA) ist ein Enzym des Purin-

metabolismus, durch das Adenosin zu Inosin und weiter zu Harnstoff abgebaut wird. Der angeborene ADA-Mangel ist eine wichtige Ursache der schweren kombinierten Immundefektkrankheit („severe combined immunodeficiency disease“, SCID).

**I** Adenosin-Desaminase (ADA, EC 3.5.4.4) ist ein wichtiges Enzym des Purinmetabolismus. Durch ADA wird Adenosin zu **▶ Inosin** desaminiert und über **▶ Hypoxanthin** und **▶ Xanthin** weiter zu **▶ Harnsäure** abgebaut. Bei einem angeborenen ADA-Mangel kommt es zur Anhäufung von Adenosin und Desoxyadenosin und durch Phosphorylierung zu ca. 50-fach erhöhten dATP-Konzentrationen. Der schwere kombinierte Immundefekt (SCID), der bei ca. 20 % der Patienten durch einen angeborenen ADA-Mangel ausgelöst wird, betrifft neben den **▶ T-Lymphozyten** auch **▶ B-Lymphozyten** und NK-Zellen (**▶ Natural-Killer-Lymphozyt**). Ohne eine geeignete Therapie (z. B. intramuskuläre ADA-Injektionen, Knochenmarks-Transplantation oder Genterapie) versterben die Patienten in den ersten Lebensmonaten an schweren, nicht beherrschbaren opportunistischen Infektionen. Der molekulare Mechanismus, durch den ein ADA-Mangel zu dem Immundefekt führt, konnte bisher nur teilweise aufgeklärt werden. Beschrieben wurde die Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, die zur Synthese-Hemmung der anderen dNTPs und dadurch der DNA-Synthese und Zellproliferation führt. Daneben wurde ein Einfluss von Adenosin auf die Signaltransduktion über Adenosinrezeptoren auf den betroffenen Zellen und eine **▶ Apoptose**-Induktion im Thymus beschrieben.

Der Nachweis des Enzymdefekts kann im Erythrozytenlysat mit radiochemischen Methoden oder über **▶ Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** (HPLC) erfolgen. Darüber hinaus wurde eine **▶ Kapillarelektrophorese**-Methode zum Nachweis der Metabolite und der Enzymaktivität im Urin und Erythrozyten beschrieben.

**Literatur.** Apasov SG, Blackburn MR, Kellems RE et al (2001) Adenosine deaminase deficiency increases thymic apoptosis and causes defective T cell receptor signalling. *J Clin Invest* 108:131–141  
Hershfield MS, Mitchell BS (1995) Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine phosphorylase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS et al (eds) *The molecular and metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 1725–1768  
Carlucci F, Tabucchi A, Aiuti A et al (2003) Capillary electrophoresis in diagnosis and monitoring of adenosine deaminase deficiency. *Clin Chem* 49:1830–1838

## Adenosindiphosphat-Rezeptoren der Thrombozyten

P. KIEFER, T. STIEF

**Synonym(e).** ADP-Rezeptoren der Blutplättchen

**Englischer Begriff.** platelet ADP receptors

**Definition.** Rezeptoren für extrazelluläre Nukleotide gehören zu der P2-Familie, die wiederum aus zwei Klassen von Rezeptoren, den P2X („ligand-gated-cation channels“, Kationenkanäle) und den G-Proteingekoppelten P2Y-Rezeptoren bestehen. **▶ Thrombozyten** exprimieren den P2X1-Kationenkanal, der durch ATP (Adenosintriphosphat) reguliert wird, und die ADP-aktivierbaren P2Y1- und P2Y12-Rezeptoren.

**I** ADP ist selbst nur ein schwacher Induktor der Thrombozytenaggregation (**▶ Thrombozytenaggregation und -aktivierung**). Da ADP in großen Mengen aus den Densen Granula der Thrombozyten freigesetzt werden kann, amplifiziert ADP als sekundärer Agonist die Reaktion der Thrombozyten nach Stimulation mit anderen Agonisten der Thrombozytenaggregation. Damit trägt ADP wesentlich zur Stabilisierung der Thrombozytenaggregate bei. Über den P2Y1-Rezeptor, der über das G-Protein  $\alpha_q$  das ADP-Signal intrazellulär vermittelt, mobilisiert ADP intrazelluläres Calcium, was letztlich zur morphologischen Aktivierung („shape change“) der Thrombozyten und zu einer schwachen reversiblen Aggregation führt. Erstaunlicherweise führt die Blockierung dieses Rezeptors jedoch zum kompletten Verlust der Aggregabilität der Thrombozyten und zum Ausbleiben des shape change. Der P2Y12-Rezeptor vermittelt die ADP

induzierte Hemmung der Adenylatcyclase (AC) durch Kopplung an Protein G $\alpha_{i2}$ . P2Y12 ist das pharmakologische Ziel der irreversiblen Thrombozyteninhibitoren Clopidogrel und Prasugrel, als auch der kompetitiven Antagonisten Cangrelor und AZD6140.

Blockade des P2Y12-Rezeptors führt zu einer starken Inhibition der Aggregation mit schwachen oder mittelstarken Induktoren durch Hemmung der Produktion an zyklischem Adenosinmonophosphat (AMP), Dephosphorylierung von Vasodilator-stimulated-Phosphoprotein (VASP) und Aktivierung der Phosphoinositide-3-Kinase (PI 3-K) und der small GTPase Rap1B. Da die Hemmung jedes einzelnen der beiden Rezeptoren zu einem Verlust der Aggregabilität der Thrombozyten führt, ist die Funktionalität beider Rezeptoren notwendig, um eine normale ADP-vermittelte Stimulation der Thrombozyten zu erhalten. Aktivierung von P2Y12 führt auch zu einer Exposition von Phosphatidylserin an die Thrombozytenoberfläche und schafft damit eine prokoagulatorische Oberfläche, an der die plasmatische Gerinnung ablaufen kann.

**Literatur.** Gachet C (2008) P2 receptors, platelet function and pharmacological implications. *Thromb Haemost* 99: 466–472

## 5'-Adenosylcobalamin

**▶ Vitamin B12**

## Adenoviren

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Englischer Begriff.** adenovirus

**Beschreibung des Erregers.** Familie: *Adenoviridae*, Gattung: Mastadenovirus, Spezies: Humanes Adenovirus Spezies A bis G (53 Serotypen).

Es handelt sich um ein weltweit verbreitetes, umweltresistentes, unbehülltes, humanpathogenes Doppelstrang-DNA-Virus von 70–90 nm Durchmesser.

**Erkrankungen.** Pharyngokonjunktivales Fieber, epidemische Keratokonjunktivitis, Gastroenteritis, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

**Übertragung:** Direkter Kontakt, Tröpfchen- oder Schmierinfektion, Organtransplantation (Hornhaut, Leber)

**Klinik:** Im Vordergrund stehen Erkrankungen der Atemwege (Grippe, Bronchitis, Pneumonie; Serotypen 1–39). Bei geschwächtem Immunsystem Anfälligkeit für Komplikationen, wie etwa ARDS, vital bedrohliche Pneumonie, Hepatitis, Harnwegsinfektion. Manche Serotypen verursachen Gastroenteritis, vor allem bei Kindern: Serotypen 40, 41; epidemische Konjunktivitis: Serotypen 8, 19, 37; hämorrhagische Zystitis: Serotypen 11, 21; Rhinitis oder Pharyngitis. Als Spätkomplikationen werden diskutiert: persistierende Bronchiolitis, dilatative Kardiomyopathie, Typ-1-Diabetes. Einige Virustypen können jahrelang in den regionalen Lymphknoten und Tonsillen persistieren. Prävention durch Desinfektionsmaßnahmen (Chlorierung von Schwimmbadwasser, Hände- und Instrumentendesinfektion, vor allem in Augenarztpraxen). Es gibt keinen Impfstoff und keine spezifischen Therapeutika, nur die Symptome werden behandelt.

**Analytik.** Direktnachweis des Virus in Körperflüssigkeiten oder Stuhl durch Zellkulturanzucht, **▶ Elektronenmikroskopie**, direkte **▶ Immunfluoreszenz** und **▶ Polymerase-Kettenreaktion** (PCR). Des Weiteren werden Antigenschnelltests zum immunologischen Nachweis von Adenoviren im Stuhl eingesetzt.

**Serologie:** Nachweis spezifischer Antikörper vorwiegend der Klasse IgA im Serum durch indirekte Immunfluoreszenz (**▶ Immunfluoreszenz, indirekte**), Enzymimmuntests, Komplementbindungsreaktion und Neutralisationstest.

**Untersuchungsmaterial und Probenstabilität.** **Direktnachweis:** Untersucht werden Körperflüssigkeiten, Stuhl, Abstriche von Nasenschleimhaut und Rachenraum, Auge, Rektum. Die Patientenproben sollten bis zur Weiterverarbeitung bei +4 °C bis +8 °C aufbewahrt werden. Direktnachweise sind innerhalb von 24 h durchzuführen, Kulturen innerhalb von 6 h anzulegen. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

**Serologie:** Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Aufgrund der unspezifischen klinischen Symptomatik kommt der Labordiagnostik besondere Bedeutung zu. Elektronenmikroskopie und direkte Immunfluoreszenz sind wenig sensitiv. Dagegen sind PCR-Methoden sehr empfindlich und auch zur Serotypisierung geeignet. Die quantitative PCR ermöglicht die Bestimmung der Viruslast. Antigen-Schnelltests besitzen meist nur geringe Sensitivität oder Spezifität. Der ▶ **Neutralisationstest** kann zur Serotypisierung genutzt werden. Indirekte Immunfluoreszenz und Enzymimmuntechniken ermöglichen eine schnelle und exakte Diagnostik. Aufgrund der hohen allgemeinen Seroprävalenz kann eine serologische Diagnose nur aufgrund eines deutlichen Titeranstiegs im IgG innerhalb 1–3 Wochen gestellt werden. Es bestehen ▶ **Kreuzreaktivitäten** zwischen den verschiedenen Adenovirus-Serotypen.

**Literatur.** Langley JM (2005) Adenoviruses. *Pediatr Rev* 26(7):244–249

Handermann M (2009) Adenoviren. In: Darai G, Handermann M, Sonntag HG, Tidona CA, Zöller L (Hrsg) Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen, 3. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg Berlin New York S. 6–11

Hoffman JA (2009) Adenovirus infections in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 14(6):625–633

## Adermin

▶ Vitamin B6

## ADH

▶ Alkoholdehydrogenase; ▶ Antidiuretisches Hormon

## Adhäsionsmoleküle

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Zell-Adhäsionsmoleküle

**Englischer Begriff.** (cell) adhesion molecules (CAM)

**Definition.** Moleküle auf der Zelloberfläche, die sich an Adhäsionsmoleküle anderer Zellen oder an Proteine der extrazellulären Matrix binden können. Adhäsionsmoleküle lassen sich in verschiedene Gruppen einteilen:

- Integrine, z. B. LFA-1 (Leukozyten-Funktionsantigen 1), Mac-1 (CD11b/CD18), CR4 (Komplement-Rezeptor 4)
- Selektine, z. B. P-Selektin, E-Selektin
- Mitglieder der Ig-Superfamilie, z. B. ICAM-1 (interzelluläres Adhäsionsmolekül 1), ICAM-2, VCAM-1 (vaskuläres Zelladhäsionsmolekül 1), N-CAM (neuronales Zelladhäsionsmolekül), CD31.

Man unterscheidet zwischen heterotypischen Adhäsionsmolekülen (Bindungspartner sind verschiedene Moleküle, z. B. ICAM-1 und LFA-1) und homotypischen Adhäsionsmolekülen (Bindungspartner sind identische Moleküle, z. B. N-CAM).

**Struktur.** Integrine sind heterodimere Zelloberflächenrezeptoren, die durch eine nicht-kovalente Bindung einer von 20  $\alpha$ -Ketten mit einer von 9  $\beta$ -Ketten gebildet werden. Somit ist eine Vielzahl unterschiedlicher Integrine möglich. Darunter befinden sich u. a. Laminin, Vitronectin, Fibronectin und das endotheliale Zelladhäsionsmolekül VCAM-1. Integrine vermitteln eine Kationen-abhängige Adhäsion an Moleküle der extrazellulären Matrix und an Zelloberflächenliganden. Cadherine konstituieren eine große Familie Calcium-abhängiger Adhäsionsmoleküle, die vorwiegend Interaktionen mit ähnlichen oder identischen Liganden auf anderen Zellen vermitteln. Die klassischen Cadherine, so z. B. das E- (epitheliale), P- (plazentare) und N- (neurale) Cadherin, bestehen aus fünf extrazellulären Cadherin-Domänen und einer konservierten zytoplasmatischen Region, die im Aktin-Zytoskelett verankert ist.

Immunoglobuline vermitteln eine Kationen-unabhängige Adhäsion

mit denselben oder anderen Mitgliedern der Immunglobulinfamilie; außerdem können sie als Rezeptor für Integrine und extrazelluläre Matrixproteine dienen. Zur Immunglobulinfamilie zählen u. a. neurale Zelladhäsionsmoleküle wie NCAM und ALCAM, das endotheliale Zelladhäsionsmolekül MUC18/MCAM und Adhäsionsmoleküle wie LFA-3 und ICAM-1, die eine Interaktion mit Leukozyten vermitteln.

**Pathophysiologie.** Adhäsionsmoleküle spielen eine wichtige Rolle bei Entzündungen: Endothelzellen in entzündetem Gewebe exprimieren verstärkt Adhäsionsmoleküle, wie z. B. P-Selektin, E-Selektin, VCAM-1 oder ICAM-1. Darüber hinaus sezernieren aktivierte Endothelzellen geringe Mengen ICAM-1, das als serologischer Marker für Entzündungsprozesse dienen kann. Leukozyten tragen auf ihrer Oberfläche die Adhäsionsmoleküle LFA-1, Mac-1 oder CR4, mit denen sie sich an die entsprechenden Adhäsionsmoleküle der Endothelzellen binden. Anschließend treten die Leukozyten durch das Endothel hindurch und wandern in das umliegende Gewebe aus (Leukozytenmigration). Adhäsionsmoleküle sind auch für die Organogenese, das Remodeling und die Organisation von Geweben sowie für die Migration von Leukozyten im Körper von Bedeutung. Außerdem spielen sie bei der Progression von malignen Tumoren sowie der Intra- und Extravasation und der Metastasierung von Tumorzellen eine wesentliche Rolle.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Analytik.** ▶ Enzyme-linked immunosorbent assay

**Bewertung.** Erhöhte Serumkonzentrationen von ICAM-1 deuten auf verschiedene entzündliche Prozesse hin, z. B. einen SLE. Auch bei Präeklampsie finden sich oft erhöhte Serumkonzentrationen verschiedener Adhäsionsmoleküle, ebenso bei Malignomen.

**Literatur.** Johnson JP (1999) Cell adhesion molecules in the development and progression of malignant melanoma. *Cancer Metast Rev* 18:345–357

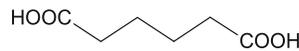
## Adipinsäure

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

**Englischer Begriff.** Adipic acid

**Definition.** Die mittelkettige Dicarbonsäure entsteht als pathologischer Metabolit bei einer Reihe von Fettsäureoxidations-Störungen.

**Struktur.** C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub> (▶ Abb. 1)



**Adipinsäure.** Abb. 1. Strukturformel

**Molmasse.** 146,14 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die im Verlauf der mitochondrialen  $\beta$ -Oxidation aus dem trifunktionellen Protein freigesetzten mittelkettigen Fettsäuren werden durch die mittelkettige Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD) weiter verkürzt und im weiteren Verlauf zu Acetyl-CoA (geradzahlige Fettsäuren) bzw. zu Propionyl-CoA (ungeradzahlige Fettsäuren) abgebaut, welche schließlich in den Citratzyklus einfließen.

Bei Defekten der mittelkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD) und in geringerem Ausmaß der überlangkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD) werden die mittelkettigen Fettsäuren alternativ durch  $\omega$ -Oxidation zu mittelkettigen Dicarbonsäuren (Adipinsäure, Suberinsäure, Sebacinsäure) abgebaut. Diese werden im Urin ausgeschieden.

**Funktion und Pathophysiologie.** Adipinsäure hat keine bekannte Funktion im Intermediärstoffwechsel. Untersuchungen zur individuellen Toxizität der durch  $\omega$ -Oxidation entstandenen Dicarbonsäuren (Adipinsäure, Suberinsäure, Sebacinsäure) liegen erst in Ansätzen vor. In der Summe hemmen diese pathologischen Metabolite und/oder ihre Konjugate den mitochondrialen Energiestoffwechsel.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Urin

**Analytik.**

- Durch Flüssig-flüssig-Extraktion im sauren Medium mittels Ethylacetat oder Diethylether
- mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (►GC-MS) als Di-Trimethylsilylester.

Retentionsindex RI: 1510

M<sup>+</sup> (m/z): 290

Quant Ion (m/z): 111

Conf. Ion (m/z): 275

**Internationale Einheit.** mmol/mol Kreatinin (Urin)**Referenzbereich — Kinder.** 0–12 mmol/mol Kreatinin

Pathologischer Bereich:

- 5–5200 mmol/mol Kreatinin (MCAD)
- 0–2000 mmol/mol Kreatinin (VLCAD)
- 0–1600 mmol/mol Kreatinin (Glutaracidurie Typ II)
- 20–320 mmol/mol Kreatinin (MCT angereicherte Ernährung)

**Indikation.** Hypoketotische Hypoglykämien, rezidivierende Hepatopathien und Enzephalopathien, insbesondere Reye-Syndrom, Myopathien, Rhabdomyolyse**Interpretation.** Erhöhte Urinausscheidungen von Adipinsäure werden bei zahlreichen genetischen wie auch sekundären Störungen der Fettsäureoxidation beobachtet. Entscheidend für die Beurteilung ist zuerst die Kenntnis des aktuellen Ernährungsstatus und -modus sowie des Abstandes von der letzten Nahrungsaufnahme. Die Differenzierung erfordert ferner Kenntnisse über die Konzentrationen anderer Fettsäureoxidationsprodukte. Die Adipinsäure findet sich zusammen mit der Suberinsäure als führender Metabolit beim mittelkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD) Mangel. Bei Ketosen und Ernährung mit Formula-Nahrung auf der Basis von mittelkettigen Triglyzeriden (Alfaré) tritt vermehrt Adipinsäure auch bei Normalpersonen auf.**Diagnostische Wertigkeit.** Stark erhöhte Adipinsäure-Ausscheidungen im Urin werden bei einem mittelkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel, beim überlangkettigen Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel und bei einem multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase Defekt (Glutaracidurie Typ II) beobachtet. Desweiteren tritt Adipinsäure bei Normalpatienten auf, wenn diese mit Formula-Nahrung auf der Basis von mittelkettigen Triglyzeriden (Alfaré) ernährt wurden oder eine schwere Ketose haben.**Literatur.** Blau N, Duran M, Blaskovics ME et al (eds) (2003) Physician's Guide to the Laboratory Diagnosis of Metabolic Diseases. 2nd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York**Adipokine**

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Adipozytokine**Englischer Begriff.** adipokines**Definition.** Vom Fettgewebe sezernierte, endokrin aktive Proteine mit komplexen regulatorischen Funktionen auf Insulinempfindlichkeit und Glukosehomöostase, Energiestoffwechsel und Gewichtshomöostase.**i** Zu den Adipokinen gehören die ► Zytokine und Hormone:

- ► Tumornekrosefaktor α (TNF-α)
- ► Interleukin-6 (IL-6)
- ► Leptin
- ► Adiponectin
- ► Resistin
- ► Visfatin
- Apelin
- Chemerin

IL-6, TNF-α und Resistin erzeugen Insulinresistenz (► Insulin), Adiponectin ist ein endogener Insulinsensitizer. Leptin ist bedeutsam für die Appetitregulation und Gewichtshomöostase. Adipokine haben darüber hinaus weitere, vielfältige Wirkungen auf das Immunsystem,

Entzündung, Bindegewebsstoffwechsel, Angiogenese, Knochenstoffwechsel, Reproduktionsfunktion u. a. Adipokine sind pathogenetisch wichtig für das metabolische Syndrom, Diabetes mellitus und Adipositas und erlangen zunehmende diagnostische Bedeutung.

**Literatur.** Meier U, Gressner AM (2004) Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. Clin Chem 50:1511–1525**Adiponectin**

W. HUBL

**Englischer Begriff.** adiponectin**Definition.** Adiponectin stellt ein Geweshormon dar und beeinflusst den Lipid- und Glukosestoffwechsel. Pathologische Adiponectinkonzentrationen korrelieren mit der Adipositas, der koronaren Herzkrankheit, Typ-II-Diabetes und dem metabolischen Syndrom.**i** Adiponectin, ein Vertreter der ► Adipokine, wird als Geweshormon in den Fettzellen, den Adipozyten, produziert. Es besteht aus 247 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 28 kDa und wird vom Gen APM1 auf dem Chromosom 3q27 kodiert. Die Adipozyten werden in zunehmendem Ausmaß als endokrin aktives Organ erkannt, z. B. mit einem kompletten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, mit der Sekretion von ► Leptin, ► Resistin etc.

Adiponectin steht im Zusammenhang mit der Entwicklung des Typ-II-Diabetes. Personen mit höheren Adiponectinwerten zeigen ein geringeres Risiko an Typ-II-Diabetes zu erkranken. In klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass Adiponectin der Insulinresistenz entgegenwirkt, indem es den Triglyzeridgehalt in den Muskel- und Leberzellen reduziert. Adiponectinkonzentrationen stehen auch in inverser Beziehung zur ► Insulinkonzentration. Möglicherweise stellt Adiponectin zukünftig einen Marker zur Einschätzung des Diabetesrisikos dar (EPIC-Studie, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition).

Bei der koronaren Herzerkrankung zeichnet sich Adiponectin als ein Prädiktor des kardiovaskulären Risikos ab. Bei Patienten mit neuen kardiovaskulären Ereignissen werden niedrigere Adiponectinkonzentrationen beobachtet als bei Patienten ohne kardiovaskuläre Ereignisse. In diesem Zusammenhang korrelieren die Adiponectinkonzentrationen auch mit der HDL-Cholesterinkonzentration (► High-Density-Lipoprotein). Eine pathophysiologische Erklärung liegt in der abschwächenden Wirkung des Adiponectins auf die entzündliche Aktivierung der Endothelzellen. Erhöhte Adiponectinkonzentrationen sind mit einem niedrigeren Herzinfarktisiko bei Männern assoziiert (EPIC-Studie). Die Adiponectin-Sekretion steht in inverser Beziehung zum ► Body Mass Index.

**Analytik**

► Enzymimmunoassay oder ► Radioimmunoassay

**Literatur.** Meier U, Gressner M (2004) Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. Clin Chem 50:1511–1525**Adipozytokine**

► Adipokine

**Adiuretin**

► Antidiuretisches Hormon

**ADMA**

► Asymmetrisches Dimethylarginin

**Administrator**

O. COLHOUN

**Englischer Begriff.** administrator



**Definition.** Verwalter eines Computersystems, etwa eines Labor-EDV-Systems

**i** Der Administrator hat uneingeschränkten Zugriff auf alle Komponenten und Rechner des ► Labor-EDV-Systems. Seine Aufgaben liegen in der Einrichtung und Pflege von Hard- und Software, Vergabe von Zugriffsrechten und Verwaltung der Systemressourcen.

**ADP-Ribosyltransferase 4**

► Dombrock(DO)-Blutgruppensystem

**Adrenalin**

► Katecholamine

**Adrenalin/Noradrenalin-Quotient**

► Katecholamine

**Adrenogenitales-Syndrom-Screening**

► 17-Hydroxyprogesteron-Bestimmung aus Trockenblut

**Adrenokortikotropes Hormon**

W. HUBL

**Synonym(e).** ACTH; Kortikotropin

**Englischer Begriff.** adrenocorticotropic hormone; adrenocorticotropin; corticotropin

**Definition.** Hypophysenvorderlappenhormon zur Aufrechterhaltung der Nebennierenrindenfunktion

**Struktur.** ACTH ist ein Polypeptid mit 39 Aminosäuren, wobei die ersten 24 für die biologische Aktivität verantwortlich zeichnen.

**Molmasse.** ~4,5 kDa

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** ACTH wird aus einem Glykoprotein-Prohormon (Proopiomelanocortin, POMC) in den kortikotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens durch Aufspaltung in ACTH und β-Lipoprotein gebildet.

Die Inaktivierung erfolgt durch Proteasen im Zielgewebe.

**Halbwertszeit.** 3–7 min

**Funktion und Pathophysiologie.** Das ► Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus stimuliert den Hypophysenvorderlappen zur ACTH-Sekretion, in deren Folge es zur Stimulation der Kortisolbiosynthese (► Kortisol) in der Nebennierenrinde kommt. Erhöhte Kortisolkonzentrationen hemmen im Rahmen eines physiologischen Regelkreises (negativer Feedback-Mechanismus) die ACTH-Sekretion.

Bei Patienten mit einer Hypophysenvorderlappensuffizienz kann es zum Ausfall der ACTH-Produktion kommen.

Hypophysenadenome können zum Morbus Cushing führen mit einer erhöhten ACTH-Sekretion. Ein aggressiv ACTH-sezernierender Tumor entwickelt sich beim Nelson-Syndrom.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** EDTA-Plasma, Heparinplasma

Die Stabilität von ACTH ist im EDTA-Plasma deutlich größer als im Serum. Deshalb sollte generell EDTA-Plasma (bzw. Heparinplasma) verwendet werden. An Glasoberflächen wird ACTH adsorbiert, deshalb sind Plastikgefäße zu verwenden.

Nach der Blutentnahme sollte EDTA-Blut umgehend zentrifugiert werden oder gekühlt (nicht einfrieren!) transportiert werden.

**Probenstabilität.**

- Blut und Serum: instabil
- EDTA-Plasma bei + 20 °C: instabil
- EDTA-Plasma bei + 4 °C: 8 h
- EDTA-Plasma bei –20 °C: > 3 Monate

**Präanalytik.** Ausgeprägte Tagesrhythmik mit signifikant höheren ACTH-Werten am Morgen im Vergleich zu Abend und zur Nacht. Erhöhte Werte bei Stress.

**Analytik.** ► Immunoassays: ► Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA, ► Radioimmunoassay, ► Immunradiometrischer Assay IRMA)

Beim CLIA und IRMA wird das intakte ACTH erfasst, wobei zwei monoklonale Antikörper verwendet werden, einer gegen das aminoterminal Ende (z. B. 1–17) und ein anderer gegen das Carboxyterminale Ende (z. B. 34–39). Bei ektopter ACTH-Synthese werden auch ACTH-Fragmente und „big“-ACTH gebildet, die bei diesen Immunoassays nicht erfasst werden. Deshalb sind bei grenzwertigen Befunden Funktionsteste mit Dexamethason bzw. CRH empfehlenswert.

Nachweisgrenze: 0,2–0,9 pmol/L

**Konventionelle Einheit.** ng/L

**Internationale Einheit.** pmol/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** ng/L × 0,2202 = pmol/L

**Referenzbereich — Frauen.** ► Tab. 1

Adrenokortikotropes Hormon. Tab. 1. Referenzbereich Frauen		
EDTA-Plasma	pmol/L	ng/L
6–10 Uhr	2,20–13,2	10–60
20–22 Uhr	1,32–6,60	6–30

**Referenzbereich — Männer.** ► Tab. 2

Adrenokortikotropes Hormon. Tab. 2. Referenzbereich Männer		
EDTA-Plasma	pmol/L	ng/L
6–10 Uhr	2,20–13,2	10–60
20–22 Uhr	1,32–6,60	6–30

**Referenzbereich — Kinder.** ► Tab. 3

Adrenokortikotropes Hormon. Tab. 3. Referenzbereich Kinder	
EDTA-Plasma	pmol/L
1. Lebenstag	10,4–15,8
2.–5. Lebenstag	8,1–14,1
6.–7. Lebenstag	6,3–9,1
8. Lebenstag–5. Lebensjahr	3,5–4,9
6.–10. Lebensjahr	3,2–3,8
11.–15. Lebensjahr	4,6–6,4

**Indikation.** Differenzialdiagnose (nach Diagnosestellung):

- Hyperkortisolismus, Cushing-Syndrom
- Nebennierenrindensuffizienz
- Ektope ACTH-Sekretion

**Interpretation.**

- 1) Erniedrigtes ACTH:
  - beim primären Cushing-Syndrom
  - bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz
  - Nebennierenrindentumor
  - Glukokortikoidbehandlung

## 2) Erhöhtes ACTH:

- bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison)
- beim sekundären (hypophysären bzw. hypothalamischen) Cushing-Syndrom
- bei ektopter ACTH-Produktion

**Diagnostische Wertigkeit.** Die ACTH-Bestimmung dient nicht zur Diagnose, sondern zur Differenzialdiagnose von Nebennierenrinden(NNR)-Über- und -Unterfunktionen:

- Hypothalamisch-hypophysäres Cushing-Syndrom
- Autonomer NNR-Tumor
- Ektopisches ACTH-Syndrom (bei malignen Tumoren, kleinzelligem Bronchialkarzinom)
- Primäre NNR-Insuffizienz
- Sekundäre (hypophysäre) bzw. tertiäre (hypothalamische) NNR-Insuffizienz.

**Literatur.** Talbot JA, Kane JW, White A (2003) Analytical and clinical aspects of adrenocorticotropin determinations. *Ann Clin Biochem* 40:453–471

## Adrenomedullin

W. HUBL

**Englischer Begriff.** adrenomedullin

**Definition.** Adrenomedullin wurde im Jahr 1993 erstmalig aus einem Phäochromozytom im Nebennierenmark extrahiert. Nach der „adrenal medulla“ wurde diese Substanz Adrenomedullin benannt. Es ist ein Peptid mit 52 Aminosäuren (Molmasse ~6 kDa) und zeigt Ähnlichkeiten zum ▶ **Calcitonin gene-related peptide (CGRP)**. Adrenomedullin wird aus Proadrenomedullin (185 Aminosäuren) über Proadrenomedullin (164 Aminosäuren) durch enzymatische Abspaltung von Aminosäuren gebildet. Als weiteres Spaltprodukt entsteht das N-terminale Proadrenomedullin aus 20 Peptiden (PAMP), das ebenfalls eine biologische Aktivität besitzt.

**Halbwertszeit.** ~22 min

**Funktion und Pathophysiologie.** Adrenomedullin ist ein Peptid aus 52 Aminosäuren mit zahlreichen Wirkungen auf Herz-Kreislauf-System, Hormonsysteme, Atmung, Salz- und Wasser-Haushalt und auf das autonome Nervensystem. Das kodierende Gen für das Präadrenomedullin ist auf einem einzigen Locus des Chromosoms 11 lokalisiert. Als wichtigste Syntheseorte für das Adrenomedullin kommen neben dem Nebennierenmark die Gefäßendothelzellen in Betracht.

Adrenomedullin beeinflusst folgende Systeme:

- Hormonsekretion: negativer Feedbackmechanismus bei Kreislaufbelastung: Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, ▶ **Adrenokortikotropes Hormon (ACTH)**, ▶ **Vasopressin**
- Herz: positiv-chronotroper Effekt, verringerter Gefäßwiderstand
- Atmung: Bronchodilatation
- Diurese und Natriurese
- Steigerung des Sympathikotonus
- Vasodilatation und Salzverlust
- Senkung des peripheren Widerstands und des Blutdrucks.

**Analytik.** ▶ Immunoassays

**Referenzbereich — Erwachsene.** Plasma 2–3,5 pmol/L

### Interpretation.

**Erhöhte Werte** bei folgenden Erkrankungen:

- Sepsis
- Herzkreislaufkrankheiten
- Essenzielle Hypertonie
- Akuter Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz
- Präeklampsie
- Respiratorische Erkrankungen
- Endokrine Erkrankungen
- Primärer Hyperaldosteronismus
- IgA-Nephropathie
- Glomerulonephritis

- Leberzirrhose
- ACTH-produzierendes Adenom
- Wegener-Granulomatose

**Literatur.** Hinson JP, Kapas S, Smith DM (2000) Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocrine Reviews* 21:138–167  
Cuttrita F, Martinez A (1997) Adrenomedullin. IOS Press, The Netherlands

## β1-Adrenorezeptor-Autoantikörper

▶ Autoantikörper gegen β1-Adrenorezeptor

### Adsorbat

▶ Adsorption

### Adsorbens

▶ Adsorption

## Adsorption

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** adsorption

**Definition.** Physikochemische Anreicherung einer Substanz (Adsorbat) an der Oberfläche (Phasengrenze) zu einem anderen Stoff (Adsorbens) zumeist durch ▶ **Van-der-Waals-Kräfte**, also ohne dass dabei eine chemische (kovalente) Bindung eingegangen wird.

**i** Die Phasengrenze kann der Übergang zwischen flüssiger und fester, gasförmiger und fester oder gasförmiger und flüssiger Phase sein. Im klinisch-chemischen Labor werden Adsorptionseffekte u. a. im Rahmen von Arbeitsschutzmaßnahmen zur Luftfilterung (z. B. an Aktivkohle), aber auch bei allen chromatographischen Analysemethoden genutzt.

Eine weitere wichtige Nutzung von Adsorptionseffekten ist die Beschichtung von Latexpartikeln und von Kavitäten der ▶ **Mikrotiterplatte** mit Antikörpern (▶ **coating**) im Rahmen immunologischer Analysemethoden. Die hier auftretenden Adsorptionskräfte sind so stark, dass selbst durch Waschen mit Detergenzien die Antikörper gewöhnlich nicht mehr entfernt werden können.

**Literatur.** Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie-Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Adsorption erythrozytärer Antikörper

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** Differenzialadsorption; allogene Adsorption

**Englischer Begriff.** Allogeneic adsorption

**Definition.** Die Adsorption erythrozytärer Antikörper ist die gezielte Elimination eines Antikörpers an seinem korrespondierenden Antigen.

**i** Die allogene Adsorption erythrozytärer Antikörper ist eine Technik in der immunhämatologischen Diagnostik, die bei dem Vorliegen von freien ▶ **Autoantikörpern** Verwendung findet, wenn die Technik der ersten Wahl, die ▶ **Autoadsorption**, nicht durchgeführt werden kann. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, ein komplexes Gemisch verschiedener Alloantikörper durch selektive Elimination einzelner Spezifitäten zu entschlüsseln. Im blutgruppenserologischen Alltag kann die Kombination verschiedener ▶ **Alloantikörper** eine **Antikörperdifferenzierung** erheblich erschweren, wenn die meisten der eingesetzten Testerythrozyten aufgrund der Vielzahl verschiedener Alloantikörper positiv reagieren. Die Differenzialadsorption kann zur gezielten Entfernung einzelner Alloantikörper aus einem Alloantikörper-Gemisch eingesetzt werden. Die nach der Differenzialadsorption verbliebenen Alloantikörper können in der anschließenden Antikörperdifferenzierung eindeutig spezifiziert werden.

Bei dem Vorliegen einer Kombination von freien Autoantikörpern und Alloantikörpern besteht das Ziel der allogenen Adsorption darin, den Autoantikörper vollständig zu entfernen und den unbekannteren Alloantikörper im Serum/Plasma zu belassen. Die zur Adsorption eingesetzten Erythrozyten müssen für das Antigen negativ sein, gegen das der Alloantikörper reagiert. Da der Alloantikörper unbekannt ist, setzt diese Technik voraus, dass verschiedene Erythrozyten mit bekanntem Antigenmuster parallel zur allogenen Adsorption eingesetzt werden. Alle Testerythrozyten eliminieren mit einem Aliquot der Serum-/Plasmaproben den Autoantikörper. Die Testzellen, die zur allogenen Adsorption eingesetzt werden, sollen in der Antigenverteilung so gewählt werden, dass die häufigsten transfusionsmedizinisch relevanten Antikörper erkannt werden. Folgende Antigene sollten bei der Auswahl der zur allogenen Adsorption eingesetzten Erythrozyten sowohl negativ als auch positiv ausgewählt werden: C-, Cw-, c-, D-, E-, e-, K-, Fy(a)-, Fy(b)-, JK(a)-, Jk(b)-, S-, s-, M-, N-, P1-, Le(a)-, Le(b)-Antigene.

Antikörper gegen hochfrequente Antigene werden mit der Methode „Adsorption erythrozytärer Antikörper“ nicht erkannt, wenn alle eingesetzten Erythrozyten dieses Antigen tragen (Antigen positiv sind).

**Literatur.** American Association of Blood Banks (1999) Technical Manual 13th edition, S. Karger, Basel

## Adsorptionschromatographie

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** adsorption chromatography

**Definition.** ▶ Chromatographievariante

Die Trennung der Probenbestandteile erfolgt durch deren unterschiedlich starke Adsorption an der stationären Phase, wobei eine starke Adsorption eine lange Elutionszeit des Analyten bewirkt.

**Literatur.** Unger KK (Hrsg) (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

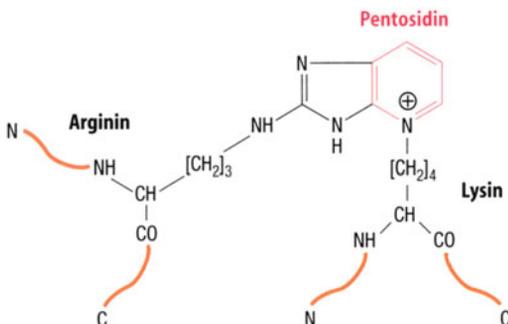
## Advanced glycation end products

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** AGE-Proteine; AGE

**Englischer Begriff.** advanced glycosylation (glycation) end products

**Definition.** Endprodukte der nicht-enzymatischen Reaktion von reduzierenden Zuckern mit Aminogruppen von Peptiden, Lipiden oder Nucleinsäuren (▶ Abb. 1).



**Advanced glycation end products.** Abb. 1. Bei der Bildung von advanced glycation end products (AGEs) durch Maillard-Reaktionen erfahren die als Ketoamine gebundenen Zuckerreste auf Proteinen komplizierte Umlagerungen, die zu den dargestellten Endprodukten führen und teilweise mit Quervernetzungen einhergehen, z. B. durch Pentosidin (rot) [aus: Löffler (1998)]

Bereits im Jahr 1912 von L. C. Maillard (1878–1936) beobachtete Reaktion von Aminosäuren mit Zuckern. Über eine Serie von Zwischenprodukten (Schiffsche Basen, Amadori-Produkte) können

Zucker mit Aminogruppen reagieren. Im Ergebnis kommt es zur Bildung von stabilen, kovalenten Addukten, die sich in ihrer Funktion und Struktur z. T. signifikant von ihren nativen Vorläufern unterscheiden. Da der Prozess Tage bis Wochen in Anspruch nimmt, sind vor allem langlebige Moleküle (z. B. Kollagen oder andere Matrixproteine) betroffen. Eine Reihe von immer wieder auftretenden und strukturell aufgeklärten Verbindungen entsteht dabei. Bei Proteinen gehören dazu Pentosidin, N<sup>ε</sup>-Carboxymethyl-Lysin, die unter oxidativen Bedingungen aus glykierten Proteinen entstehen. Dabei treten intra- und intermolekulare Crosslinks auf. Weitere reaktive Verbindungen bei der Entstehung von AGEs sind Glyoxal, Methylglyoxal und 3-Deoxyglukose, die Dimere mit modifizierten Lysinen bilden können. Man hat spezifische Rezeptoren für AGEs bzw. glykierte Proteine gefunden (RAGE), die relevante Einflüsse auf zelluläre Funktionen haben. Den AGEs wird große Bedeutung in der Pathogenese zahlreicher chronischer Erkrankungen wie der Atherosklerose, neurodegenerativer Erkrankungen, den Komplikationen der Niereninsuffizienz etc. beigemessen. Diagnostisch spielen vor allem glykiertes Hämoglobin und Albumin eine Rolle.

**Literatur.** Brownlee M (1995) Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. Annu Rev Med 46:223–234

Singh R, Barden A, Mori T et al (2001) Advanced glycation end-products: a review. Diabetologia 44:129–146

Löffler G, Petrides PE (1997) Biochemie und Pathobiochemie, 5. Aufl. Springer, Heidelberg Berlin New York

## A/D-Wandler

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Analog-Digital-Wandler

**Englischer Begriff.** A/D converter

**Definition.** Bauelement, welches analoge Signale (mit fließenden Übergängen) in digitale Signale, also in solche mit nicht kontinuierlich veränderbaren Werten, umwandelt.

Meist in Form von Chips ausgeführt. Verbreiteter Einsatz z. B. im Modem

## AE1

▶ Diego(DI)-Blutgruppensystem

## AES

▶ Atomemissionsspektrometrie

## Afamin

R. DRIESCH

**Englischer Begriff.** afamin

**Definition.** Zur Albumin-Genfamilie gehörendes Plasma-Glykoprotein mit der Funktion eines Vitamin-E-Transportproteins.

Das Glykoprotein (▶ Glykoproteine) Afamin (das humane unglykosilierte Precursor-Protein besteht aus 599 Aminosäuren mit einer rechnerischen Molmasse von 69,069 kDa) ist kürzlich als erstes spezifisches Bindungs- und Transportprotein für ▶ Vitamin E (α-Tocopherol) beschrieben worden. Es wird gemeinsam mit ▶ Albumin, ▶ α<sub>1</sub>-Fetoprotein und ▶ Gc-Globulin (Vitamin D-Bindungsprotein) als viertes Mitglied der Albumin-Genfamilie zugeordnet, deren Gene auf Chromosom 4 lokalisiert sind. Da Afamin vier mögliche Bindungstellen für die N-Glykosylierung aufweist, sind in der Literatur Molmassen zwischen 65 kDa für das unglykosilierte Protein, bis 87 kDa für das glykosilierte Protein angegeben. Afamin ist teilweise (13 %) an Plasmalipoproteine gebunden. Nachgewiesen wurde Afamin in Plasma (59,8 ± 13,3 mg/L), in Follikelflüssigkeit (34,4 ± 12,7 mg/L) und in Cerebrospinalflüssigkeit (0,28 ± 0,16 mg/L). Sein Vorkommen in den beiden letztgenannten Flüssigkeiten lässt auf eine wichtige Rolle im Rahmen der Fertilität und als Schutzprotein vor neurodegene-

rativen Erkrankungen vermuten. Therapeutische und diagnostische Verwendungsmöglichkeiten von Afamin aufgrund seiner Transportfunktion für ▶ **Vitamin E** und seines Vorkommens in den genannten Extrazellulärflüssigkeiten werden zurzeit untersucht.

## Affinität

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** affinity

**Definition.** Bezeichnet diejenige „chemische Triebkraft“, mit der sich die chemischen Elemente und Verbindungen zu neuen Stoffen verbinden.

**i** Bei isotherm-isobarer Reaktionsführung (Temperatur und Druck konstant) ist die Affinität zweier Reaktionspartner zueinander umso größer, je stärker negativ die Reaktionsenthalpie ist (d. h. je mehr Wärme freigesetzt wird) und je stärker positiv die Reaktionsentropie ist (d. h. je mehr Unordnung entsteht).

Im klinisch-chemischen Labor wird der Begriff Affinität am häufigsten im Zusammenhang mit der Bindung von Antigenen an Antikörper unter Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen angewandt. Beispiele finden sich in der Blutgruppenserologie sowie bei allen immunologischen Bestimmungs- und Nachweisverfahren. Eine spezielle Anwendung ist die Ausnutzung der Affinität von (Makro)Molekülen zu ihren Liganden oder zu Antikörpern (die auf der analytischen Säule immobilisiert sind) bei der ▶ **Affinitätschromatographie**.

Bei der Bindung von multivalenten Antigenen mit Antikörpern kommt es zu Mehrfachbindungen, die in die Gesamtbindungskonstante im Produkt eingehen. Die resultierenden Bindungen sind deshalb, trotz schwacher Wechselwirkungskräfte der Einzelbindung, sehr stabil. Wegen Platzmangels und Überlappung der Bindungsstellen (▶ **Epitope**) kann es zu sterischen Behinderungen kommen, die die Affinität der Bindungspartner zueinander (scheinbar) vermindern kann. Man definiert deshalb auch eine scheinbare Affinität bzw. ▶ **Avidität**.

## Affinitätschromatographie

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** affinity chromatography

**Definition.** Variante der ▶ **Adsorptionchromatographie**, die wiederum eine Form der ▶ **Chromatographie** ist.

**i** Dieses Verfahren nutzt die reversiblen Wechselwirkungen zwischen einem, für das jeweilige analytische Problem spezifischen, am Trägermaterial der stationären Phase immobilisierten, Liganden und einem dazu komplementären Analyten aus.

Die chromatographische Trennung erfolgt durch eine (möglichst) vollständige Bindung des Analyten an den Liganden (an die stationäre Phase) und Desorption (Elution) des Analyten mit einer modifizierten mobilen Phase. Dabei sollte die Bindung möglichst spezifisch, aber auch nicht zu stark und keinesfalls irreversibel sein.

**Literatur.** Unger KK (Hrsg) (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

## Affinitätselektrophorese

R. WESTERMEIER

**Englischer Begriff.** affinity electrophoresis

**Definition.** Eine Zonenelektrophorese von Proteingemischen in einer Agarose- oder Polyacrylamidgelschicht, welche spezifische Makromoleküle enthält, die mit bestimmten Proteinen aus der Probe in Wechselwirkung treten. Dabei entstehen unlösliche Komplexe, welche als spezifische Präzipitatbanden angefärbt werden können.

**i** Alle in ▶ **Immunelektrophoresen** verwendeten Techniken können prinzipiell auch in der Affinitätselektrophorese angewendet werden. Dabei werden die Antikörper durch Liganden verschiedener Art ersetzt: z. B. Enzymsubstrate, Enzyminhibitoren, Nukleinsäuren, Koh-

lenhydrate, Lektine. Zuweilen wird die Bezeichnung „Affinitätselektrophorese“ als Oberbegriff, auch über Immunelektrophoresen, verwendet: in diesem Fall werden Antikörper als Liganden verwendet. Die häufigsten Anwendungen von Affinitätselektrophorese sind Analysen von Wechselwirkungen zwischen ▶ **Glykoproteinen** und ▶ **Lektinen**; z. B. die organspezifische Differenzierung zwischen alkalischer Phosphatase aus Leber und Knochen in Humanserum. Knochen-Isoenzyme bleiben an dem im Gel befindlichem Weizenkeim-Agglutinin gebunden und bilden charakteristische Präzipitatbanden, Leber-Isoenzyme wandern ungehindert als normale Bande weiter.

**Literatur.** Takeo K (1987) Affinity electrophoresis. In: Chrambach A, Dunn MJ, Radola BJ (eds) Advances in Electrophoresis. Vol. 1. VCH, Weinheim

## Afpia felis

▶ **Bartonella**

## AFP

▶ **α<sub>1</sub>-Fetoprotein**

## AFS

▶ **Atomfluoreszenzspektrometrie**; ▶ **Fluoreszenzspektrometrie/-spektroskopie**

## Ag

▶ **Silber**

## AG/AK-Reaktion

▶ **Äquivalenzbereich**

## Agar

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** agar (-agar)

**Definition.** Hauptsächlich aus den Agarozysten von Algen des Pazifiks, der Indischen und Japanischen See extrahierter Polysaccharidkomplex

**i** Agar ist in kaltem Wasser wenig, in heißem Wasser langsam unter Bildung einer zähen Flüssigkeit, ab einer Konzentration von 1 % (w/v) unter Bildung eines Gels, löslich. Aufgrund dieser Eigenschaft findet Agar vielfältige Anwendungen in der Lebensmittel-, Kosmetik- und Pharmaindustrie, aber auch als technischer Werkstoff z. B. als Oberflächenschutzkomponente. Agar kann in einen neutralen, gelierenden Anteil, die ▶ **Agarose**, und eine sulfatierte, nichtgelierende Fraktion das Agaropektin, getrennt werden. Agar(ose) wird in der klinischen Chemie als Träger oder Bestandteil von ▶ **Elektrophorese**-Gelen verwendet, in der Mikrobiologie als Nährboden für Mikroorganismen.

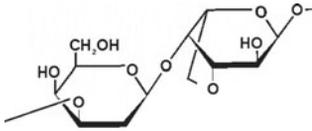
**Literatur.** The MERCK Index (2006) 15. Aufl. MERCK Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, USA

## Agarose

R. WEISKIRCHEN

**Definition.** Gelierfähiges Gemisch aus sauren, linearen Polysacchariden

**i** Die abwechselnden Untereinheiten aus β-1,3-verknüpfter D-Galaktopyranose und α-1,4-verknüpfter 3,6-Anhydro-L-Galaktopyranose sind mit Sulfat-, und in unterschiedlichem Ausmaß mit Methoxy-, Pyruvat-, Carboxy-Gruppen substituiert (▶ **Abb. 1**). Die aus den Zellwand-Schleimstoffen verschiedener Rotalgenarten gewonnene Agarose wird für analytische und präparative Zwecke zur Trennung von Proteinen und Nukleinsäuren in der ▶ **Agarosegelelektrophorese**, der Immun-▶ **Elektrophorese**, der Immundiffusion, der ▶ **isoelektrischen Fokussierung** und der Gelchromatographie eingesetzt.



Agarose. Abb. 1. Strukturformel

**Literatur.** Shimura K, Kasai K (1987) Affinophoresis in two-dimensional agarose gel electrophoresis: specific separation of biomolecules by a moving affinity ligand. *Anal Biochem* 116:200–206  
 Ogden RC, Adams DA (1987) Electrophoresis in agarose and acrylamide gels. *Meth Enzymol* 152:61–87

## Agarosegelelektrophorese

R. WESTERMEIER

**Englischer Begriff.** agarose gel electrophoresis; agarose-electrophoresis

**Definition.** Verfahren zur Auftrennung von geladenen Substanzen, z. B. Proteinen oder Nukleinsäuren, im elektrischen Feld. Dabei verwendet man Agarosegel als stabilisierendes Medium. Wegen der unterschiedlichen Ladungen und /oder Molekülgrößen ergeben sich unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeiten der Probenbestandteile; es bilden sich Zonen der Einzelsubstanzen aus.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Das Polysaccharid **Agarose** wird aus roten Meerestalg gewonnen, wobei geladene Agarosekettenanteile so weit wie möglich entfernt werden. Mit abnehmendem Anteil an Sulfat- und Carboxylgruppen steigt die Trennqualität. Die Porengrößen der Gele werden durch den prozentualen Anteil an Agarose in der Gießlösung definiert. Die entsprechende Menge an Agarosepulver (je nachdem 0,5–1 %) wird mit dem – meist basischen – Elektrophorese-puffer aufgekocht und vermischt. Das heiße Sol wird in eine Glaskassette pipettiert oder auf einer Glasplatte ausgegossen. Beim Abkühlen entsteht eine Gelschicht mit guter mechanischer Stabilität.

Normalerweise wird ein basischer Puffer um pH 8 verwendet, die Moleküle sind dann negativ geladen und wandern zur Anode. Proteine deren **isoelektrische Punkte** höher sind als der pH-Wert des Puffers, wandern in Richtung Kathode. Zur Beobachtung der **Elektrophorese** werden geladene Farbmarker zur Probe hinzugegemischt: Bromphenolblau für Proteine, Xylylencyanol für Nukleinsäuren.

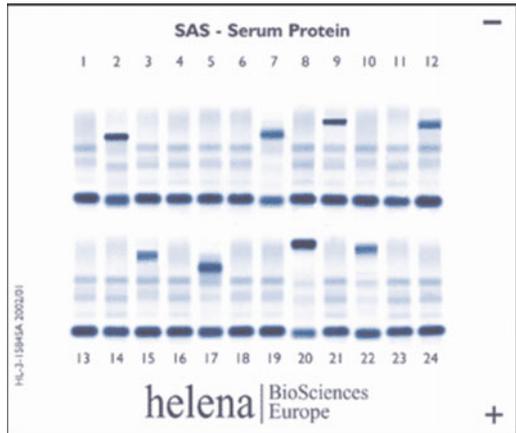
Agarosegele läuen auf Proteine fast keine, auf Nukleinsäurefragmente aber hohe Siebwirkung aus. Bei der elektrophoretischen Wanderung von Proteinen ist die Mobilität daher abhängig vom Ladungszustand, bei der Trennung von Nukleinsäuren von der Molekülgröße.

Im Allgemeinen werden Agarosegele in Horizontalapparaturen verwendet. Fertige Agarosegele für Proteine sind meist auf eine Trägerfolie aufpolymerisiert und lassen sich auf einfache Weise in die Trennkammer einlegen (Abb. 1). Die Proteinproben werden entweder über Lochmasken appliziert, oder man erzeugt beim Gießen der Gele Probenschlitze mit Hilfe eines „Kammes“. Nukleinsäuren werden über Probenschlitze aufgetragen.

Die Trennzeiten für Proteine sind aufgrund der nichtrestriktiven Wanderung relativ kurz, meist weniger als eine Stunde. Bei Nukle-

insäuren hingegen ergeben sich häufig Trennzeiten von mehreren Stunden. Weil Agarosegele stets noch Reste von geladenen Sulfat- und Carboxylgruppen enthalten, werden Agarosegele für Nukleinsäurentrennungen mit einer Pufferschicht bedeckt (Abb. 1). Dies verhindert das partielle Austrocknen des Gels wegen **Elektroendosmose**. Der Nachweis von Proteinzonen erfolgt über Amidoschwarz-, Coomassieblau- oder Silberfärbung. Für Lipoproteine gibt es spezielle Farbstoffe wie Sudanschwarz. Nukleinsäuren werden mit Ethidiumbromid oder SYBRGreen nachgewiesen. Die gefärbten Proteinzonen werden mit einem **Densitometer** optisch vermessen. Damit kann man die Zonen quantifizieren und Rückschlüsse auf bestimmte Erkrankungen ziehen.

**Einsatzgebiet.** **Serumproteinelektrophorese** (Abb. 2)



Agarosegelelektrophorese. Abb. 2. Serumproteinelektrophorese in Agarosegel (von Helena Laboratories, Beaumont, Texas, USA)

Mit der differentiellen Elektrophorese von Liquor und Serumproteinen werden oligoklonale IgGs detektiert (**Liquor-Agarosegelelektrophorese**).

Mit der Hämoglobinelektrophorese werden abnorme Hämoglobinvarianten detektiert.

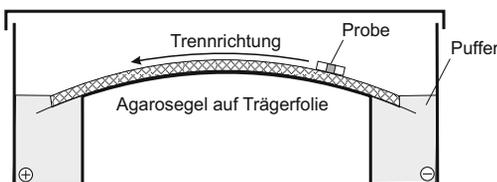
Bei der Urinproteinelektrophorese werden aufgrund der Proteinmuster **Proteinurien** in tubuläre, glomeruläre und gemischte klassifiziert (Abb. 3).

Die Isoenzyme der **Kreatinkinase**, **Laktatdehydrogenase** und der alkalischen Phosphatase (**Phosphatase, alkalische**) aus Serum werden in Agarosegelen aufgetrennt und mit spezifischen aktiven Färbungen detektiert.

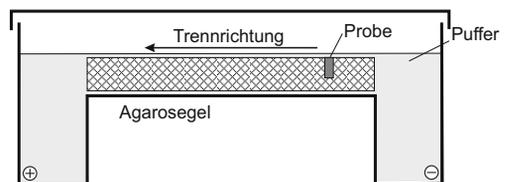
Die Nukleinsäurelektrophorese wird weniger im Routinelabor, aber vermehrt in Zentrallaboratorien von Kliniken zur DNA Fragmentanalyse, z. B. zur Typisierung von Mikroorganismen, Genetik, Forensik, durchgeführt.

**Untersuchungsmaterial.** Seren, konzentrierte Liquore und konzentrierte Sammelurine.

### Agarosegelelektrophorese von Proteinen

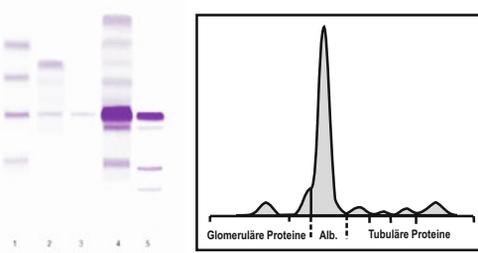


### Agarosegelelektrophorese von Nukleinsäuren



Agarosegelelektrophorese. Abb. 1. Schematische Darstellung von Elektrophoresekammern für Agarosegelelektrophoresen von Proteinen und Nukleinsäuren

## HYDRAGEL 5 PROTEINURIE



**Agarosegelelektrophorese.** Abb. 3. Beispiel einer Proteinurieanalyse: Elektropherogramm und Densitogramm einer Trennspur (von SEBIA, Issy-les-Moulineaux, Frankreich)

Für Agarosegelelektrophoresen von Nucleinsäuren werden mit PCR\* amplifizierte DNA-Fragmente appliziert.

**Instrumentierung.**

Proteinelektrophorese:

- Elektrophoresekammer
- Stromversorger
- Färbeschalen
- Densitometer

Nucleinsäurelektrophorese:

- Elektrophoresekammer
- Stromversorger
- Färbeschalen
- UV Leuchttisch
- Polaroid, Digitalkamera, oder Videoimager

**Spezifität.** Die mit allgemeinen Proteinfärbetechniken detektierten Banden werden durch ihre Position im typischen Elektrophoresemuster im ▶ **Elektropherogramm** und ▶ **Densitogramm** identifiziert. Dies basiert auf Erfahrungswerten. Höhere Spezifität erreicht man durch immunologische Nachweise oder Enzymnachweise mit Substratlösungen im Gel.

**Sensitivität.** Im Agarosegel liegt die Empfindlichkeit der ▶ **Amidoschwarz-Färbung** bei ~1 µg, der ▶ **Coomassie-Färbung** bei ~100 ng und der ▶ **Silberfärbung** bei ~1 ng pro Bande. Mit Ethidiumbromid kann man ~5 ng DNA nachweisen, SYBRGreen hat etwa die zehnfache Empfindlichkeit.

**Fehlermöglichkeit.** Bei der Selbstherstellung von Agarosegelen bestehen viele Fehlerquellen wie z. B. falsches Einwiegen von Agarosepulver, Verwenden von Agarose mit falscher Elektroendosmose oder zu hohem Wasseranteil, zu kurzes Aufkochen, mechanische Belastung der Agarosemoleküle durch Mischer, ungleichmäßige Gelschicht, falsche Pufferzusammensetzung. Die Elektrophoreseergebnisse können dadurch erheblich in ihrer Qualität eingeschränkt bzw. sogar völlig unbrauchbar sein.

Dies kann weitestgehend durch Verwendung von kommerziellen Systemen aus Fertiggele und Pufferlösungen vermieden werden.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Fertiggele, Färbekits und automatisierte Elektrophoresensysteme für die klinisch-chemischen Anwendungen erleichtern den Aufwand bei der Durchführung von Elektrophoresen erheblich. Auch die Densitometer-Steuerungs- und Auswertungsprogramme führen zu einer höheren Qualität und Arbeitsentlastung bei der Gelauswertung.

**Literatur.** Le Carrer D (1994) Elektrophorese & Immunfixation von Proteinen. Die Interpretation von Versuchsergebnissen mit zahlreichen Trennbeispielen. SA Sebia, Paris  
Martin R (1996) Elektrophorese von Nucleinsäuren. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

**AGE-Proteine**

- ▶ Advanced glycation end products

**Agglutination**

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** agglutination

**Definition.** Verklebung (lat. agglutinare: ankleben) oder Zusammenballung von antigenträgenden Teilchen (Erythrozyten, Bakterien, Polystyrolpartikel) durch entsprechende ▶ **Agglutinine**

**i** Führt die Reaktion zwischen antigenträgenden Zellen und Antikörpern (Agglutininen) in physiologischer Kochsalzlösung ohne weitere Hilfsmittel zu einer makroskopisch sichtbaren Agglutination, spricht man von kompletter Agglutination. Müssen dagegen zusätzliche Reaktionsbedingungen angewandt werden, um die Agglutination sichtbar zu machen, spricht man von einer inkompletten Agglutination.

In der Serodiagnostik ist die makroskopisch sichtbare Agglutination ein Kriterium zur Bestimmung von Blutgruppenantigenen.

In der Immunologie werden Agglutinations-Reaktionen in sog. Mikropartikel-verstärkten Immunoassays (z. B. Latexpartikel-verstärkter ▶ **Immunoassay**) zum Nachweis von Proteinen eingesetzt. Die aus der Verklebung der Mikropartikel resultierende Trübung der Reaktionslösung ist der Antikörperkonzentration proportional. Diese kann so durch nephelometrische oder turbidimetrische Messverfahren quantifiziert werden.

**Literatur.** Müller F (1992) Reaktionen zum Nachweis von Antikörpern und Antigenen. In: Burkhardt F (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart New York, S 563–568

Berzofsky JA, Epstein SL, Berkower IJ (1989) Antigen-antibody interactions and monoclonal antibodies. In: Paul WA (ed) Fundamental Immunology. 2nd edn. Raven Press, New York

**Agglutinationstest**

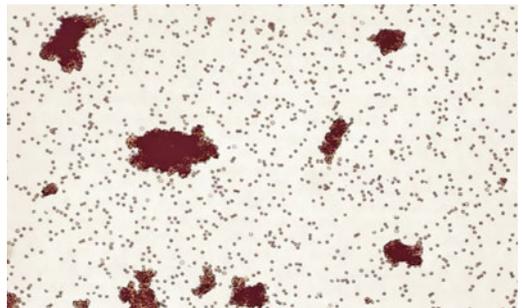
K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** Direkter Antihumanglobulintest; DC; DAHG; indirekter Antihumanglobulintest; IDC; IHAG

**Englischer Begriff.** Agglutination test; direct agglutination test (DAT); indirect agglutination test (IAT)

**Definition.** Der Agglutinationstest im Kontext immunhämatologischer Untersuchungen beschreibt Reaktionen zwischen dem Antigen auf den Erythrozyten und einem korrespondierenden Antikörper, der zu einer sichtbaren Agglutination führt (Hämagglutination).

**i** Das Ergebnis eines positiven Agglutinationstests zeigt ▶ **Abb. 1**.



**Agglutinationstest.** Abb. 1. Mischfeldagglutination von agglutinierten und nichtagglutinierten Erythrozyten

Man sieht eine schwache Agglutinationsreaktion mit agglutinierten ▶ **Erythrozyten** und frei suspendierten Erythrozyten (▶ **Mischfeldagglutination**). Die Anwendung des Agglutinationstests gehört zum Standardverfahren in der immunhämatologischen Diagnostik. Nach dem serologischen Verhalten werden komplette (▶ **komplette Antikörper**) von ▶ **inkompletten Antikörpern** unterschieden. Ganz allgemein führen komplette Antikörper zu sichtbaren Agglutinationen.

nen der Erythrozyten im physiologischen Kochsalzmilieu, ohne das zusätzliche Hilfsmittel benötigt werden. Als inkomplett werden Antikörper bezeichnet, wenn ihre Bindung an Erythrozyten primär keine sichtbare Agglutination bewirkt und zusätzliche Reaktionsbedingungen erforderlich sind. Diese zusätzlichen Reaktionsbedingungen sind vielfältig und dienen dem Zweck, optimale Agglutinationsreaktionen zu erzielen (z. B. durch Herstellung von Suspensionen der Erythrozyten in Supplement wie ▶ LISS, Albumin, Humanserum, Dextran u. a. oder mittels Vorbehandlung von Erythrozyten mit Proteinase (Papain, Ficin, Bromelin u. a.)). Eine bedeutende zusätzliche Reaktionsbedingung ist der Zusatz eines sekundären Antikörpers (▶ **Antiglobulinserum**), der dann zu einer sichtbaren Agglutinationsreaktion führt (Antihumanglobulintest; ▶ **Coombs-Test**).

**Literatur.** Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik. 3. Auflage, Springer Berlin Heidelberg New York  
Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin, 5. Auflage, Gustav Fischer, Stuttgart

## Agglutinine

T. ARNDT

**Synonym(e).** Phytohämagglutinine

**Englischer Begriff.** agglutinins

**Definition.** Antikörper, die mit bestimmten Strukturen (z. B. Oberflächenantigenen, Membranrezeptoren) korpuskuläre Antigene (Bakterien, Viren, Zellen) reagieren und eine ▶ **Agglutination** hervorrufen.

**i** Den Agglutininen ähneln in Wirkung und Proteinaufbau die aus Tieren und Pflanzen gewonnenen Hämagglutinine und Phyttagglutinine, die man unter dem Oberbegriff ▶ **Lektine** (Phytohämagglutinine) zusammenfasst.

**Literatur.** Berzofsky JA, Epstein SL, Berkower IJ (1989) Antigen-antibody interactions and monoclonal antibodies. In: Paul WA (ed) Fundamental Immunology. 2nd edn. Raven Press, New York

## Aggrecan

H.-D. HAUBECK

**Synonym(e).** Proteoglykan des Knorpels, großes aggregierendes

**Englischer Begriff.** aggrecan; large aggregating proteoglycan of cartilage (PG-LA)

**Definition.** Aggrecan ist das große Chondroitinsulfat-/Keratansulfat-Proteoglykan des Knorpels, das mit Hyaluronan umfangreiche Aggregate bildet.

**i** Aggrecan gibt einer Familie von großen modular aufgebauten Chondroitinsulfat-Proteoglykanen den Namen, zu der neben Aggrecan auch Versican, Neurocan und Brevican gehören. Aggrecan wird überwiegend im Knorpel exprimiert, Versican in zahlreichen Geweben (u. a. in der Wand von Blutgefäßen) und Neurocan sowie Brevican fast ausschließlich im Zentralnervensystem. Die Mitglieder der Aggrecan-Familie besitzen eine ähnliche Grundstruktur mit einer N-terminalen globulären Domäne (G1-Domäne), einer C-terminalen globulären Domäne (G3-Domäne) und einer zwischen der G1- und G3-Domäne gelegenen stabförmigen Domäne, die zahlreiche ▶ **Chondroitinsulfat** (CS)- ▶ **Glykosaminoglykanketten** (CS-Domäne) trägt. Das Coreprotein des Aggrecans besitzt eine Molmasse von etwa 250 kDa und unterscheidet sich strukturell von den anderen Proteoglykanen durch drei zusätzliche Domänen, die zwischen der G1- und CS-Domäne liegen. Neben der N-terminalen interglobulären Domäne (IGD) sind dies eine zweite globuläre Domäne (G2) und die C-terminale ▶ **Keratansulfat** (KS)-reiche Domäne, die bis zu 60 KS-Ketten tragen kann. Die G1-Domäne ist für die Bindung des Aggrecans an Hyaluronan verantwortlich. Diese Bindung wird durch das mit der G1-Domäne homologe Linkprotein stabilisiert. Damit wird die Ausbildung großer Hyaluronan-Aggrecan-Komplexe ermöglicht, die für die biomechani-

schon Eigenschaften des Knorpels verantwortlich sind. In der IGD liegen die Hauptangriffspunkte für die proteolytischen Enzyme aus der Familie der ▶ **Matrix-Metalloproteinasen** (MMPs) und vor allem der ▶ **Disintegrin-Metalloproteasen** (ADAMTS bzw. ▶ **Aggrecanasen**). Die CS-reiche Domäne, in der bis zu 100 CS-Ketten (je ca. 20 kDa) kovalent an das Coreprotein gebunden sind, prägt u. a. durch die hohe Wasserbindungsfähigkeit der CS-Ketten entscheidend die biochemischen und funktionellen Eigenschaften des Aggrecans.

Aggrecan und Kollagen-Typ II bilden die wichtigsten Bestandteile des Knorpels und machen zusammen etwa 90 % des Trockengewichts des Knorpels aus. Während das Kollagenetzwerk für die Zugfestigkeit des Knorpels notwendig ist, sind die in dieses Netzwerk eingelagerten Aggrecan-Hyaluronan-Komplexe über ihre extreme Wasserbindungsfähigkeit für die Druckfestigkeit und Elastizität des Knorpels verantwortlich.

Im Rahmen von entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen wird Aggrecan durch die Matrix-Metalloproteinasen, vor allem aber durch die Aggrecanasen abgebaut. Die entstehenden Aggrecan-Fragmente werden in die Synovialflüssigkeit und z. T. auch ins Serum freigesetzt. Dementsprechend eignen sich Fragmente des Aggrecans als Marker für das Ausmaß der Knorpelschädigung bzw. der Gelenkdestruktion bei diesen Erkrankungen. Wichtig ist hierbei die Differenzierung gegenüber Fragmenten, die im Rahmen des normalen Turnover aus dem Knorpel entstehen, d. h. nicht aus den betroffenen Gelenken stammen, sondern z. B. aus Trachealknorpel, Rippenknorpel und dem Knorpel der Zwischenwirbelscheiben. Dementsprechend ist Chondroitinsulfat (CS) mit Ausnahme des CS846-Epitops der CS-Ketten angesichts seiner weiten Verbreitung (nicht nur im Knorpel; s. o.) hierfür weniger geeignet. Der Knorpelabbau bei Osteoarthritis führt zu einer verstärkten Aggrecansynthese und insbesondere zu einer gesteigerten Expression des CS846-Epitops im Gelenkknorpel sowie zu erhöhten Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit und z. T. auch im Serum. Für die Messung der Konzentration des CS846-Epitops ist ein kommerzieller ▶ **Immunoassay** verfügbar. Keratansulfat kommt fast ausschließlich im Knorpel vor und ist insbesondere beim Einsatz von Antikörpern gegen gelenkspezifische Keratansulfat-Epitope als Marker der Knorpelschädigung geeignet. In der Synovialflüssigkeit betroffener Gelenke und im Serum wurden dementsprechend erhöhte Konzentrationen von Keratansulfat nachgewiesen. Vielsprechend sind außerdem neue Immunoassays mit Antikörpern gegen spezifische Neopeptide, die durch die Spaltung des Aggrecan-Coreproteins durch die Aggrecanasen entstehen. Diese Immunoassays sind momentan noch nicht kommerziell verfügbar.

**Literatur.** Kiani C, Chen L, Wu Yj et al (2002) Structure and function of aggrecan. Cell Res 12:19–32

Lark MW, Bayne EK, Flanagan J et al (1997) Aggrecan degradation in human cartilage. Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthrotic, and rheumatoid joints. J Clin Invest 100:93–106

Fischer DC, Kolbe-Busch S, Stöcker G et al (1994) Development of enzyme immuno assays for keratan sulphate- and core-protein epitopes of the large aggregating proteoglycan from human articular cartilage. Eur J Clin Clin Biochem 32:285–291

## Aggrecanase

H.-D. HAUBECK

**Synonym(e).** ADAMTS-4

**Englischer Begriff.** aggrecanase-1; aggrecanase-2

**Definition.** Aggrecanasen sind Metalloproteasen der ADAMTS-Familie, die das Coreprotein des großen aggregierenden Proteoglykans des Knorpels (▶ **Aggrecan**) spalten.

**i** Aggrecanasen sind Metalloproteasen der ADAMTS („a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif“) Familie mit aktuell 19 Mitgliedern, die mit der Familie der ADAMs (▶ **Disintegrin-Metalloproteasen**) verwandt ist. ADAMTS besitzen jedoch eine zusätzliche Thrombospondin-ähnliche Domäne, keine EGF-ähnliche und keine zytoplasmatische Domäne und sind daher in der Regel nicht Zellmembran-gebunden.

Als wichtigste Aggrecanasen, die das Coreprotein des großen aggregierenden Proteoglykans des Knorpels (Aggrecan) spalten, wurden ADAMTS-4 (Aggrecanase-1) und ADAMTS-5 (Aggrecanase-2) identifiziert, geringere Aggrecanase-Aktivität besitzen ADAMTS-1 und ADAMTS-9. Aggrecanasen spielen neben den ► **Matrix-Metalloproteasen** (MMPs) eine entscheidende Rolle bei der Zerstörung des Gelenkknorpels bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen. Aggrecan und ► **Kollagen Typ II** bilden die wichtigsten Bestandteile des Knorpels und machen zusammen etwa 90 % des Trockengewichts des Knorpels aus. Während das Kollagenetzwerk für die Zugfestigkeit des Knorpels notwendig ist, sind die in dieses Netzwerk eingelagerten Aggrecan-Hyaluronan-Komplexe über ihre extreme Wasserbindungsfähigkeit für die Druckfestigkeit und Elastizität des Knorpels verantwortlich. Im Rahmen von entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen wird durch die Aggrecanasen zunächst Aggrecan abgebaut, das durch seine zahlreichen Chondroitinsulfat- und Keratansulfat-Ketten (wahrscheinlich durch räumliche bzw. sterische Inhibition) Kollagen Typ II vor dem Angriff der MMPs schützt. Dementsprechend lässt sich in experimentellen Modellen die Knorpeldegradation durch spezifische Inhibitoren der ADAMTS hemmen. Dieser neue therapeutische Ansatz für die Osteoarthritis und wahrscheinlich auch für entzündliche Gelenkerkrankungen wird momentan untersucht.

Neopeptide des Aggrecan-Coreproteins, die an den spezifischen Aggrecanase-Schnittstellen erzeugt werden, lassen sich mit spezifischen Antikörpern nachweisen und eignen sich damit grundsätzlich als neue spezifische Marker der Knorpelschädigung bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen.

ADAMTS-1 und ADAMTS-4 sind an der Degradation von zwei weiteren Mitgliedern der Aggrecan-Genfamilie, d. h. Versican in den Blutgefäßen und Brevican im Zentralnervensystem, beteiligt.

**Literatur.** Malfait AM, Lui RQ, Ijiri K et al (2002) Inhibition of ADAM-TS4 and ADAM-TS5 prevents aggrecan degradation in osteoarthritic cartilage. *J Biol Chem* 277:2201–2208  
Lark MW, Bayne EK, Flanagan J et al (1997) Aggrecan degradation in human cartilage. Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthrotic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest* 100:93–106

## AGNA

► Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei

### Aggrin

H.-D. HAUBECK

**Englischer Begriff.** agrin

**Definition.** Agrin, ein Basalmembran-assoziiertes Heparansulfat-Proteoglykan, spielt eine wichtige Rolle bei der Organisation und Funktion der neuromuskulären Endplatte und ist an der Pathogenese der Muskeldystrophien beteiligt.

ⓘ Agrin ist ein ► **Heparansulfat-Proteoglykan**, das eine entscheidende Rolle für die Ausbildung der neuromuskulären Endplatte spielt. Die von Neuronen und Muskelzellen gebildeten unterschiedlichen Splice-Formen des Agrins besitzen verschiedene Funktionen. Muskelspezifische Agrin-Isoformen führen nicht zur AChR-Aggregation, sondern tragen zur Differenzierung der Nervenendigung bei, während das neuronale Agrin eine Aggregation (clustering) der Acetylcholinrezeptoren (AChR) in der Muskelzellmembran bewirkt, an der eine Muskelzell-spezifische Kinase (MUSK) beteiligt ist. Dabei wird MUSK zusammen mit den AChR, Rapsyn, dem Dystrophin-assoziierten Glykoprotein-Komplex und weiteren Komponenten zu einem großen multimolekularen Komplex zusammengefügt. Agrin verankert diesen makromolekularen Komplex über die Interaktion mit Laminin 2 fest in der Basalmembran der Synapsen. Agrin bindet andererseits hochaffin  $\alpha$ -Dystroglykan und damit über den Dystrophin-assoziierten Proteinkomplex an das Zytoskelett. Die verschiedenen Formen der angeborenen Muskeldystrophie werden durch Mutationen im Dystrophin-Gen oder in Genen der anderen Komponenten dieses makromolekularen Komplexes verursacht, z. B.

im Laminin-2-Gen, das die wichtigste im Muskel exprimierte Laminin-Isoform kodiert.

Bei der Myasthenia gravis, einer Autoimmunerkrankung, führen Antikörper gegen die neuromuskuläre Endplatte zu deren Schädigung, einer Verminderung der Zahl der AChR und einer Beeinträchtigung ihrer Funktion und letztlich zur Muskelschwäche. Bei ca. 80 % der Patienten sind die Autoantikörper gegen die AChR gerichtet, bei einem Teil der verbleibenden Patienten gegen MUSK und bei den restlichen Patienten möglicherweise gegen Agrin.

Neben der Bedeutung von Agrin für die Bildung der neuromuskulären Endplatte spielt Agrin eine wichtige Rolle in weiteren Basalmembranen und wird u. a. auch in der Basalmembran von Blutgefäßen, der Niere und der Lunge exprimiert. In der glomerulären Basalmembran ist Agrin an der Kontrolle der großen- und ladungsabhängigen Filtrationsfunktion beteiligt. Die Schädigung von Agrin bei Nierenerkrankungen führt zur Proteinurie (► **Proteine im Urin**). Ob der Nachweis von Agrin-Fragmenten im Urin für die Differenzialdiagnostik von Nierenerkrankungen Bedeutung besitzt, ist noch nicht geklärt.

**Literatur.** Moll J, Barzaghi P, Lin S, Bezakova G, Lochmuller H, Engvall E, Muller U, Ruegg MA (2001) An agrin minigene rescues dystrophic symptoms in a mouse model for congenital muscular dystrophy. *Nature* 413:302–307

Raats CJ, Bakker MA, Hoch W, Tamboer WP, Groffen AJ, van den Heuvel LP, Berden JH, van den Born J (1998) Differential expression of agrin in renal basement membranes as revealed by domain-specific antibodies. *J Biol Chem* 273:17832–17838

## AGS-Screening

► 17-Hydroxyprogesteron-Bestimmung aus Trockenblut

## AH 10 und AH 50

► Komplementsystem, Globaltests

## AHG-Test

► Coombs-Test

## Ahonen-Antigen

► Gerbich-Blutgruppensystem

## A(2)HS

►  $\alpha_2$ -HS-Glykoprotein

## AHSG

►  $\alpha_2$ -HS-Glykoprotein

## AIDS-Virus

► HIV-1 und-2

## AIHA

► Autoimmunhämolytische Anämie

## AIRE

► Autoimmun-Regulator

## AK

► Antikörper

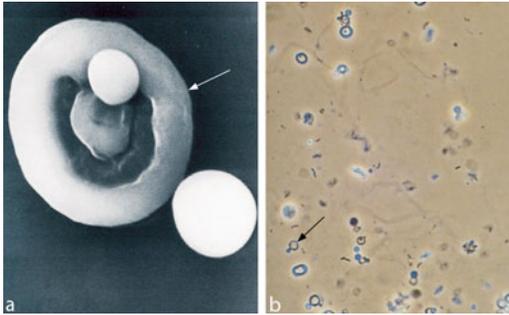
## Akanthozyten im Urin

W.G. GUDER

**Synonym(e).** Dysmorphe Erythrozyten

**Englischer Begriff.** acanthocytes

**Definition.** Bezeichnung für eine Erythrozytenform mit zapfenförmigen Ausstülpungen (► Abb. 1), die für renale Hämaturie typischste Form des ► **dysmorphen Erythrozyten im Urin**.



**Akanthozyten.** Abb. 1. Akanthozyten im Harnsediment (Pfeile) a) rasterelektronenmikroskopisch, b) Phasenkontrastmikroskopie (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. W. Hofmann, München)

**Funktion und Pathophysiologie.** Akanthozyten (griech. akantha: Dorn; kythos: Höhlung, Zelle) entstehen bei der tubulären Passage von ► **Erythrozyten** durch die Niere. Durch Auflagerung von Tamm-Horsfall-Protein in den dicken aufsteigenden Schenkeln der Henle-Schleife werden die Ladung und damit die Form der Erythrozytenmembran in Abhängigkeit von der Osmolalität verändert. So bilden sich bei der Passage durch das Sammelrohr während der Konzentrierung des Urins die typischen Formen mit einzelnen oder mehrfachen Ausstülpungen aus. Gegen die Vorstellung, dass diese Form der Dysmorphie während der Passage von Erythrozyten durch die Glomeruli entsteht, spricht die Beobachtung, dass die Dysmorphie bei der Anwendung von Schleifendiuretika verschwindet.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Spontanurin am Vormittag, der als Mittelstrahlurin gewonnen wird.

**Probenstabilität.** Akanthozyten sind entgegen allgemeiner Lehrmeinung bei hypertonen Urinen über 24 h bei Raumtemperatur und gekühlt, aber nicht eingefroren, stabil.

**Präanalytik.** 10 mL Mittelstrahlurin werden bei 400 g für 5 min zentrifugiert, 95 % des Überstandes dekantiert und der Rest nach Aufschütteln zur Untersuchung verwendet.

**Analytik.** Akanthozyten werden im ► **Harnsediment** mit Phasenkontrastmikroskopie bei 400-facher Vergrößerung gesucht und in % von 100 Erythrozyten (10–20 Gesichtsfelder) quantifiziert. Die Analyse von dysmorphen Erythrozyten mit durchflusszytometrischen (z. B. UF 100 der Fa. Sysmex) und mechanisierter digitaler Bilderfassung (z. B. iQ200 der Fa. Iris) sind noch nicht ausreichend erprobt, um eine zuverlässige Aussage zu erlauben.

**Konventionelle Einheit.** Die Zahl der im Harnsediment gefundenen Akanthozyten wird halbquantitativ oder in % der Erythrozyten angegeben.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Auch bei Normaler Erythrozyturie werden bis zu 50 % dysmorphe Erythrozyten gefunden. Bei vermehrter Zahl von Erythrozyten spricht ein Anteil von > 10 % Akanthozyten für eine renale Ursache der Hämaturie.

**Indikation.** Abklärung der Ursache einer teststreifenpositiven Hämaturie, falls diese nicht durch andere Symptome oder Verfahren klärbar ist.

**Interpretation.** Ein Anteil über 10 % Akanthozyten spricht bei erhöhter Erythrozytenzahl im Urin für eine renale Ursache der Hämaturie.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die diagnostische Wertigkeit wird von den Autoren verschiedener Studien unterschiedlich beurteilt. Während erfahrene nephrologische Anwender den Wert hoch schätzen (diagnostische Spezifität 99 %, ► **Spezifität, diagnostische**; diagnostische Sensitivität 43 %, ► **Sensitivität, diagnostische**), wird in urologischen Kreisen wegen des Überwiegens postrenaler Ursachen der Hämaturie

von einer niedrigen Wertigkeit gesprochen. Dies mag mit der für die Diagnostik notwendigen Erfahrung und dem hohen Zeitaufwand für die mikroskopische Quantifizierung zusammenhängen, die mit einer hohen Streuung belastet ist.

**Literatur.** Schütz E, Schaefer RM, Heidbreder E et al (1985) Effect of diuresis on urinary erythrocyte morphology in glomerulonephritis. *Klin Wchsch* 63:575–577

Köhler H, Wandel E, Brunck B (1991) Acanthocyturia – a characteristic marker of glomerular bleeding. *Kidney Int* 40:115–120

## AKBR

► **Ketonkörper-Ratio, arterielle**

## Akkreditierung

A. STEINHORST, U. ZIMMERMANN

**Englischer Begriff.** accreditation (of conformity assessment bodies)

**Definition.** Bestätigung durch eine dritte Stelle, dass eine Konformitätsbewertungsstelle festgelegte Anforderungen erfüllt und kompetent ist, bestimmte ► **Konformitätsbewertungsaufgaben** durchzuführen.

Die formale Anerkennung der Kompetenz der ► **Konformitätsbewertungsstelle** wird durch eine Akkreditierungsstelle erteilt. Ein Beispiel ist die Akkreditierung von Laboratorien nach der DIN EN ISO/IEC 17025 oder DIN EN ISO 15189. Dabei steht die Anerkennung der technischen (fachlichen) Kompetenz im Mittelpunkt bezogen auf bestimmte Untersuchungen oder Untersuchungsarten.

**Literatur.** DIN EN ISO/IEC 17000:2005 „Konformitätsbewertung – Begriffe und allgemeine Grundlagen“

## Akkreditierungsstelle

A. STEINHORST, U. ZIMMERMANN

**Englischer Begriff.** accreditation body

**Definition.** Bevollmächtigte Stelle, die ► **Akkreditierungen** durchführt.

Akkreditierungsstellen bewerten die Kompetenz von ► **Konformitätsbewertungsstellen**. Sie können den Handel erleichtern durch Förderung der globalen Anerkennung akkreditierter Konformitätsbewertungsstellen auf der Basis gegenseitiger Anerkennungsvereinbarungen zwischen den Akkreditierungsstellen. Die Anforderungen an Akkreditierungsstellen sind in der DIN EN ISO/IEC 17011 „Allgemeine Anforderungen an Stellen, die begutachten und akkreditieren“ festgelegt. Akkreditierungsstellen, die die gegenseitige Anerkennungsvereinbarung (Mutual Recognition Arrangement) mit ILAC (International Laboratory Accreditation Cooperation) unterzeichnet haben, erfüllen nachweislich die Anforderungen der DIN EN ISO/IEC 17011.

**Literatur.** DIN EN ISO/IEC 17000:2005 „Konformitätsbewertung – Begriffe und allgemeine Grundlagen“  
DIN EN ISO/IEC 17011:2005 „Allgemeine Anforderungen an Akkreditierungsstellen, die Konformitätsbewertungsstellen akkreditieren“

## Aktionen

O. COLHOUN

**Englischer Begriff.** actions

**Definition.** Logische Operationen aufgrund manuell/online eingegabener oder berechneter Werte in der Labor-EDV.

In der ► **Labor-EDV** können aufgrund der Eingabe eines Messwerts bestimmte Kommentare erzeugt, zusätzliche Verfahren generiert bzw. gelöscht oder auch aufgrund der vorhandenen Ergebnisse Werte berechnet werden. Beispiele: ► **Berechnung** der Kreatinin-Clearance nach Erfassung der Werte für Körpergröße, Gewicht, Urinsammelmenge und -dauer sowie Kreatininkonzentration in Serum

und Urin; Abrechnung des Höchstwerts für eine GOÄ-Ziffer, obwohl der Auftrag eine höhere Anzahl durchgeführter Analysen enthält.

**Aktionsgrenze**

► Kontrollgrenze

**Aktivator**

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Aktivatorprotein

**Englischer Begriff.** enhancer protein; activator

**Definition.** Allgemeine Bezeichnung für eine Verbindung, die biologische Prozesse (z. B. Enzymreaktion, Transportprozess, Proteinbiosynthese) beschleunigt.

**i** Aktivatoren spielen eine wichtige Rolle bei der Genregulation. Als Gegenspieler der ► **Repressoren** können sie an besondere DNA-Region binden (Aktivatorsequenzen) und die ► **Transkription** eines benachbarten ► **Gen**s ermöglichen bzw. verstärken.

**Aktivatorprotein**

► Aktivator

**Aktivität eines Enzyms**

► Enzymaktivität

**Aktivität, molale**

► Elektrolyte

**Aktivitätskoeffizient**

► Elektrolyte

**Aktuelles Bicarbonat**

► Bicarbonat, aktuelles im Plasma

**Akute-Phase-Antwort**

► Akute-Phase-Reaktion

**Akute-Phase-Proteine**

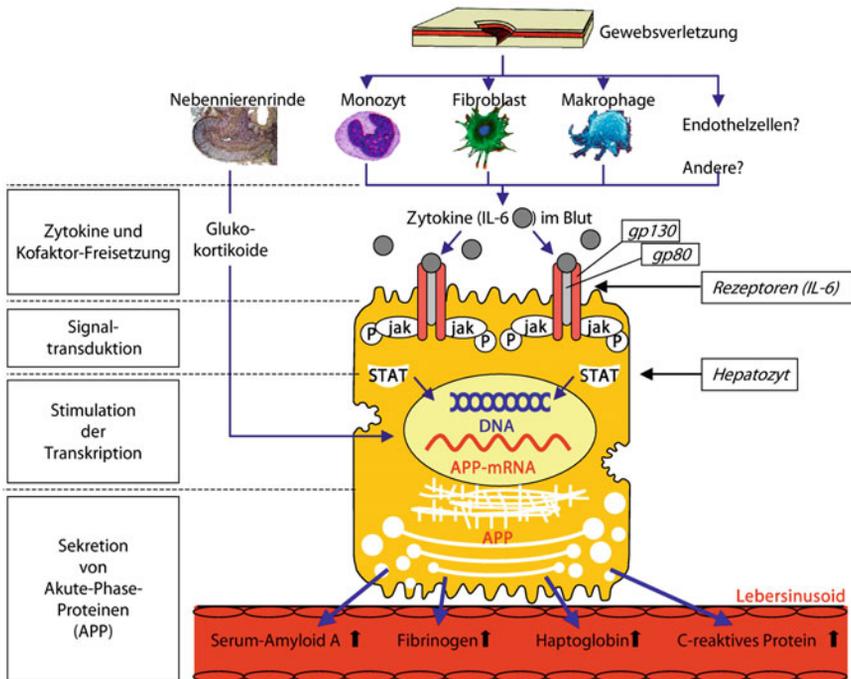
A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Akute-Phase-Reaktanten; APP

**Englischer Begriff.** acute-phase proteins; acute-phase reactants

**Definition.** APP sind eine Gruppe von in der Leber (Hepatozyten) synthetisierten Plasmaproteinen, deren Konzentrationen um mindestens 25 % ansteigen (positive APP) oder abfallen (negative APP) innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn einer Entzündung oder Gewebeschädigung.

**i** APP sind Ausdruck einer unspezifischen systemischen Reaktion (► **Akute-Phase-Reaktion**) des Körpers auf Störungen seiner Homöostase in Form von Entzündungen durch Infektionen, Gewebeschädigungen, Neoplasien und Immunopathien. Die entzündungsauslösenden Ursachen können Infektionserreger (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten etc.), physikalische Ursachen (Wärme, Kälte, energiereiche Strahlung), chemische Noxen, Ischämie, Traumen, Operationen, bakterielle Toxine (z. B. ► **Endotoxine**, LPS) oder Autoimmun- bzw. Immunkomplexprozesse sein. Die überwiegend durch Makrophagen-Aktivierung freigesetzten Mediatoren wie ► **Interleukin-6** (IL-6), ► **Tumornekrosefaktor α** (TNF-α) und ► **Interleukin-1** induzieren in Gegenwart von Glukokortikoiden (► **Kortisol**, ► **Kortikosteroide**) eine transkriptionelle Expressionssteigerung der positiven APP und eine Verminderung der negativen APP (► **Abb. 1**). Expressionsstärke, Sekretions- und Eliminationskinetik, funktionelle Bedeutung und diagnostische Wertigkeit der einzelnen APP sind unterschiedlich.



**Akute-Phase-Proteine. Abb. 1.** Produktion von Akute-Phase-Proteine in Hepatozyten, *jak* Januskinasen, *STAT* signal transducers and activators of transcription



Einteilung der APP in positive (Anstieg) und negative (Abfall) APP  
Die Zahl positiver APP ist wesentlich höher als die der negativen APP, deren Konzentration bei Akuter-Phase-Reaktion vermindert ist (▶ Tab. 1).

Expressionsstärke, Sekretions- und Eliminationskinetik der positiven APP  
Hinsichtlich des Konzentrationsanstieges und der Reaktionszeit las-

sen sich 3 Gruppen von APP (▶ Tab. 2) mit unterschiedlicher Kinetik ihres Konzentrationsverlaufs im Plasma unterscheiden (▶ Abb. 2).

**Funktionelle Bedeutung**  
Da die APP unterschiedlichen funktionellen Systemen zugehören, sind ihre spezifischen Aufgaben je nach Protein differenter. Allgemein dienen sie der Suppression und Begrenzung des entzündlichen Geschehens durch ihre Wirkung als Mediatoren, Proteinaseinhibitoren, Modulatoren und Scavenger (▶ Tab. 3).

**Akute-Phase-Proteine. Tab. 1.** Einteilung der APP in positive und negative Reaktanten

(+) positive APP	(-) negative APP
<b>Komplementfaktoren</b> – C3 – C4 – C9 – Faktor B – C1-Inhibitor – C4b-Bindungsprotein <b>Gerinnungs- und Fibrinolyse-faktoren</b> – Fibrinogen – Plasminogen – Tissue-Plasminogen-Aktiva-tor (TPA) – Urokinase – Protein S – Plasminogen-Aktiva-tor-Inhibitor (PAI) <b>Antiproteinasen</b> – α1-Antitrypsin (α1-Proteinaseinhibitor) – α1-Antichymotrypsin – Inter-α-Trypsininhibitor <b>Transportproteine</b> – Coeruloplasmin – Haptoglobin – Hemopexin <b>Entzündungsfaktoren</b> – Phospholipase A2 – Lipopolysaccharid-Bin-dungsprotein (LPB) – Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist – Granulozyten-colony-stimu-lating-Faktor (GCSF) <b>Verschiedene Proteine</b> – C-reaktives Protein (CRP) – Serum-Amyloid A (SAA) – α1-saures Glykoprotein (Orosomukoid) – Fibronectin – Angiotensinogen – Hecpudin	– Albumin – Transferrin – Transthyretin (Präalbumin) – α2-HS-Glykoprotein – α1-Fetoprotein – Thyroxin-Bindungsglobulin – Insulin-like-growth-Faktor I – Faktor XII

**Akute-Phase-Proteine. Tab. 3.** Funktionen von Akute-Phase-Proteinen

Mediatoren	Modulatoren
C-reaktives Protein Komplementfaktoren Plasminogen Gerinnungsfaktoren	C1-Esterase-Inhibitor Antithrombin III α <sub>1</sub> -Antiplasmin α <sub>1</sub> -saures Glykoprotein
Inhibitoren	„Scavenger“
α <sub>1</sub> -Antitrypsin α <sub>1</sub> -Antichymotrypsin Plasminogen-Aktiva-tor-Inhibitor	Haptoglobin C-reaktives Protein Serum-Amyloid A

**Klinischer Einsatz/Diagnostische Bedeutung**  
Nur wenige APP werden klinisch zur Diagnostik, Aktivitätsbeurteilung und (therapeutischen) Verlaufskontrolle septischer und aseptischer Entzündungen eingesetzt. Kriterien der klinischen Wertigkeit eines APP sind schneller und starker Anstieg, eine Amplitude, die mit dem Schweregrad korreliert, relativ kurze Halbwertszeit und praktikable Bestimmungsmethoden. Prototyp eines diagnostisch wichtigen APP ist das ▶ C-reaktive Protein.

**Literatur.** Gabay C, Kushner I (1999) Acute-Phase Proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448–454  
Gressner AM, Thomas L (1995) Proteinstoffwechsel. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobio-chemie*, 3. Aufl. Schattauer-Verlag, Stuttgart, S 194–246

**Akute-Phase-Reaktanten**

▶ Akute-Phase-Proteine

**Akute-Phase-Reaktion**

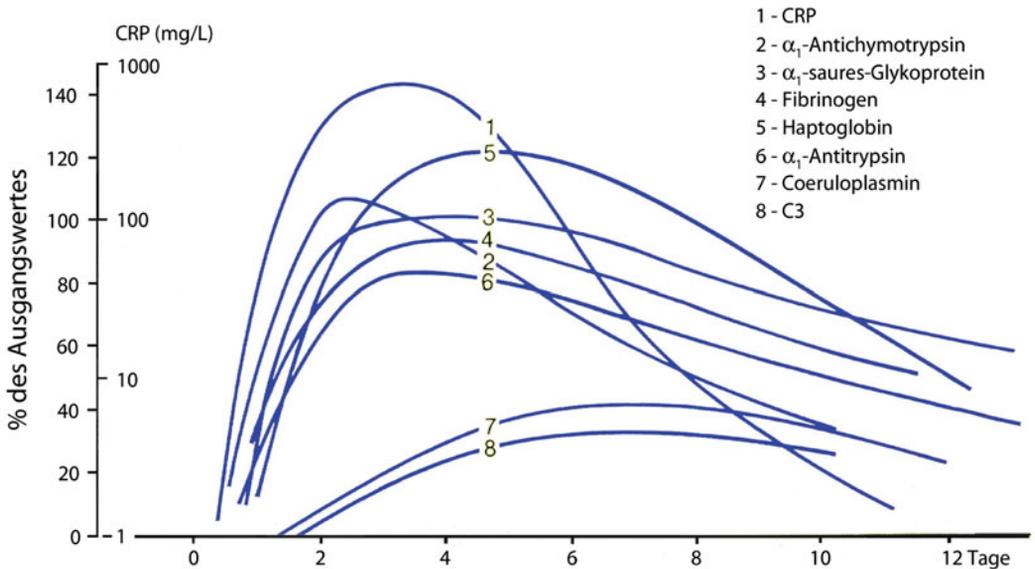
A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Akute-Phase-Antwort; Akutphase; APR

**Englischer Begriff.** acute-phase-reaction; acute-phase-response

**Akute-Phase-Proteine. Tab. 2.** Einteilung der wichtigsten Proteine der Akute-Phase-Reaktion

Gruppe (Reaktionsstärke)	Proteine	Konzentrationen (g/L) normal	Relativer Anstieg (x-fach)	Reaktionszeit (h)
I (sehr stark)	C-reaktives Protein Serum-Amyloid-A-Protein (SAA)	< 0,005 < 0,03	10–1000 10–1000	6–10 6–10
II (mittel)	α <sub>1</sub> -Antichymotrypsin α <sub>1</sub> -Antitrypsin α <sub>1</sub> -saures Glykoprotein Haptoglobin Fibrinogen	0,3–0,6 1,0–2,0 0,5–1,4 1,0–3,0 3,0–4,5	3–10 2–3 2–3 2–3 2–3	10 24–48 24–48 24–48 24–48
III (schwach)	C3 C4 Coeruloplasmin	0,5–1,2 0,2–0,5 0,15–0,6	< 2 < 2 < 2	48–72 48–72 48–72



Akute-Phase-Proteine. Abb. 2. Reaktion der positiven Akute-Phase-Proteine

**Definition.** APR stellt eine unspezifische, systemische Reaktion des Körpers auf Störungen der Homöostase durch Infektionen, Gewebeschädigungen, Neoplasien und Immunopathien dar, die sich in teilweise diagnostisch verwertbaren neuroendokrinen, hämatopoetischen, metabolischen, hepatischen und plasmaproteinämischen Veränderungen zeigt.

### 1 Pathogenetische Sequenz

Gewebetraumatisierungen erfolgen durch Infektionserreger (Bakterien, bakterielle Toxine, Viren, Pilze, Parasiten u. a.), physikalische Insulte (Hitze, Kälte, energiereiche Strahlungen), chemische Noxen, Ischämie, Traumen und Operationen und Immunkomplex- bzw. Autoimmunprozesse. Sie führen in einer 1. Stufe zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit den dem römischen Arzt A.C. Celsus (um 25 v. Chr. – 50 n. Chr.) zugeschriebenen Kardinalsymptomen *Calor*, *Rubor*, *Tumor*, *Dolor* und *functio laesa* (hinzugefügt von Galenos, 129–216 n. Chr.) mit Aktivierung gewebebeständiger ▶ **Makrophagen**, Adhäsion, Chemotaxis und Diapedese zirkulierender neutrophiler ▶ **Granulozyten** und ▶ **Monozyten** in den Schädigungsbereich (▶ **Abb. 1**). Aktivierte immigrierte und ortsständige Monozyten/Makrophagen generieren Sauerstoffradikale (▶ **Oxidativer Burst**), ▶ **Stickstoffmonoxid**, proteolytische Enzyme mit teilweise zytotoxischer lokaler Wirkung und ▶ **Zytokine** wie ▶ **Interleukin-6 (IL-6)**, ▶ **Interleukin-1 (IL-1β)**, ▶ **Tumornekrosefaktor α (TNF-α)**, ▶ **Interleukin-8 (IL-8)**, ▶ **Transforming Growth Factor β (TGF-β)**, die neben der Erzeugung parakriner lokaler Effekte auch systemisch freigesetzt werden („Zytokinämie“). In Abhängigkeit von den Zielorganen zeigen sich die systemischen Reaktionen mit neuroendokrinen, hämatopoetischen, metabolischen, hepatischen und plasmaproteinämischen Veränderungen (2. Stufe). Die ▶ **Akute-Phase-Proteine (APP)** und andere Reaktanten gelangen über die systemische Zirkulation auch zu dem lokalen Entzündungsgebiet. Sie hemmen aufgrund ihrer immunmodulatorischen bzw. -suppressiven, proteinaseinhibitorischen und Scavenger-Funktionen sowohl die lokale als auch die systemische Entzündungsreaktion (Selbstbegrenzung). Glukokortikoide, deren Synthese und Sekretion in der Akute-Phase-Reaktion gesteigert sind, erhöhen die stimulierende Wirkung von ▶ **Interleukin-6** auf die Transkription der Akute Phase Proteine.

### Labordiagnostik der APR

Die systemische Phase (Phase 2) kann mit den folgenden Kenngrößen diagnostiziert und kontrolliert werden:

1. Integrale Kenngrößen
  - Erythrozytensedimentationsrate (ESR) [auch Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG, BKS) genannt]
  - Plasmaviskosität (Viskosität)
  - Celluloseacetatfolien-Elektrophorese

Über typische akut und chronisch entzündliche dysproteinämische Konstellationstypen informiert ▶ **Tab. 1**.

- Lektin (Concanavalin A)-Reaktivität der Plasmaproteine
- Freigesetzte Leukozytenenzyme

### 2. Akute-Phase-Proteine

- C-reaktives Protein (CRP)
- α<sub>1</sub>-saures Glykoprotein u. a.

### 3. Zytokine

- Interleukin-6 (IL-6)
- Tumornekrosefaktor-α (TNF-α)

Die Auswahl ist abhängig von den medizinischen Erfordernissen und der Praktikabilität der Bestimmungsmethoden (z. B. Notfalltauglichkeit, Kosten, Mechanisierbarkeit) (▶ **Tab. 2**).

**Literatur.** Bull BS et al (1988) Guidelines on selection of laboratory tests for monitoring the acute phase response. *J Clin Pathol* 41:1203–1212

## Akutphase

- ▶ Akute-Phase-Reaktion

## Akzelerin

- ▶ Gerinnungsfaktor V

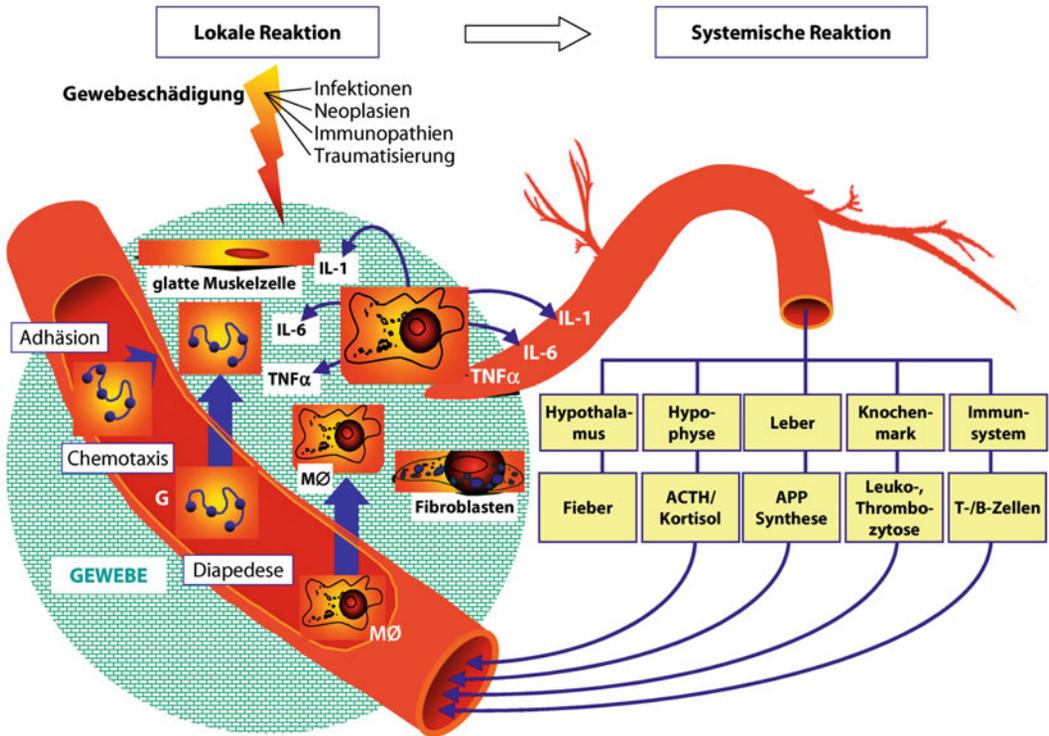
## ALA

- ▶ δ-Aminolävulinsäure

## Alanin

A.C. SEWELL

**Synonym(e).** Ala



**Akute-Phase-Reaktion. Abb. 1.** Pathogenese der Akute-Phase-Reaktion. APP Akute-Phase-Proteine; MØ Makrophagen; IL Interleukin; TNFα Tumornekrosefaktor α

**Akute-Phase-Reaktion. Tab. 1.** Typische elektrophoretische Konstellationen bei entzündlichen Dysproteinämien

	Albunin	Globulin α <sub>1</sub>	Globulin α <sub>2</sub>	Globulin β	Globulin γ	Krankheitsgruppen
A	↓	↑	↑			akute Entzündungen (akuter Infekt, Sepsis, alle APR) nekrotische Prozesse (Myokardinfarkt, postoperativ, Verbrennungen, Traumatisierungen)
B	↓				↑	chronische Entzündungen (rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, chronisch aktive Hepatitis, Autoimmunerkrankungen) Plasmazelltumoren (Plasmozytome)
C	↓		↑		↑	Malignome (Karzinome, Sarkome), nekrotische Prozesse
D	↓↓		↑↑	↑		nephrotisches Syndrom (massive) exsudative Enteropathie

**Akute-Phase-Reaktion. Tab. 2.** Vor- und Nachteile von Bestimmungen der Akute-Phase-Reaktion

	Spezifische Bestimmungen von Akute-Phase-Proteinen	Unspezifische Bestimmungen [Blutkörperchengenkungsgeschwindigkeit (BKS), Viskosität]
<b>Vorteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hohe Sensitivität (CRP, SAA)</li> <li>große Amplitude</li> <li>schneller Anstieg (~6 h)</li> <li>Messung in gelagerten Serumproben</li> <li>automatisierte Bestimmung</li> <li>geringeres Probenvolumen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nützlich für chronische Erkrankungen</li> <li>billig, einfach</li> <li>schnelles Ergebnis</li> </ul>
<b>Nachteile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mehr als ein Protein notwendig zur Erfassung akuter (CRP) und chronischer (Fibrinogen, α<sub>1</sub>-saures Glykoprotein) Entzündungen</li> <li>relativ teuer (Antisera)</li> <li>apparative Voraussetzungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>insensitiv für akute (&lt; 24 h) Änderungen der Krankheitsaktivität</li> <li>nicht spezifisch für APR</li> <li>frische Proben (&lt; 2 h) notwendig für BKS</li> </ul>

**Englischer Begriff.** alanine

**Definition.** Eine  $\alpha$ -Aminosäure, die als  $\alpha$ -Alanin chiral vorkommt. Das L-Alanin ist eine proteinogene Aminosäure.

**Struktur.** ▶ Aminosäuren

**Molmasse.** 89,09 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Ala wird durch Transaminierung (▶ **Transaminierung**) aus Pyruvat synthetisiert und kann enzymatisch wieder zu Pyruvat abgebaut werden. Pyruvat dient als Ausgangsstoff der Glukoneogenese oder wird über den Zitronensäurezyklus vollständig zur Energiegewinnung eingesetzt.

**Funktion und Pathophysiologie.** Stark erhöhte Ala Plasma-Konzentrationen gehen im Allgemeinen mit hohen Pyruvat-Konzentrationen einher wie z. B. bei dekompensiertem Diabetes mellitus oder anderen sekundären Laktatacidosen, bei Fruktose 1,6-Diphosphatmangel, Pyruvatdehydrogenasemangel, Pyruvatcarboxylasemangel, mitochondriale Laktatazidosen, Glykogensynthetase-mangel und Glykogenosen Typ 1. Moderat erhöhte Plasma Ala-Konzentrationen sind charakteristisch bei Kwashiorkor oder nach experimenteller Eiweißrestriktion. Eine erhöhte Urinausscheidung kann durch bakterielle Kontamination entstehen.

Ala:Lys (▶ **Lysin**) Quotienten > 3 sind ein Hinweis auf eine Störung im Energiestoffwechsel.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** EDTA-Plasma, Serum, Urin, Liquor, Trockenblut

**Analytik.** ▶ Aminosäuren

**Referenzbereiche.** ▶ Aminosäuren

**Indikation.** Laktatazidämie

**Diagnostische Wertigkeit.** Erhöhte Alanin-Konzentrationen sind wegweisend für eine Energiegewinnungsstörung.

**Literatur.** Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics. Springer, Heidelberg, Berlin, New York pp 53–90  
Haas RH, Parikh A, Falk MJ et al (2008) The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. Mol Genet Metab 94:16–37

## $\beta$ -Alanin

A.C. SEWELL

**Englischer Begriff.** beta-alanine

**Definition.** Derivat von Alanin

**i**  $\beta$ -Alanin ist im Plasma und Urin normalerweise in sehr niedrigen Konzentrationen bzw. nicht nachweisbar. Eine erhöhte Urinausscheidung ist nach Nierentransplantation möglich, vor allem bei Abstoßungsreaktionen. Patienten mit einem Ureidopropionasemangel können ebenfalls erhöhte Werte im Urin aufweisen.

**Literatur.** Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of aminoacid metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis, Urban & Schwarzenberg, Munich and Baltimore  
Van Kuilenburg A, Meinsma R, Beke E et al (2004) Beta-ureidopropionase deficiency: an inborn error of pyrimidine degradation associated with neurological abnormalities. Hum Mol Genet 13: 2793–2801  
Jansen EEW, Jakobs C, Gibson KM (2008) GABA, homocarnosine and  $\beta$ -alanine. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics, Springer pp 115–128

## Alanin-Aminotransaminase

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT); L-Alanin-2-Oxoglutarat-Aminotransferase; EC 2.6.1.2; ALAT; ALT

**Englischer Begriff.** alanine aminotransferase; alanine aminotransaminase; glutamate-pyruvate-transaminase

**Definition.** ALT ist ein weit verbreitetes Enzym, welches die reversible ▶ **Transaminierung** zwischen L-Alanin und 2-Oxoglutarat zu Pyruvat und L-Glutamat katalysiert und dessen Aktivität im Serum diagnostisch vorwiegend als Kenngröße der Leberzellschädigung (-nekrose) eingesetzt wird.

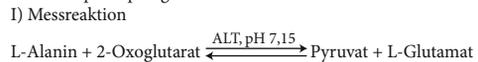
**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** ALT kommt mit den höchsten spezifischen Aktivitäten in Leber und Niere vor, in geringeren Konzentrationen in Herz, Skelettmuskel, Pankreas, Milz und Lunge. In Erythrozyten beträgt die Aktivität etwa das 7-Fache der Serumaktivität. Intrazellulär ist ALT überwiegend zytosolisch (ca. 85 %), nur mit einer kleinen Fraktion (ca. 15 %) mitochondrial lokalisiert. Die Molmasse beträgt ~110 kDa. Das Enzym katalysiert die reversible Transaminierung zwischen L-Alanin und 2-Oxoglutarat zu ▶ **Pyruvat** und L-Glutamat und benötigt dazu als Koenzym Pyridoxal-5'-Phosphat. Die ALT im Blut ist eine sensitive Kenngröße gestörter Leberzellintegrität (Hepatozytennekrose) im Rahmen primärer (Hepatitis, toxische Leberschäden) und sekundärer (hämodynamisch, ischämisch) Lebererkrankungen. Das Enzym wird mit einer ▶ **Halbwertszeit** von  $47 \pm 10$  h aus der Zirkulation, überwiegend über Magen-Darm-Trakt, Lunge und Niere, eliminiert. Extrazellulär ist ALT im Blut (Plasma, Serum), Gallenflüssigkeit, Liquor und Speichel aber nicht im Urin nachweisbar.

**Funktion und Pathophysiologie.** Auf Grund fehlender intrazellulärer Kompartimentierung und Strukturbindung führen Zellmembranpermeabilitäts erhöhungen im Rahmen von Nekrosen relativ zur Aspartat-Aminotransaminase zu einem frühzeitigen Austritt des Enzyms, der bei Hepatozyten direkt in die Blutbahn (Sinusoide), in anderen Geweben zunächst in die Lymphbahn und dann in die Blutzirkulation erfolgt. Es folgt eine Verteilung in den intra- und extravasalen Flüssigkeitsraum.

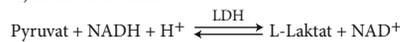
**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Heparin-, EDTA- oder Oxalat-Plasma

**Probenstabilität.** Analytstabilität bei Raumtemperatur maximal 3 Tage (Aktivitätsverlust 40 %/Woche), bei 4 bis 8 °C 7 Tage (Aktivitätsverlust ca. 20 %/Woche). Hämolyse führt zu mäßigen Erhöhungen.

**Analytik.** Für die katalytische Aktivitätsbestimmung bei 37 °C liegt eine primäre Referenzmethode der ▶ **International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)** vor, die folgendem Reaktionsprinzip folgt:



II) Indikatorreaktion



Die Bestimmung erfolgt im zusammengesetzten optischen Test (▶ **Enzymaktivität**) mit Mess-(I) und Indikatorreaktion (II) mit ▶ **Laktatdehydrogenase (LDH)**. Die in der Zeiteinheit gemessene Abnahme der Absorption bei 334, 340 oder 366 nm durch Oxidation von  $\text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{NAD}^+$  entspricht der Bildungsgeschwindigkeit von ▶ **Pyruvat** und somit der ALT-Aktivität.  $\text{NADH} + \text{H}^+$ -verbrauchendes Serum-Pyruvat kann während einer Vorinkubationsperiode abreagieren. In den Testansatz ist das Koenzym Pyridoxal-5'-Phosphat (0,1 mmol/L) integriert, da im Serum nicht nur die Haloaminotransaminase sondern auch das Koenzym-defiziente ▶ **Apoenzym** vorhanden sind. Deshalb führt die Zugabe von Pyridoxalphosphat (▶ **Vitamin B6**) zu einem interindividuell gegebenenfalls stark variierenden Anstieg der gemessenen ALT-Aktivität im Vergleich zu Ansätzen ohne Zugabe von Pyridoxalphosphat. Deshalb wird im IFCC-Test generell Pyridoxalphosphat zugesetzt. Die Methode ist spezifisch, sehr gut mechanisierbar und präzise (VK < 3 %).

**Referenzbereich — Frauen.** IFCC-Standardmethode mit Pyridoxalphosphat, 37 °C: 10–35 U/L (0,17–0,60  $\mu\text{kat/L}$ )

Alanin-Aminotransaminase. Tab. 1. Mit Erhöhungen der Serumaktivitäten der Transaminasen und GLDH einhergehende Erkrankungen

Erhöhung	Aspartat-Aminotransaminase (AST)	Alanin-Aminotransaminase (ALT)	Glutamatdehydrogenase (GLDH)
stark	akute Hepatitis, akute toxische Leberschädigung (z. B. CCl <sub>4</sub> - oder Halothan-Intoxikation)	akute Hepatitis, akute toxische Leberschädigung	Akute Leberstauung (z. B. Rechtsherzinsuffizienz), akute toxische Leberschädigung, nekrotisierende Hepatitis, Verschlussikterus, biliäre Zirrhose, Lebermetastasen
mäßig	Myokardinfarkt, Traumata, post operationem, progressive Muskeldystrophie, neurogene Muskelatrophie, Stauungsleber, akute Pankreatitis, Lungenembolie, Nieren- und Hirninfarkt	Mononucleosis infectiosa, Leberzirrhose (abhängig vom Aktivitätsgrad), chronisch aktive Hepatitis, Stauungsleber (z. B. bei Rechtsherzinsuffizienz)	Chronisch aktive Hepatitis, Leberzirrhose, alkoholische Fettleber, schwere diabetische Azidose
gering	Leberzirrhose (abhängig vom Aktivitätsgrad), Myokarditis, Mononucleosis infectiosa, lokale Strahlenschäden, schwere Insektenstiche latrogen: z. B. i.m.-Injektionen, externe Herzmassage, Defibrillation, hochdosierte Salicylat- und Heparintherapie	Myokardinfarkt, akute Pankreatitis, Lebertumoren, Lebermetastasen, latrogen: z. B. hochdosierte Salicylat- und Heparintherapie	

**Referenzbereich — Männer.** IFCC-Standardmethode mit Pyridoxalphosphat, 37 °C: 10–50 U/L (0,17–0,85 µkat/L)

#### Indikation.

- Diagnostik- und Verlaufskontrolle von Leberzellnekrosen im Rahmen akuter und chronischer Lebererkrankungen (Hepatitis, Zirrhose, toxische und medikamentöse Leberschädigungen)
- Differenzialdiagnose erhöhter AST-Aktivitäten durch Myokard- und Leberschädigungen
- Differenzialdiagnose zwischen hepatobiliären und pankreatischen Erkrankungen
- Verlaufskontrolle chronischer Hepatitiden.

**Interpretation.** Aktivitätserhöhungen der ALT werden selten und dann nur in geringem Ausmaß bei extrahepatischen Erkrankungen wie Myokardinfarkt (Rechtsherzinsuffizienz), akute Pankreatitis, gemessen, sodass ALT-Erhöhungen weitgehend leberspezifisch sind. Höchste Aktivitäten finden sich bei akuter fulminanter (toxischer, infektiöser) Leberdystrophie, akuten Hepatitiden, mäßige Anstiege bei Mononucleosis infectiosa, Leberzirrhose (in Abhängigkeit vom Aktivitätsgrad), Stauungsleber (Rechtsherzinsuffizienz), schwerem Kreislaufschock, akuter Anoxie (z. B. Status asthmaticus) und Traumatisierungen (► Tab. 1). In Verbindung mit der ► **Aspartat-Aminotransaminase (AST)**-Aktivität kann der Enzymquotient AST/ALT (► **De-Ritis-Quotient**) zur Differenzialdiagnostik akuter und chronischer Lebererkrankungen eingesetzt werden. Dieser ist heute jedoch nur noch selten in Gebrauch. Klinisch relevante Isoenzyme der ALT sind nicht bekannt.

**Literatur.** Schumann G et al (2002) IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C, Part 4: Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Alanine Aminotransferase. Clin Chem Lab Med 40:718–724

Dutta A, Saha C, Johnson C S, Chalasani N (2009) Variability in the upper limit of normal for serum alanin aminotransferase levels: a statewide study. Hepatology 50: 1957–1962

## L-Alanin-2-Oxoglutarat-Aminotransferase

► Alanin-Aminotransaminase

## ALA-Synthase

► δ-Aminolävulinsäure-Synthase

## ALAT

► Alanin-Aminotransaminase

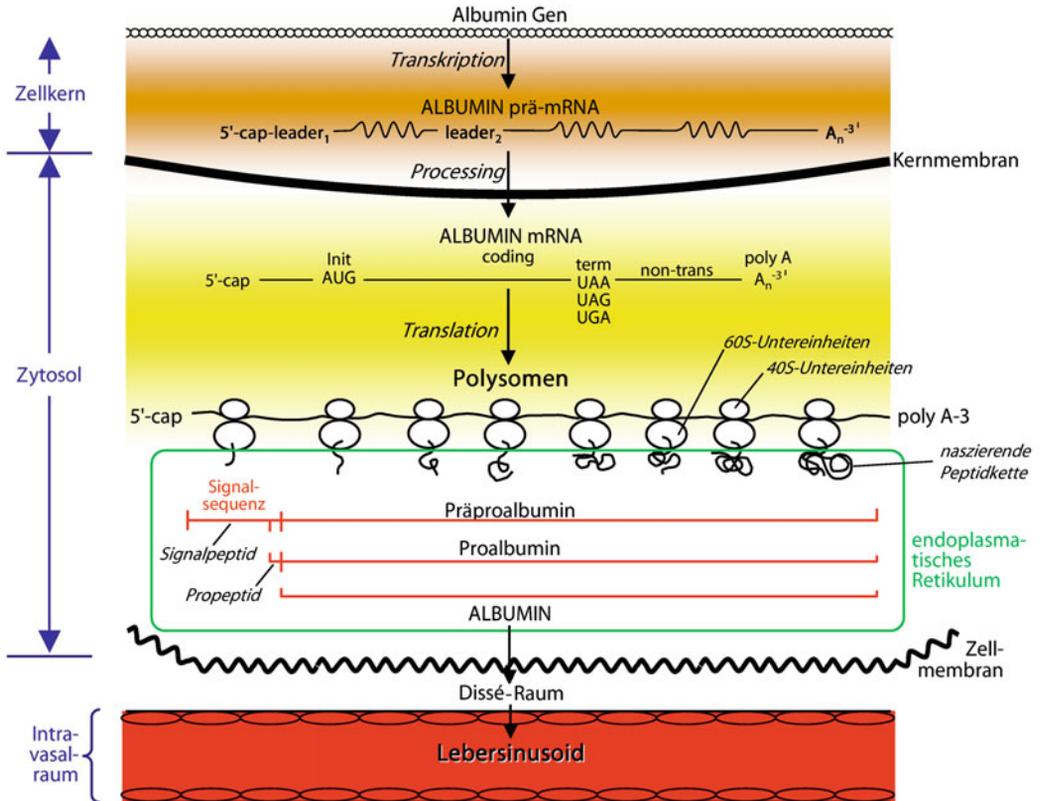
## Albumin

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Englischer Begriff.** albumin

**Definition.** Mit einem Anteil von ca. 60 % ist Albumin das quantitativ bedeutsamste Plasmaprotein hepatozellulären Ursprungs, dessen Hauptfunktion in der Aufrechterhaltung des onkotischen Druckes und im Transport einer Vielzahl nicht-polarer Komponenten wie Hormone, Elektrolyte und Xenobiotika besteht.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Albumin ist mit einer Konzentration von 40–52 g/L das quantitativ wichtigste Plasmaprotein, das ca. 60 % der Plasmaproteinmenge ausmacht. Strukturell ist es ein unglykosyliertes Polypeptid von ca. 600 Aminosäuren mit der Molmasse von 66,2 kDa und einem isoelektrischen Punkt (pI) zwischen 4,0 und 5,8. Es ist ein „klassisches“ Sekretionsprotein der Leberzellen (Hepatozyten). Die Synthese läuft über die Vorstufen des Prä- und Proalbumins an membrangebundenen Polysomen mit einer täglichen Syntheserate von ca. 14 g bzw. 120–200 mg/kg KG/Tag (► Abb. 1). Nach Sekretion in den Intraavasraum erfolgt mit einer Äquilibrierungszeit von 1–2 Tagen eine Verteilung in den interstitiellen Flüssigkeitsraum. Von dem Gesamtkörperalbuminpool mit 320 g befinden sich ca. 40 % (entspricht 140 g) im Intraavasraum, 60 % (entspricht 180 g) im interstitiellen Kompartiment. Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt ca. 20 Tage, der Katabolismus erfolgt mit einer konstanten prozentualen Abbauraten von ca. 10 % des Plasmaalbumingehaltes (ca. 14 g/Tag), was der täglichen Syntheserate entspricht. Somit wird bei Zuständen der Albuminerniedrigung absolut weniger Albumin katabolisiert als im Normalzustand. Am Katabolismus sind vorwiegend Leber, Milz, Niere, Gastrointestinaltrakt und Muskel beteiligt.



**Albumin. Abb. 1.** Biosynthese von Albumin in Hepatozyten (Leberparenchymzellen). *Init* Initiationscodon, *term* Terminationscodon, *non-trans* nicht translatierter Bereich; 40 S, 60 S ribosomale Untereinheiten

Es sind mehr als 20 genetische Varianten des Albumins bekannt, die nicht mit Krankheitszuständen assoziiert sind.

Albumin erfüllt zwei Hauptfunktionen:

- Aufrechterhaltung des onkotischen (kolloidosmotischen) Druckes (► **Kolloidosmotischer Druck**), der im Plasma zu 80 % vom Albumin bestimmt wird, was somit bedeutsam die Wasserverteilung zwischen Intra- und Extravasalraum reguliert. Gleichzeitig bestimmt der onkotische Druck die Albumin-Synthese der Leber: Ein Abfall erhöht die Albumin-Synthese.
- Transportfunktionen Beim Blut-pH von 7,4 liegt Albumin als Anion mit mehr als 200 negativen Ladungen/Molekül vor, was die Bindung und den Transport von Substanzen mit geringer Wasserlöslichkeit und nicht-polarer Struktur (z. B. freie Fettsäuren, Gallensäuren, Bilirubin), Elektrolyten (ca. 45 % des Plasmacalciums sind an Alb gebunden), Spurenelementen (Kupfer, Zink u. a.), Hormonen (Tri- und Tetraiodthyronin, Kortisol, Aldosteron u. a.), Medikamenten (Penicilline, Sulfonamide, Salizylate u. a.) und körpereigenen Abbauprodukten (z. B. Hämatin mit Bildung von Methämalbumin) ermöglicht.

**Funktion und Pathophysiologie.** Pathologische Verminderungen der Albumin-Konzentration im Plasma haben folgende Auswirkungen:

- Erniedrigung des onkotischen Druckes mit Wasserverlust in den interstitiellen Raum, dadurch Ödembildung
- Veränderung der Transportfunktionen mit Einfluss auf den Verteilungsquotient freier und gebundener Hormone (z. B. Triiodthyronin) und Elektrolyte (z. B. Calcium)
- Veränderte Pharmakokinetik von Medikamenten.

**Ursachen der Albuminverminderung im Plasma:**

- Hepatozelluläre Syntheseinsuffizienz Aufgrund einer Verminderung des funktionellen Leberparenchyms bei schwerer akuter

Hepatitis, toxischen Schädigungen und Leberzirrhose oder reduziertem Angebot von Proteinen bzw. essenziellen Aminosäuren bei Malnutrition (Marasmus), Maldigestion, Malabsorption oder extremer Fehlernährung.

- Sekretionsstörung in den Intra- und Extravasalraum bei Verlegung physiologischer Sekretionswege, z. B. Ablagerung von Bindegewebe in der zirrhotischen Leber mit Ausbildung einer subendothelialen Basalmembran
- Verteilungsstörung zwischen Intra- und Extravasalraum bei (z. B. entzündlicher) Erhöhung der Kapillarpermeabilität, Abnahme des onkotischen Druckes oder erhöhter transkapillärer Filtrationsrate (z. B. bei venösen Stauungen)
- Generelle Proteinverlustsyndrome wie bei exsudativen Enteropathien, nephrotischem Syndrom, Verbrennungen, großflächigen (Haut-) Entzündungen. Verluste führen zur Hypalbuminämie, wenn die große Reservekapazität der Leber (etwa das 5-Fache der normalen Syntheserate) erschöpft ist
- Akute-Phase-Reaktion bei Entzündungen, da Alb ein negativer Reaktant der Akute-Phase-Reaktion ist und somit bei akuten Entzündungen und Stress-Reaktionen vermindert synthetisiert wird
- Hyperhydratation (Hydrämie) Überwässerung (z. B. bei Infusionstherapie) führt durch Volumenzunahme zur Verdünnung makromolekularer Serumkomponenten, so auch des Albumins
- Kongenitale Analbuminämie (idiopathische Hypalbuminämie)
- Sehr seltene, autosomal rezessiv vererbte komplette oder partielle Unfähigkeit zur Albumin-Synthese, von der bisher 35 Fälle berichtet sind. Es wurden bisher 7 verschiedene ursächliche Mutationen des Albumin-Gens beschrieben. Albumin-Konzentration im Serum ist hochgradig erniedrigt (zwischen 0,01 und 1000 mg/L), wird teilweise kompensiert durch erhöhte Konzentrationen anderer Plasmaproteine (Gesamtproteinkonzentration 45–57 g/L).



Schwere klinische Symptome, wie z. B. ausgeprägte Ödeme und veränderte Pharmakokinetik, fehlen trotz Reduktion des onkotischen Druckes auf etwa 50 % (mäßige Ödembildung).

**Alloalbumine**

Genetische, durch Punktmutationen erzeugte Varianten des Albumins mit veränderten elektrophoretischen Mobilitäten, Stabilitäten und Transporteigenschaften gegenüber niedermolekularen Substanzen ohne klinische Wertigkeit. Nachweisbar durch ► **Elektrophorese** bei alkalischem pH und ► **isoelektrische Fokussierung**. Nicht-genetische (erworbene) Pseudoalloalbumine sind möglich durch exzessive Beladung des Albumins mit Metaboliten (z. B. Bilirubin) oder Medikamenten (z. B. Penicillin).

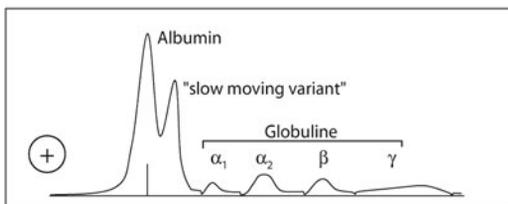
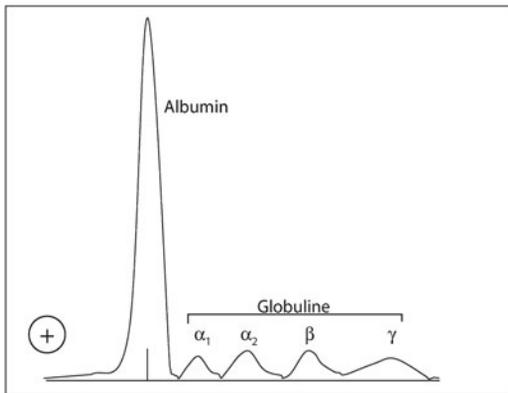
**Bisalbuminämie**

Genetische oder erworbene Varianten des Albumins mit erhöhter oder verminderter anodischer Mobilität, die zur Doppelgipfligkeit des Albumins in der ► **Cellulose-Acetatfolien-Elektrophorese** (pH 8,6) führt (► Abb. 2). Keine Krankheitswertigkeit.

Unterschieden werden zwei Formen der Bisalbuminämie:

- Kongenitale Bisalbuminämie Autosomal-dominant vererbt, elektrophoretisch schnell wandernde Variante des Albumins
- Transiente (erworbene) Pseudo-Bisalbuminämie.

Durch exzessive Bindung von Penicillin (parenterale hochdosierte Penicillintherapie), ► **Bilirubin** (schwerer Ikterus) oder ► **Harnstoff** an Albumin auftretende, reversible Zunahme der anodischen Mobilität (schnell wandernde Variante) einer Fraktion des Albumin. Keine pathophysiologische Bedeutung. Weitere Ursachen mit Auftreten der langsam wandernden Variante: IgG-Alb-Komplex, extreme a1-Antitrypsinämie, Bence-Jones-Paraproteinämie.



Albumin. Abb. 2. Albumin und Albuminvarianten

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma, Urin, Liquor, Punktionsflüssigkeiten

**Probenstabilität.** Analytstabilität: bei 4 °C bis zu 72 h, bei –20 °C für ca. 6 Monate, bei –70 °C unbeschränkt.

**Präanalytik.** Lipämiefreies Serum oder Plasma

**Analytik.**

- Immunologische Methoden: ► **Immunnephelometrie**, ► **Immun-turbidimetrie**, ► **Immundiffusion**, **radiale**
- Farbstoffbindungsmethoden (Bromkresolgrünmethode): Albu-

min ist bei pH 4,2 ausreichend kationisch, um den anionischen Farbstoff Bromkresolgrün schnell und spezifisch zu binden, wobei sich das Absorptionsmaximum des gebundenen gegenüber dem ungebundenen Farbstoff verschiebt. Nach Abzug des Probenleerwertes ist die 30 Sekunden nach Zugabe des Farbstoffs gemessene Absorption bei 632 nm der Albumin-Konzentration in einem Bereich zwischen 10 und 60 g/L linear proportional. Methode ist empfindlich, einfach, billig und relativ spezifisch für Albumin, wenn innerhalb des kurzen Intervalls gemessen wird. Die Unpräzision liegt mit einem VK zwischen 3 und 4 %. Bilirubin und Hämoglobin interferieren nicht.

- Indirekte, semiquantitative Methode: Ermittlung der gesamten Proteinkonzentration und des relativen Albuminanteils mittels Elektrophorese, daraus Kalkulation der absoluten Albumin-Konzentration.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Serum: 40–52 g/L; bei Orthostase ca. 3 g/L höhere Konzentration als beim Liegenden infolge Hämokonzentration.

Urin: < 20 mg/L (< 30 mg/Tag) (► **Albumin im Urin**)

Liquor: 0,11–0,35 g/L (► **Liquor/Serum-Albumin-Quotient**)

**Referenzbereich — Kinder.** Neugeborene (0–4 Tage): Serum: 28–44 g/L

**Indikation.**

- Verlaufskontrolle schwerer akuter und chronischer Lebererkrankungen
- Verlaufskontrolle von Proteinverlust-Syndromen
- Verlaufskontrolle bei Mangel-, insbesondere Proteinmangelernährung
- Kontrolle des Hydratationszustandes bei parenteraler Flüssigkeitstherapie (Infusionen)
- Kontrolle einer parenteralen Albuminsubstitutionstherapie
- Abschätzung des kolloid-osmotischen (onkotischen) Druckes (► **Kolloidosmotischer Druck**).

**Interpretation.** Erhöhungen der Albumin-Konzentration im Serum sind relativ aufgrund von Dehydratationszuständen (Exsikkose) bedingt (► Tab. 1), dabei gleichzeitiger Anstieg des ► **Hämatokrits**. Eine Hyperalbuminämie aufgrund einer Überproduktion wird nicht

Albumin. Tab. 1. Klinische Bewertung erniedrigter und erhöhter Albuminkonzentrationen im Serum

Hypoalbuminämie (< 40 g/L)	Hyperalbuminämie (> 52 g/L)
Hyperhydratation (Hydrämie) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Infusionstherapie</li> <li>– Schwangerschaft</li> </ul> Proteinverlust-Syndrome <ul style="list-style-type: none"> <li>– nephrotisches Syndrom</li> <li>– exsudative Enteropathie</li> <li>– exsudative Hauterkrankungen (Verbrennungen, Dermatitis)</li> <li>– starke Blutungen</li> </ul> Lebererkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>– akute Hepatitis</li> <li>– toxische Leberschädigungen</li> <li>– Zirrhose</li> <li>– Amyloidose</li> </ul> Mangelernährung (Proteine, Aminosäuren) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kwashiorkor (kindliche Entwicklungsstörung)</li> <li>– Marasmus</li> </ul> Malabsorption <ul style="list-style-type: none"> <li>– akute und chronische Entzündungen, Infektionen, Fieber, ausgedehnte maligne Tumoren</li> </ul> Analbuminämie (kongenital, extrem selten)	Dehydratationszustände (Exsikkose) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Emesis</li> <li>– Polyurie</li> <li>– Diarrhoe</li> </ul> Rekonvaleszenz nach akuten Hepatitis

beobachtet. Erniedrigungen können relativ bedingt sein durch Hypervolämie (Hyperhydratation) oder absolut aufgrund von Albuminverlustsyndromen, Synthesesuffizienz, Malabsorption (sehr selten), Malnutrition, kongenitaler Analbuminämie (extrem selten). Die lange Halbwertszeit von 20 Tagen macht Albumin zu einem unempfindlichen, träge reagierenden Parameter der Leberzellsyntheseleistung und des (Protein-) Ernährungszustandes. Hierfür eignen sich kurzlebigeres ▶ Präalbumin (Transthyretin) und ▶ Retinol-bindendes Protein.

Erhöhung der Albumin-Konzentration und Tagesausscheidung im Urin (Albuminurie) sind ein Zeichen einer glomerulär bedingten Proteinurie. Im Liquor treten erhöhte Konzentrationen bei Störung der Blut-Hirn-Schranke (Meningitis, Encephalitis), Hirn- und Rückenmarkstumoren, Polyradikulitis u. a. sowie bei Durchblutungsstörungen des Hirns auf. Zur Beurteilung der Schrankenfunktion eignet sich der Serum-Liquor-Quotient des Albumins besser als die alleinige Albuminbestimmung im Liquor. Bei o.g. Erkrankungen ist dieser Quotient erniedrigt.

**Diagnostische Wertigkeit.** Bei den genannten klinischen Fragestellungen ist Alb ein wichtiger, einfach bestimmbarer, aussagekräftiger Parameter.

**Literatur.** Dumas BT, Peters T Jr (1997) Serum and urine albumin: a progress report on their measurement and clinical significance. Clin Chim Acta 258:3–20

Quinlan G J, Martin G S, Evans T W (2005) Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. Hepatology 41:1211–1219

Arroyo V (2009) Human serum albumin: Not just a plasma volume expander. Hepatology 50:355–357

## Albumin, ischämie-modifiziertes

▶ Kobaltbindungssassay, Albumin

### Albumin im Urin

W.G. GÜDER

**Englischer Begriff.** albuminuria; albumin in urine

**Definition.** Vom Erstbeschreiber Cotugno (1736–1822) als „album massam tenero iam coacto ovi albumine persimilem“ („Dichte weiße Substanz wie das Eiweiß eines gekochten Eis“) im erhitzten Urin eines Patienten beschrieben, wurde der Name **Albuminurie** (Eiweiß) zum Leitsymptom von Nierenkrankungen. Nach der Identifizierung des Hauptproteins im Urin als das Plasmaprotein ▶ **Albumin** gilt die Albuminurie als Marker gesteigerter glomerulärer Proteinfiltration. Liegt die Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze konventioneller ▶ **Teststreifen** (ca. 200 mg/L) spricht man (sprachlich falsch) von „Mikroalbuminurie“.

**Molmasse.** 66 kDa

**Funktion und Pathophysiologie.** ▶ **Albumin** wird bei einer Plasmakonzentration von ca. 50 g/L entsprechend seiner Molmasse glomerulär nur in Spuren filtriert, so dass im Primärfiltrat ca 10 mg/L erscheinen. Dies würde bei einer Filtrationsrate von 100 mL/min 1,44 g Albumin pro Tag bedeuten. Diese werden zu über 99 % im proximalen Tubulus resorbiert. Die verbleibenden 10 mg/24 h bilden nach Passage des distalen Nephrons und der ableitenden Harnwege gemeinsam mit geringen Beimengungen aus postrenaler Sekretion die normale Ausscheidungsrate von < 30 mg/d. Eine Erhöhung der Albuminausscheidung kann durch Steigerung der glomerulären Filtration (glomeruläre Proteinurie, bis > 5 g/d), der tubulären Rückresorption (tubuläre Proteinurie, bis ~1,5 g/d) und durch postrenale Blutung und Sekretion (postrenale Proteinurie mit Hämaturie) verursacht sein. Eine Differenzierung ist allein durch Bestimmung von Albumin im Urin nicht möglich (▶ **Proteinuriediagnostik**).

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Zum qualitativen Nachweis von Albumin im Urin dient erster oder zweiter Morgenurin, der als ▶ **Mittelstrahlurin** gewonnen wird. Zur Quantifizierung dient traditionell der 24-h-Sammelurin als Untersuchungsmaterial. Dies kann ohne Informationsverlust durch Spontanurin am Vormittag

(zweiter Morgenurin) ersetzt werden, wenn die Albuminkonzentration auf ▶ **Kreatinin** als Maß der Harndichte bezogen wird.

**Probenstabilität.** Albumin ist im Urin bei Raumtemperatur > 7 Tage, im Kühlschrank (2–8 °C) über einen Monat und eingefroren 6 Monate stabil.

**Präanalytik.** Für die Probengewinnung ist dem Patienten ein breithalsiges Gefäß auszuhändigen, aus dem eine Probe von 5–10 mL in ein Urinröhrchen umgegossen werden kann, ohne dass der Urin kontaminiert wird. Beide Gefäße sind darauf zu prüfen, ob sie Albumin binden. Nach Eintreffen der Probe im Labor wird die Urinprobe wie bei der Vorbereitung des ▶ **Harnsediments** zentrifugiert und Albumin in dem Überstand quantifiziert.

**Analytik.** Albumin im Urin wird mit traditionellen Teststreifen erfasst, die auf dem Prinzip des Proteinfählers eines Indikators beruhen. Mit Hilfe eines Puffers werden Schwankungen des Urin-pH weitgehend ausgeglichen. Dieses Prinzip wurde mit einer Nachweisgrenze von ca 90–300 mg/L Albumin eingestellt. Neuere ▶ **Teststreifen** für einen Nachweis von Albumin haben eine Nachweisgrenze von 20 mg/L.

Zur Quantifizierung von Albumin im Urin sind nephelometrische und turbidimetrische Verfahren auf der Basis des immunchemischen Verfahrens anzuwenden, die ab einer Konzentration von 10 mg/L die Qualitätsstandards erfüllen sollten. Die im Plasma verwendeten kolorimetrischen Verfahren mit ▶ **Bromkresolgrün(methode)** oder ▶ **Biuret(methode)** sind dafür nicht geeignet.

Neuerdings wurde mit HPLC eine immunologisch nicht erfassbare Subfraktion von Albumin im Urin nachgewiesen, die durch limitierte Proteolyse entsteht und deren Peptidfragmente durch nichtkovalente Peptidkettenbindungen und durch Disulfidbrücken verbunden sind.

**Konventionelle Einheit.**

mg/L  
mg/24 h  
mg/g Kreatinin  
µg/min

**Internationale Einheit.**

mg/L  
mg/mmol Kreatinin

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.**

mg/g Kreatinin × 0,11 = mg/mmol Kreatinin  
mg/mmol Kreatinin × 8,85 = mg/g Kreatinin

**Referenzbereich — Erwachsene.**

< 20 mg/L  
< 20 mg/g Kreatinin, < 2,26 mg/mmol Kreatinin  
< 30 mg/24 h

**Referenzbereich — Kinder.**

< 20 mg/L  
< 20 mg/g Kreatinin, < 2,26 mg/mmol Kreatinin  
< 30 mg/24 h

**Indikation.** ▶ **Teststreifenuntersuchung auf Albumin/Protein** gehört zum allgemeinen Screening. Bei Risikopatienten (z. B. Diabetes mellitus, Hypertoniker) sollte zum Ausschluss einer Mikroalbuminurie ein sensitiver Teststreifen verwendet werden, der Albuminurien ab 20 mg/L nachweisen kann.

Eine **Quantifizierung** ist bei jedem positiven Teststreifenergebnis indiziert. Zur Differenzierung eines positiven Proteinteststreifens gemeinsam mit einem tubulären Marker (▶ **Proteinuriediagnostik**) und anderen Teststreifenuntersuchungen (Blut, Leukozyten, Nitrit) und ggf. ▶ **Harnsediment**.

**Interpretation.** Jede nachgewiesene Erhöhung von Albumin im Urin ist als Leitsymptom einer Nierenfunktionsstörung zu sehen und auf seine Ursache abzuklären.

Sog. „Mikroalbuminurie“ liegt vor, wenn Albumin im Urin 20–200 mg/L oder 20–300 mg/g Kreatinin (2,26–34 mg/mmol Kreatinin). Diese ist als frühes Leitsymptom einer diabetischen Nephropathie Stadium 1a, aber auch einer beginnenden Nephrosklerose und anderer glomerulärer Erkrankungen bekannt. Diese Ursachen sind zu

unterscheiden von tubulären und postrenalen Formen der Mikroalbuminurie (► **Proteinuriediagnostik**).

Eine Albuminurie > 300 mg/24 h oder mg/g Kreatinin wurde als „**Makroalbuminurie**“ bezeichnet. Sie zeichnet das Stadium 1b–3 der diabetischen Nephropathie aus, ist aber auch Leitsymptom aller Glomerulonephritiden.

Ab einer Albuminurie von 3 g/24 h liegt eine **nephrotische Proteinurie** vor, die mit ihren Leitsymptomen Hypoalbuminämie, Hyperlipoproteinämie und Ödemen das nephrotische Syndrom charakterisiert. Bei postrenaler Blutung kommt es ebenfalls zur begleitenden Albuminurie im Rahmen der **postrenalen Proteinurie**, die im Bereich der Mikro- aber auch der Makroalbuminurie liegen kann. Dies ist durch Analyse der Ursache der Hämaturie zu unterscheiden.

**Diagnostische Wertigkeit.** Nachdem die Proteinurie als Leitsymptom und Ursache des Nierenversagens erkannt wurde, ist der Nachweis einer Albuminurie das wichtigste Frühsymptom vieler Nierenerkrankungen. Sie stellt neben ihrer diagnostischen Bedeutung auch eine Indikation für präventive Massnahmen zum Schutz der Niere dar (z. B. Behandlung mit ACE-Hemmern).

Die nicht-immunreaktive Albuminsubfraktion kann möglicherweise Bedeutung für die Frühdiagnose der diabetischen Nephropathie erlangen.

**Literatur.** Hasslacher C, Wolf G, Kampe P, Ritz E (2008) Diabetische Nephropathie. In: Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Diabetol 3, Suppl 2:S143–146

Hofmann W, Ehrlich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich JE (2011) Diagnostische Pfade bei Nierenerkrankungen. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 40:47–70

Osicka TM, Comper WD (2004) Characterization of Immunochimically Nonreactive Urinary Albumin. Clin Chem 50:2286–2291

Schena FP (1994) Domenico Cotugno and his interest in Proteinuria. Am J Nephrol 14:325–329

## Albumin-Liquor/Serum-Quotient

► QAlbumin

## Albuminometer nach Esbach

► Esbach-Probe

## Aldehyddehydrogenase, der Erythrozyten bei Alkoholmissbrauch

► Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

## Aldehydreaktion, umgekehrt

► Hoesch-Test

## Alder-Granulationsanomalie

H. BAUM

**Synonym(e).** Alder-Reilly-Granulationsanomalie

**Englischer Begriff.** Alder's anomaly

**Definition.** Hereditäre Granulationsanomalie der Leukozyten in Folge einer enzymopathischen Polysaccharidspeicherung

**i** Die Alder-Granulationsanomalie, benannt nach ihrem Erstbeschreiber, dem Schweizer Hämatologen Albert von Alder (1888–1951), beschreibt das Auftreten von plumpen, azurophilen Granula in den ► **Leukozyten**, wobei alle Zelllinien betroffen sind. In den Eosinophilen erscheinen die Granula dabei eher basophil, in den Lymphozyten sind es große, grobe Azurgranula. Sie sind Ausdruck einer Speicherung von ► **Mukopolysacchariden** (MPS) und können bei bestimmten hereditären Mukopolysaccharidosen (Dysostosis multiplex, Pfandler-Hurler-Syndrom, MPS Typ VI und VII) nachgewiesen werden. Funktionell handelt es sich um eine harmlose Anomalie.

**Literatur.** Alder A (1939) Über konstitutionell bedingte Granulationsveränderungen der Leukozyten. Dtsch Arch Klin Med 183:372–378  
Löffler H, Rastetter J (1999) Atlas der klinischen Hämatologie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 44–46

## Alder-Reilly-Granulationsanomalie

► Alder-Granulationsanomalie

## ALDH

► Acetaldehyddehydrogenase

## 18-Aldokortikosteron

► Aldosteron

## Aldolase A

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase; Muskelaldolase; EC 4.1.2.13

**Englischer Begriff.** fructose-bisphosphate aldolase; aldolase A

**Definition.** Enzym der Glykolyse. Katalysiert die Reaktion D-Fruktose 1,6-bisphosphat → Glycerophosphat + D-Glyzeraldehyd-3-Phosphat. Aldolase A ist eine aus vier A-Untereinheiten bestehende Isoform der Aldolase, die vorwiegend in Muskelzellen (Skelett und Herz) sowie fetalen Geweben vorkommt. Das aktive Homotetramer hat eine Molmasse von ca. 159 kDa.

**i** Neben Aldolase A gibt es noch ► **Aldolase B** (vorwiegend in der Leber) und Aldolase C (vorwiegend im Gehirn). Die Bestimmung von Aldolaseaktivität im Serum oder Plasma spielt in der Diagnostik von Muskel- oder Lebererkrankungen wegen ihrer mäßigen Spezifität heute keine Rolle mehr. Genetische Defekte der Aldolase A führen zu einer hämolytischen Anämie.

## Aldolase B

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** Fructose-1,6-Diphosphat-Aldolase; Leberaldolase; Fruktaldolase; EC 4.1.2.13

**Englischer Begriff.** fructose-bisphosphate aldolase; aldolase B; liver-type aldolase

**Definition.** Spezifität wie ► **Aldolase A**. Homotetramer aus vier B-Untereinheiten, das vorwiegend in der Leber exprimiert wird. Molmasse des Tetramers ca. 159 kDa.

**i** Genetische Defekte der Aldolase B liegen der autosomal rezessiven Fruktoseintoleranz zugrunde. Diagnostisch spielt die enzymatische Bestimmung der Aldolase B keine Rolle. Die Diagnostik der Fruktoseintoleranz ist ebenfalls nicht von der Bestimmung der Aldolase-B-Aktivität in der Leberbiopsie abhängig, da Symptomatik und Ansprechen auf Fruktoserestriktion die Diagnose praktisch sichern. Untersuchung des Aldolase-B-Gens ist möglich.

**Literatur.** Ali M, Rellos P, Cox TM (1998) Hereditary fructose intolerance. J Med Genet 35:353–365

## Aldosteron

W. HUBL

**Synonym(e).** Reichstein X; 18-Aldokortikosteron; Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

**Englischer Begriff.** aldosterone

**Definition.** Nebennierenrindenhormon mit Mineralokortikoidwirkung

**Struktur.** 4-Pregnen-18-al-11 $\beta$ ,21-Diol-3,20-Dion-(11-18)-Lactol, C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>

**Molmasse.** 360,5 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.**

- Synthese (► **Steroidhormone**, Abb. 1): Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (NNR) aus dem Cholesterin gebildet. Hierbei sind verschiedene spezifische Enzyme beteiligt: das Cholesterin-Seitenketten-absplattende Enzym CYP11A1 (P450<sub>SCC</sub>) führt zum Pregnenolon, die 3 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase 3 $\beta$ -HSD bildet das ► **Progesteron**, mit Hilfe der C-21-Hydroxylase CYP21A2 (P450<sub>C21</sub>) wird 11-Desoxykortikosteron gebildet und die C-11-Hydroxylase CYP11B1 (P450<sub>C11 $\beta$</sub> ) synthetisiert schließlich das Kortikosteron. Mit Hilfe der Aldosteronsynthase CYP11B2 (P-450<sub>AS</sub> Typ I: 18-Hydroxylase/Typ II: 18-OH-Dehydrogenase), die ausschließlich in der Zona glomerulosa vorkommt, wird das Endprodukt Aldosteron gebildet.
- Transport: Im Blut ist Aldosteron zu 60 % mit geringer Affinität an Proteine (vorwiegend ► **Albumin**) gebunden. Ein relativ großer Anteil des Aldosterons liegt in freier, biologisch aktiver Form vor.

**Halbwertszeit.** 30 min

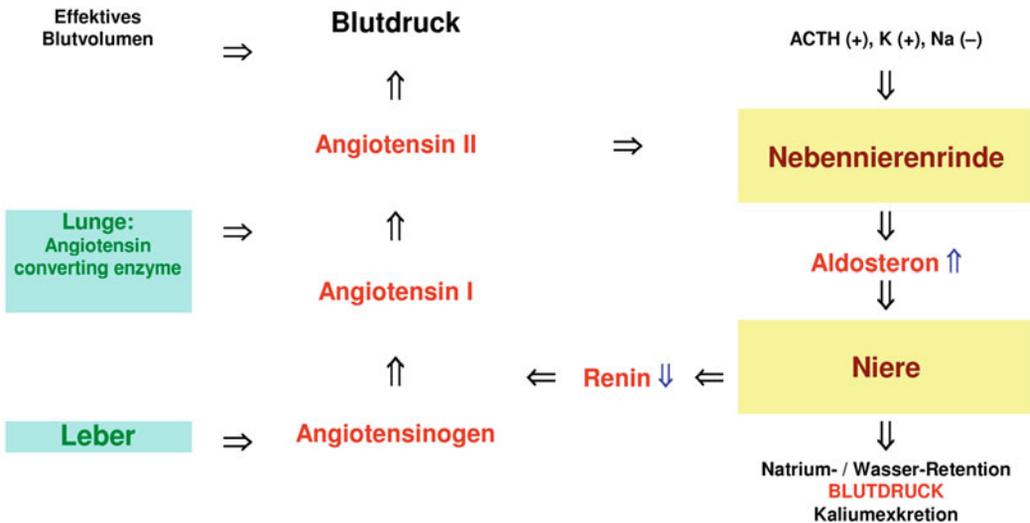
**Funktion und Pathophysiologie.**

Die Regulation der Aldosteronsynthese erfolgt über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (► **Abb. 1**).

Steigt die Aldosteronkonzentration an, bewirkt dies am distalen Tubulus der Nieren eine verstärkte Natrium- und Wasserretention mit einem Blutdruckanstieg, worauf die Reninsekretion der Niere abgesenkt wird. Das Renin spaltet von dem Angiotensinogen aus der Leber vier Aminosäuren ab, wodurch das biologisch inaktive Angiotensin I entsteht. Durch einen weiteren Abbau wird mit Hilfe des Angiotensin-Converting-Enzymes (ACE) das Oktapeptid Angiotensin II gebildet. Dieses Peptid hat eine vasopressorische Wirkung auf den Blutdruck. Andererseits stimuliert es über den Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1 in der Zona glomerulosa der NNR die Aldosteronsynthese, wodurch der Regelkreis geschlossen wird. Erhöhte Aldosteronkonzentrationen werden durch einen Reninabfall und eine verminderte Angiotensin-II-Konzentration in einen physiologisch sinnvollen Bereich abge- senkt.

- **Hyperaldosteronismus**
  - Primärer Hyperaldosteronismus (PHA): Aldosteron erhöht, ► **Renin** erniedrigt:
    - Conn-Syndrom (60–80 % des PHA): Die Ursache liegt in einem Nebennierenrindadenom, das autonom vermehrt Aldosteron produziert.

- Idiopathischer Hyperaldosteronismus (25 % des PHA): Es handelt sich um eine bilaterale Hyperplasie der Nebennierenrinde, die zur erhöhten Aldosteronproduktion führt.
- Primäre makronoduläre Hyperplasie der Nebennierenrin- den (1–5 % des PHA).
- Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (1–3 % des PHA): Autosomal dominant vererbte Form des Hyperaldosteronismus als Folge einer Mutation der Aldo- steronsynthetase, bei der ein chimäres Gen aus CYP11B1 und CYP11B2 gebildet wird, in deren Folge das Mineralo- kortikoid 11-Desoxykortikosteron, neben 18-OH-Kortisol, vermehrt produziert wird. Das 11-Desoxykortikosteron unterliegt der ACTH-Kontrolle, sodass dieser Mineraloko- rtikoidüberschuss mit Glukokortikoiden gehemmt und die Hypertonie geheilt werden kann.
- Sekundärer Hyperaldosteronismus: Aldosteron und Renin erhöht
  - Nierenarterienstenose (Renovaskuläre Hypertonie): Hierbei liegt entweder eine fibromuskuläre Hyperplasie oder eine Atherosklerose der Nierenarterien vor.
  - Renin-bildende Tumoren mit renalen Tumoren, dem Neph- roblastom (Wilms-Tumor) oder extrarenalen Renin-bilden- den Tumoren mit Lungenkarzinomen oder Karzinomen des uterogenitalen Trakts.
  - Maligne Hypertonie assoziiert mit Gefäßschädigungen (Netzhautblutungen, Enzephalopathie, Papillenödem).
  - Schwangerschaft: Östrogeninduzierte Erhöhungen des Ren- insubstrates sowie die Anti-Aldosteronwirkung des erhöh- ten Progesterons bewirken eine Renin- und Aldosteron- erhöhung.
  - Verminderung des Extrazellulärvolumens infolge Flüssig- keitsverlust durch Schwitzen, Durchfälle, Diuretika etc. füh- ren gegenregulatorisch zur Erhöhung von Renin und Aldo- steron.
- Pseudohypoaldosteronismus Typ I (PHA I). Ursache: Al- dosteronrezeptordefekt (autosomal dominante Form) oder Mutation im epithelialen Natriumtransporter (autosomal- rezessive Form). Symptom: Salzverlust in der Kindheit; Therapie: Kochsalzgaben (resistent gegenüber Mineraloko- rtikoidtherapie). Hormondiagnose: Erhöhtes Aldosteron und erhöhtes Renin.
- Herzinsuffizienz, Leberzirrhose: verminderte metabolische Clearance von Aldosteron.
- Bartter-Syndrom: fehlende Natrium-Rückresorption durch Mutationen des Furosemid-sensitiven Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>-Kotrans- porters, des apikalen K<sup>+</sup>-Kanals oder des basolateralen Cl<sup>-</sup>- Kanals.



Aldosteron. Abb. 1. Regulation des Renin-Aldosteron-Systems

- Gitelman-Syndrom: Mutation im Thiazid-sensitiven Natriumchlorid-Kotransporter mit folgender Hypokaliämie
- Hypoaldosteronismus:
  - Aldosteronsynthese-Typ-I-Defekt, 18-Hydroxylasemangel (früher Kortikosteron-Methyloxidase (CMO)-Typ-I-Mangel). Ursache: Mutationen im Aldosteron-Synthase-Gen CYP11B2, z. B. E255X und R384P. Neben Aldosteronabfall und Reninanstieg – Erniedrigung des 18-Hydroxykortikosterons.
  - Aldosteronsynthese-Typ-II-Defekt, 18-Oxidase-(18-OH-Dehydrogenase)-Mangel [früher: Kortikosteron-Methyl-Oxidase (CMO)-Typ-II-Mangel]. Ursache: Andere Mutationen im gleichen Aldosteron-Synthase-Gen CYP11B2, z. B. R181W und V386A. Neben Aldosteronabfall und Reninanstieg-Erhöhung des 18-Hydroxykortikosterons.
  - Hyporeninämischer Hypoaldosteronismus. Ursache: Verminderte Reninproduktion bei Diabetes mellitus, milder Nierenschädigung, einem Defekt der Umwandlung von Reninvorstufen zum aktiven Renin. Hormondiagnose: Erniedrigtes Renin und erniedrigtes Aldosteron.
  - Hypoaldosteronismus bei schwer kranken Patienten mit erhöhtem Renin. Ursache: Verschiebung der Steroidbiosynthese von den Mineralokortikoiden zu den Glukokortikoiden infolge der langandauernden ACTH-Stimulation.
  - Primäre Nebennierenrindensinsuffizienz (Morbus Addison). Ursachen: NNR-Atrophie infolge einer Autoimmunerkrankung mit Antikörpern gegen die Steroid-21-Hydroxylase (P450<sub>C21</sub>), Tumormetastasen, Tbc. Hormondiagnose: Neben erniedrigtem ▶ **Kortisol** auch erniedrigtes Aldosteron.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma, Urin

**Probenstabilität.** ▶ Tab. 1

Aldosteron. Tab. 1. Probenstabilität			
Temperatur (°C)	20–25	4–8	–25
	Probenstabilität		
Blut	8 h		
Serum, Plasma	8 h	24 h	> 3 Monate

#### Präanalytik.

- Erhöhungen bei Orthostase (aufrechter Körperhaltung), Einnahme von Diuretika, Spironolaktone, Natriumentzug, natriumarme Kost, Gravitätät
- Erniedrigungen bei Natriumzufuhr, natriumreicher Kost

#### Analytik.

- ▶ Immunoassays, ▶ Chemilumineszenz-Immunoassays, ELISA (▶ Enzyme-linked immunosorbent assay), ▶ Radioimmunoassay.
- Freies Aldosteron im Urin: Extraktion, ▶ Chromatographie, RIA
- Referenzmethode: ▶ Isotopenverdünnung-Gaschromatographie-Massenspektrometrie (▶ GC-MS)

**Konventionelle Einheit.** ng/L

**Internationale Einheit.** pmol/L

#### Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.

- Serum-Aldosteron:  $\text{ng/L} \times 2,77 = \text{pmol/L}$
- Harn-Aldosteron-C-18-Glukuronid:  $\mu\text{g}/24 \text{ h} \times 1,81 = \text{nmol}/24 \text{ h}$

**Referenzbereich — Erwachsene.** ▶ Tab. 2; ▶ Tab. 3

Aldosteron. Tab. 2. Referenzbereiche Erwachsene (Serum, Plasma)	
Serum oder Plasma	Konzentration (pmol/L)
Liegende Körperhaltung	80–450
Aufrechte Körperhaltung	100–870

#### Aldosteron. Tab. 3. Referenzbereiche Erwachsene (Urin)

Urin (24-h-Sammelurin)	Konzentration (nmol/d)
Freies Aldosteron plus Aldosteron-C-18-Glukuronid	6–45
Freies Aldosteron	0,17–0,89

**Referenzbereich — Kinder.** ▶ Tab. 4

#### Aldosteron. Tab. 4. Referenzbereiche Kinder (Serum)

Alter	Serumkonzentration (pmol/L)
1. Tag	600–2920
5. Tag	200–2300
6.–30. Tag	190–2250
1–12 Monate	190–1530
1–2 Jahre	170–1370
2–6 Jahre	110–750
6–14 Jahre	85–410

#### Indikation.

- Hypertonie, Nebennierenrinden-Erkrankungen
- Primärer und sekundärer Hyperaldosteronismus
- Hypoaldosteronismus
- Adrenogenitales Syndrom

#### Interpretation.

Erhöhungen:

- Sekundärer Hyperaldosteronismus
- Nierenarterienstenose
- Flüssigkeitsverluste, Diuretika
- Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Leberzirrhose
- Bartter-Syndrom (ohne Hypertonie)
- Primärer Hyperaldosteronismus (PHA)
- Aldosteronproduzierendes Adenom, Conn-Syndrom (60–80 % des hypokaliämischen und 30 % des normokaliämischen PHA)
- Idiopathischer primärer Hyperaldosteronismus (25 % des hypokaliämischen und ca 60 % des normokaliämischen PHA)
- Primäre Makronoduläre Hyperplasie der Nebennieren (1–5 % des PHA)
- Glukokortikoid-Supprimierbarer Hyperaldosteronismus (1–3 % des PHA)
- Pseudohypoaldosteronismus

Erniedrigungen:

- Primäre Nebennierenrindensinsuffizienz, Morbus Addison
- Isolierter Mineralokortikoidmangel:
- 18-Hydroxylasemangel Typ II
- Aldosteron-Synthetasedefekt, Methyl-Oxidase Typ-II-Defekt
- Sekundärer hyporeninämischer Hypoaldosteronismus

Ergänzende Untersuchungen: ▶ **Renin**, ▶ **Orthostase-Test**, ▶ **ACTH-Test** bei Verdacht auf eine NNR-Insuffizienz, ▶ **Aldosteron-Renin-Quotient**.

#### Diagnostische Wertigkeit.

- Basisdiagnostik des Hyper- bzw. Hypoaldosteronismus
- Weiterführende Differenzialdiagnostik mit Renin bzw. Funktionstesten (▶ Tab. 5)

Aldosteron. Tab. 5.

Primärer Hyperaldosteronismus vs. essenzieller Hypertonie	Diagnostische Sensitivität (%)	Diagnostische Spezifität (%)
Aldosteron im Serum	89	91
Freies Aldosteron im Urin	87	85

**Literatur.** Hubl W, Thomas L (2005) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1406–1424

Abdelhamid S, Blomer R, Hommel G et al (2003) Urinary tetrahydroaldosterone as a screening method for primary aldosteronism: a comparative study. *Am J Hypertens* 16:522–530

## Aldosteron-18-Glukuronid

W. HUBL

**Englischer Begriff.** aldosterone-18-glucuronide

**Definition.** Aldosteron-18-Glukuronid entsteht durch Konjugierung von ▶ **Aldosteron** mit Glukuronsäure und wird über die Niere im Harn ausgeschieden.

① Das Aldosteron-18-Glukuronid wird ohne vorherigen Abbau oder Reduktion direkt mit Glukuronsäure konjugiert und im Harn ausgeschieden. Es diente – vor der Etablierung moderner Analyseverfahren für Aldosteron – zur Basisdiagnostik des Hyper- bzw. Hypoaldosteronismus.

Angesichts des relativ hohen analytischen Aufwands (Hydrolyse, Extraktion, anschließende ▶ **Chromatographie** bzw. ▶ **Immunoassay**) und der eingeschränkten diagnostischen Sensitivität gilt die Bestimmung des Aldosteron-18-Glukuronids heute als obsolet.

**Literatur.** Hubl W, Thomas L (2005) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1406–1424

## Aldosteron-Renin-Quotient

W. HUBL

**Synonym(e).** ARQ

**Englischer Begriff.** aldosterone-renin-ratio

**Definition.** Der Aldosteron-Renin-Quotient dient zur Diagnose des primären Hyperaldosteronismus, insbesondere bei Patienten mit Normkaliämie im Frühstadium der Erkrankung, wobei die ▶ **Renin**- bzw. ▶ **Aldosteron**werte noch im Referenzbereich bzw. im leicht erhöhten Bereich liegen können.

**Durchführung.** Aldosteron- und Renin-Bestimmungen werden routinemäßig zur Diagnose des primären und sekundären Hyperaldosteronismus eingesetzt.

Der primäre Hyperaldosteronismus wird im fortgeschrittenen Stadium durch die charakteristische Laborkonstellation einer supprimierten Reninkonzentration bei erhöhtem Aldosteron – kombiniert mit einer Hypokaliämie und metabolischer Alkalose – angezeigt.

Schwieriger gestaltet sich die Labordiagnostik im Frühstadium der Erkrankung. Hier liegt häufig über Jahre noch eine Normkaliämie mit Hormonwerten im Referenzbereich vor.

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass der primäre Hyperaldosteronismus – unter Berücksichtigung dieser normkaliämischen, milden Form – wesentlich häufiger vorkommt als vermutet und 2,6–11 % der Hypertoniker einer Hypertonie-Spezialambulanz betreffen kann, 61 % davon normkaliämisch und 39 % hypokaliämisch.

Neben der getrennten Erfassung der Hormone wird nun eine Quotenbildung aus Aldosteron und Renin als Screeninguntersuchung empfohlen mit dem Vorteil eines pathologischen Ergebnisses bereits im oberen Referenzbereich des Aldosterons bzw. im unteren Referenzbereich des Renins.

Die diagnostische Sensitivität des Aldosteron-Renin-Quotienten wird von 66 und 89 % bei einer Spezifität von 67–100 % angegeben, die höheren Werte unter der Berücksichtigung einer Aldosteronkonzentration über 360 pmol/L (oberer Referenzbereich oder höher).

### Methoden

- Aldosteron und Renin-Konzentration
- ▶ **Chemilumineszenz-** ▶ **Immunoassays** (CLIA), ▶ **Radioimmunoassay**

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** EDTA-Plasma.

**Probenstabilität.** Bei Raumtemperatur 4 h stabil. Nicht kühlen, da es zur Kryoaktivierung des Renins kommen kann! Tiefgefroren 12 Monate stabil. Blutentnahme nach mindestens 2 h aufrechter Körperhaltung (Gehen/Stehen) des Patienten, da die ARQ-Werte bei Untersuchungen nach liegender Körperhaltung signifikant niedriger liegen als nach aufrechter Körperhaltung.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Aldosteron-Renin-Quotient: 0,1–71 (pmol/L/mIU/L). Der cutoff-Wert von 71 wurde für Screeningzwecke bei einer Sensitivität von 100 % festgelegt. Die diagnostische Spezifität beträgt hierbei auch 100 %.

Cut-off-Wert: Pathologisch (primärer Hyperaldosteronismus): ARQ > 71 mit einer Aldosteronkonzentration über 360 pmol/L  
Zur Beachtung: Die Cut-off-Werte des ARQ sind abhängig von den angewandten Methoden (z. B. Renin-Aktivität oder -Konzentration) und den verwendeten Dimensionen, deshalb schwanken die Cut-off-Angaben in der Literatur von 3–1000.

ARQ-Wert [pmol/L/mIU/L] bei Patienten mit essenzieller Hypertonie 0,1–191; bei primärem Hyperaldosteronismus 7–1000

Bei primärem Hyperaldosteronismus beträgt die diagnostische Sensitivität (▶ **Sensitivität, diagnostische**) 84 % und die diagnostische Spezifität (▶ **Spezifität, diagnostische**) 100 %.

### Indikation.

- Hypertonie mit spontaner Hypokaliämie
- Hypertonie und durch Diuretika provozierbare Hypokaliämie
- Akzelerierte Verlaufsform der Hypertonie und therapieresistente Hypertonie (≥ 3 Antihypertensiva)
- Nebennierenzufallstumor und Hypertonie.

**Literatur.** Perschel FH, Schemer R, Seiler L et al (2004) Rapid Screening Test for Primary Hyperaldosteronism: Ratio of Plasma Aldosterone to Renin Concentration Determined by Fully Automated Chemiluminescence Immunoassays. *Clin Chem* 50:1650–1655

Schwartz GL, Chapman AB, Boerwinkle E et al (2002) Screening for primary aldosteronism: Implications of an increased plasma aldosterone/renin ratio. *Clin Chem* 48:1919–1923

## Aldosteron-Suppressionstest

▶ **Kochsalz-Belastungstest**

### Alias

▶ **Benutzer-Kennung**

## Alkalidenaturierung

H. BAUM

**Englischer Begriff.** alkali denaturation

**Definition.** Bestimmung des Hämoglobin F durch Denaturierung des Hämoglobin A (HbA) im alkalischen Milieu

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** ▶ **Hämoglobin** wird in Cyanhämoglobin überführt. Durch Zugabe von Natronlauge wird HbA denaturiert und anschließend mit Ammonsulfat gefällt. Das in Lösung gebliebene ▶ **Hämoglobin F** (HbF) wird im Überstand photometrisch gemessen.

**Einsatzgebiet.** Bestimmung von HbF im Blut.

**Untersuchungsmaterial.** EDTA-Blut

**Instrumentierung.** Handmethode

#### Fehlermöglichkeit.

- Inkubationszeiten müssen strikt eingehalten werden
- Hämoglobin Barts wird nicht denaturiert und mitgemessen
- Ammonsulfatlösung muss gesättigt sein (40 % gesättigte Lösung)

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Aufwändige Handmethode, sie ist nicht automatisierbar.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Klassische Methode zur HbF-Bestimmung. Sie wird jedoch nur noch selten durchgeführt und ist durch andere Methoden (Elektrophorese, HPLC) ersetzt.

**Literatur.** Huber H, Pastner D, Gabl F (1972) Laboratoriumsdiagnose hämatologischer und immunologischer Erkrankungen. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 216–218

## Alkalireserve

O. MÜLLER-PLATHE

**Synonym(e).** CO<sub>2</sub>-Bindungskapazität

**Englischer Begriff.** CO<sub>2</sub>-combining power

**Definition.** Gehalt des Plasmas an Gesamt-CO<sub>2</sub> (CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) nach Äquilibrierung auf pCO<sub>2</sub> = 40 mmHg und bei Raumtemperatur

**i** Die Alkalireserve war die erste, noch mangelhaft standardisierte Messgröße, mit der Hinweise auf einen Mangel oder einen Überschuss an ▶ **Bicarbonat** erhalten werden konnten. Dabei wurde die CO<sub>2</sub>-Bestimmung volumetrisch nach CO<sub>2</sub>-Absorption durchgeführt. Der Parameter ist obsolet. Er wurde im Jahr 1957 durch ▶ **Standard-bicarbonat** ersetzt.

**Literatur.** Peters JP, van Slyke DD (1932) Quantitative Clinical Chemistry. II. Methods. 1st edn. Williams and Wilkins, Baltimore

## Alkalische Leukozytenphosphatase

▶ Leukozytenphosphatase, alkalische

## Alkalische Neutrophilenphosphatase

▶ Leukozytenphosphatase, alkalische

## Alkalische Phosphatase-(Isoenzyme)

▶ Phosphatase, alkalische

## Alkaloide

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** alkaloids

**Definition.** Basische, zumeist heterozyklische, im Pflanzenreich vorkommende, das Tierreich aber nicht ausschließende, Stickstoffverbindungen. Einige neutrale, biogenetisch von basischen Alkaloiden abstammende Verbindungen können den Alkaloiden zugeordnet werden. Aminosäuren, Peptide, Proteine, Nukleotide, Nukleinsäuren und Aminozucker werden gewöhnlich nicht den Alkaloiden zugeordnet (▶ **IUPAC-Definition**).

**i** Der Begriff Alkaloid wurde im Jahr 1819 vom Apotheker Carl Friedrich Wilhelm Meißner (1792–1853) vorgeschlagen. In seiner Arbeit „Ueber ein neues Pflanzenalkali (Alkaloid)“ beschreibt er ein Extrakt aus dem Samen des Läusekrauts (*Sabadill*, *Schoenocaulon officinale*) und schließt seinen Bericht mit folgender Schlussfolgerung: „Wäre es erlaubt diesem Stoff einen eigenen Namen zu geben, so würde ich vor der Hand Sabadillin vorschlagen; sollte er jedoch auch in anderen Arten von der Gattung Veratrum aufgefunden werden, so würde es wohl besser seyn ihn Veratrin zu nennen. Ueberhaupt

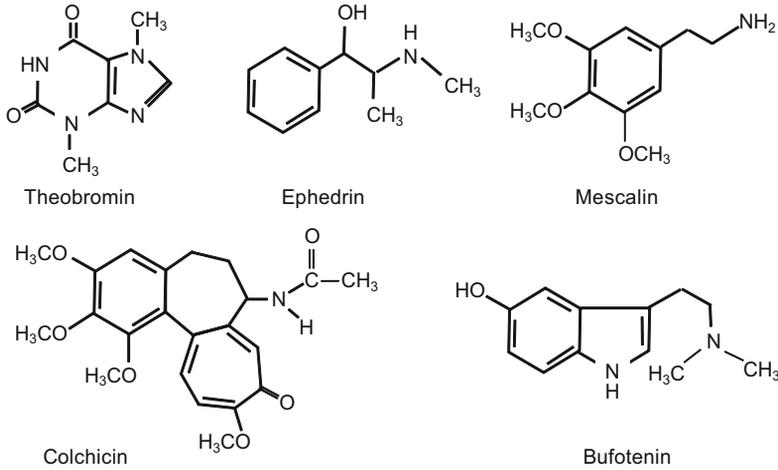
scheint es mir auch angemessen, die bis jetzt bekannten alkalischen Pflanzenstoffe nicht mit dem Namen Alkalien, sondern Alkaloide zu belegen, da sie doch in manchen Eigenschaften sehr von den Alkalien abweichen; sie würden daher in dem Abschnitt Pflanzenchemie ihre Stelle vor den Pflanzensäuren finden.“ Diese „Urdefinition“ der Alkaloide berücksichtigt also ausschließlich die alkalähnlichen Eigenschaften der so bezeichneten Pflanzeninhaltsstoffe. Später wurden als Alkaloide basisch reagierende, N-heterozyklische Pflanzeninhaltsstoffe mit pharmakologischer Wirkung bezeichnet.

Beide Definitionen sind jedoch nicht mehr tragfähig. So wurden einige nicht basisch reagierende N-Heterozyklen (z. B. Theobromin aus dem Kakaobaum *Theobroma cacao*), einige basisch reagierende Verbindungen ohne N-Heterozyklus aber mit Stickstoff in der Seitenkette (z. B. Ephedrin aus dem Gewöhnlichen Meerträubel *Ephedra distachya* und ▶ **Mescaline** aus dem Peyotekaktus *Lophophora williamsii*), sowie einige nicht basisch reagierende und keinen N-Heterozyklus enthaltende Stoffe (z. B. Colchicin aus der Herbstzeitlosen *Colchicum autumnale*), den Alkaloiden zugeordnet (▶ **Abb. 1**). Mit der Entdeckung von Alkaloiden im Reich der Tiere (z. B. Bufotenin (▶ **Abb. 1**) aus der Agakröte *Bufo marinus*), im Reich der Pilze (z. B. ▶ **Psilocybin** aus den Psilocybe-Pilzen) und der Beschreibung einer endogenen Alkaloidsynthese im Menschen (z. B. Tetrahydropapaverolin, Salsolinol, Norlaudanosin und ▶ **Morphin**), ist auch das Kriterium pflanzlicher Herkunft für eine allgemeingültige Alkaloiddefinition ungeeignet. Auch die pharmakologische Wirkung erscheint als unscharfes Kriterium, da diese mehr oder minder ausgeprägt sein kann und u.U. erst nach enzymatischer oder nichtenzymatischer Umwandlung (Giftung) des Alkaloids nachweisbar wird. Darüber hinaus sind einerseits auch viele Nichtalkaloide pharmakologisch wirksam und werden andererseits wichtige Wirkstoffe trotz Alkaloideneigenschaften nicht den Alkaloiden zugeordnet, z. B. einige Antibiotika und Vitamine.

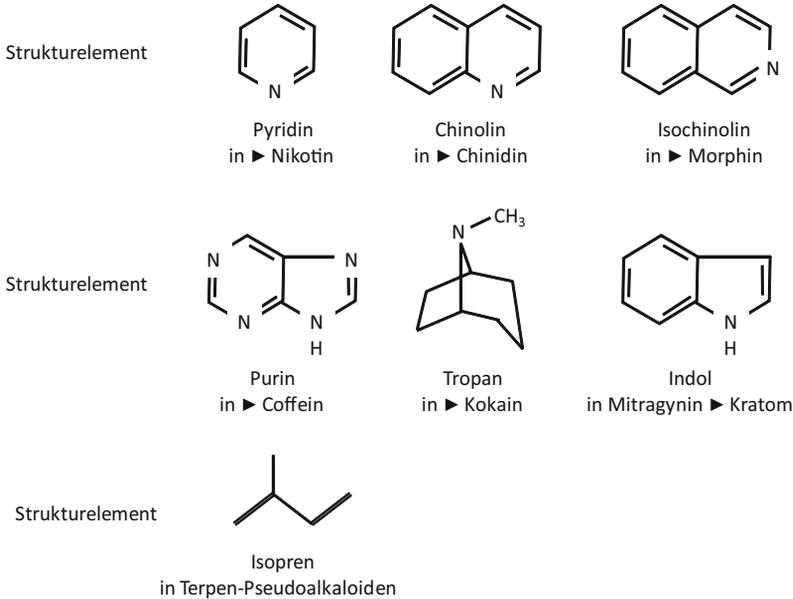
Eine Abgrenzung der Alkaloide von anderen stickstoffhaltigen Verbindungen erfolgt auch über die Biogenese. Danach leitet sich das Kohlenstoffskelett bei den echten Alkaloiden ganz oder teilweise aus einer oder mehreren Aminosäuren ab, während z. B. Kohlenstoffgerüst und Stickstoff der Pseudoalkaloide nicht aus Aminosäuren, sondern oft aus isoprenoïden (▶ **Abb. 2**) Verbindungen und späterem Einbau des Stickstoffs aus Ammonium stammen. Eine Untergruppe der Pseudoalkaloide sind z. B. die Terpenalkaloide mit dem hochtoxischen Aconitin aus dem Eisenhut, *Aconitum spec.* Schließlich sei noch erwähnt, dass Alkaloide ohne N-Heterozyklus aber mit einer stickstoffhaltigen Seitenkette auch als Protoalkaloide bezeichnet werden. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass eine allgemeingültige Definition der Alkaloide derzeit nicht vorliegt.

Bei der Vielzahl der mehr als Zehntausend Alkaloide ist nicht nur eine allgemeingültige Definition, sondern auch eine einheitliche Klassifizierung problematisch. Letztere erfolgt u. a. anhand der Herkunft, d. h. nach den Gattungen und Familien der Herkunftsorganismen (z. B. Aconitum-, Solanum-, Tabak-, Krötenalkaloide), nach der chemischen Struktur (z. B. Indol- und Isochinolinalkaloide als die quantitativ bedeutendsten Alkaloidgruppen; ▶ **Abb. 2**) oder der pharmakologischen Wirkung (z. B. Halluzinogene wie Psilocybin, Stimulantien wie ▶ **Coffein**, Sedativa wie Morphin). Auch hier sind Mehrfachzuordnungen durchaus möglich.

Alkaloide gehören zu den Stoffen des ▶ **Sekundärstoffwechsels**, sind also nicht für das unmittelbare Überleben ihrer Produzenten wichtig. Ihre biologische Funktion wird vor allem im Schutz vor Fressfeinden und mikrobieller Infektion gesehen. Alkaloide unterliegen in ihren Produzenten einem ständigen Turnover. Zum Schutz vor einer Selbstvergiftung sind Synthese- und Speicherorte gewöhnlich getrennt, d. h. hohe Alkaloidkonzentrationen liegen in speziellen, vom primären Stoffwechsel weitgehend getrennten, Speicherzellen oder Säften (Pflanzen) bzw. Drüsen, Nesselzellen und Sekreten (Tiere) vor. So wird z. B. ▶ **Nikotin** in der Wurzel der Tabakpflanze produziert und in den Blättern als Schutz vor Fressfeinden gespeichert. Eigenschutz wird auch durch die Synthese spezieller Transport- und Speicherformen (z. B. N-Oxide) erreicht, die als sog. Prodrug vom „Feind“ aufgenommen und erst in dessen Organismus durch chemische Modifikation in das eigentliche, toxische Alkaloid umgewandelt werden. Für die toxikologische Bewertung einer Alkaloidvergiftung sind deshalb Kenntnisse zu den aufgenommenen Pflanzenteilen sowie zur Phar-



**Alkaloide. Abb. 1.** Beispiele für nicht basisch reagierende N-heterozyklische (Theobromin), basisch reagierende nicht heterozyklische (Ephedrin, Mescalin), nicht basisch reagierende und nicht heterozyklische (Colchicin) sowie nicht pflanzliche (Bufotenin) Alkaloide (Erläuterungen s. Text)



**Alkaloide. Abb. 2.** Grundstrukturelemente ausgewählter Alkaloidgruppen mit Beispielalkaloiden (Strukturformeln s. unter dem jeweiligen Stichwort)

makodynamik und Pharmakokinetik der jeweiligen Alkaloide von Bedeutung.

Viele Alkaloide haben strukturelle Ähnlichkeiten mit **Neurotransmittern**. Sie wirken wie diese auf prä- und postsynaptische Rezeptoren, auf Enzyme des Neurotransmitterstoffwechsels oder auf die Neurotransmittersynthese und -ausschüttung und lösen dadurch (z. T. konzentrationsabhängig) stimulierende oder inhibierende Effekte am Nervensystem oder der Muskulatur aus. Einige Alkaloide wirken unmittelbar zellulär und können, in dem sie z. B. entsprechende Enzyme aktivieren oder hemmen, zytostatische, zytotoxische, mutagene oder karzinogene Effekte auslösen.

Im Rahmen der klinisch-chemischen Laboratoriumsdiagnostik sind Alkaloide als Pharmaka, als Bestandteil missbrauchter **Drogen** und als Ursache akuter, inzidenteller Intoxikationen bedeutsam. Zum Nachweis einiger Alkaloide sind Schnelltests basierend auf **Kolo-**

**rimetrie** und **Immunoassay** verfügbar. Sie liefern aber oft nur eine grobe Orientierung und unterliegen vielen Fehlerquellen, die zu falsch-positiven und falsch-negativen **Testergebnissen** führen können. Spezifischer sind Nachweistechiken auf der Basis von **Chromatographie** und **Massenspektrometrie**, wobei die Gaschromatographie-Massenspektrometrie (**GC-MS**) trotz zunehmender Bedeutung der **Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie** (LC-MS und LC-MSMS) noch immer als „Goldstandard“ der klinischen und forensischen Toxikologie gilt. Allerdings erfordern diese Analysetechniken nicht nur eine entsprechende Geräteausstattung des Labors, sondern wegen der Vielfalt der Alkaloide, die zudem oft nicht als Referenzsubstanzen verfügbar sind, auch eine ausgeprägte Expertise zu deren Biologie, Chemie, Pharmakologie und Toxikologie. Eine ausführliche Zusammenstellung zu den Alkaloiden als biogene Gifte findet sich bei Teuscher und Lindequist.

**Literatur.** Meißner\* W (1819) Ueber ein neues Pflanzenalkali (Alkaloid). J Chem Phys; XXV:377–381 (\*neue Schreibweise Meißner, auch Meissner)

Moss GP, Smith PAS, Tavernier D (1995) Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure (IUPAC Recommendations 1995) Pure & Appl Chem 67:1313

Teuscher E, Lindequist U (2010) Biogene Gifte. Biologie – Chemie – Pharmakologie – Toxikologie. 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

Grobe N (2009) Biosynthesis of Morphins in Mammals. Dissertation, Naturwissenschaftliche Fakultät I, Biowissenschaften, Martin-Luther-Universität Halle (<http://digital.bibliothek.uni-halle.de/hs/content/titleinfo/411034>; Stand: 28. September 2011)

## Alkalose, metabolische

O. MÜLLER-PLATHE

**Englischer Begriff.** metabolic alkalosis

**Definition.** Die metabolische Alkalose ist die durch Zunahme von Base oder Verlust von fixer (nichtflüchtiger) Säure entstehende Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts.

Allen respiratorischen Alkalosen gemeinsam ist eine positiv tendierende Basenabweichung, eine Zunahme von  $\text{cHCO}_3^-$  sowie eine pH-Zunahme, deren Ausmaß vom Grad der Kompensation abhängt. Die Kompensation erfolgt durch Hypoventilation zur Steigerung von  $\text{pCO}_2$  (► **Kohlendioxidpartialdruck**), jedoch nur soweit die Notwendigkeit der Sauerstoffversorgung es erlaubt. Die Entscheidung, ob die Störung in normaler Weise kompensiert ist oder nicht, kann mit Hilfe des Diagramms im Stichwort ► **Säure-Basen-Stoffwechsel** (► **Abb. 2**) getroffen werden.

Es werden zwei Gruppen der metabolischen Acidose unterschieden.

**Additionsalkalosen** durch erhöhte Basenzufuhr:

- Gabe von Bicarbonat („Natron“), basischen Antacida, Citrat, Laktat, Acetat
- Milch-Alkalisyndrom (Burnett-Syndrom)
- Posthyperkapnie: vorübergehend weiterbestehende  $\text{cHCO}_3^-$ -Erhöhung nach plötzlicher Normalisierung einer kompensierten chronischen Hyperkapnie durch Freimachung der Luftwege

**Subtraktionsalkalosen** durch Verlust von Säure:

- Gastrointestinaler Säureverlust: Gastrische Alkalose durch Erbrechen oder Magensaftdrainage, kongenitale Chlorid-Diarrhoe, villoses Adenom
- Renaler Säureverlust: Exzessive Mineralokortikoidwirkung bei primärem und sekundärem Aldosteronismus, Cushing-Syndrom, Kortikoidmedikation, Bartter-Syndrom, Pseudo-Conn-Syndrom (Glyzyrrhizinsäure in Lakritzen),  $11\beta$ -Hydroxylasemangel
- Diuretika, z. B. Thiazide, Etacrynsäure, Furosemid, Bumetanid
- Kaliummangel durch verminderte K-Zufuhr in der Nahrung, Laxantienabusus, Malabsorption

### Auswirkungen

Leichte, symptomlose Formen von metabolischer Alkalose mit pH bis etwa 7,5 kommen wegen der Häufigkeit von Diuretika- und Kortikoidmedikation sowie Kaliummangelzuständen häufig vor. Schwere Fälle mit pH 7,55 oder darüber können gefährlich werden durch Herzrhythmusstörungen und tetanische Krämpfe (Auswirkung auf ionisiertes ► **Calcium**), Hypokaliämie und Zunahme der  $\text{O}_2$ -Affinität des Hb mit nachteiligen Folgen für den ► **Sauerstofftransport**.

**Literatur.** Khanna A, Kurtzman NA (2001) Metabolic Alkalosis. Respiratory Care 46:354–365

## Alkalose, respiratorische

O. MÜLLER-PLATHE

**Englischer Begriff.** respiratory alkalosis

**Definition.** Die respiratorische Alkalose ist die durch Verminderung von Kohlendioxid (Hypokapnie) infolge alveolärer Hyperventilation entstehende Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts.

Allen respiratorischen Alkalosen gemeinsam sind die Abnahme von  $\text{pCO}_2$  (► **Kohlendioxidpartialdruck**) und ein pH-Anstieg, der je nach dem Grad der Kompensation unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Bei der **akuten** respiratorischen Alkalose (z. B. Hyperventilationssyndrom) besteht ein starker pH-Anstieg, denn es findet lediglich Pufferung durch die Nicht-Bicarbonatpuffer statt, wobei Bicarbonat im Wesentlichen auf Kosten von H-Hb zu  $\text{H}_2\text{CO}_3$  umgewandelt wird. Es resultiert nur eine geringfügige Abnahme von  $\text{cHCO}_3^-$  bei zunächst unveränderter Basenabweichung. Nach einigen Minuten heftiger Hyperventilation kann die Basenabweichung durch vermehrte Laktatproduktion infolge gesteigerter Glykolyse geringfügig abfallen.

Bei der **chronischen** respiratorischen Alkalose (z. B. Höhenatmung) tritt als Kompensation eine vermehrte renale Bicarbonatausscheidung hinzu (► **Säureausscheidung, renale**).  $\text{cHCO}_3^-$  und Basenabweichung nehmen deutlich ab. pH ändert sich relativ wenig. Die Entscheidung, ob die Störung in normaler Weise kompensiert ist oder nicht, kann mit Hilfe des Diagramms im Stichwort ► **Säure-Basen-Stoffwechsel** (► **Abb. 2**) getroffen werden.

Vorkommen bei folgenden Störungen:

- Stimulation des Atemzentrums: Hyperventilationssyndrom durch Erregung, Störung des Atemzentrums durch Tumor, Subarachnoidalblutung, Meningitis, Enzephalitis, Hirntrauma. Hormonale Einflüsse (Progesteron, Schwangerschaft). Medikamente (Theophyllin, Salizylate, Katecholamine, Analeptika). Leberzirrhose, septischer Schock (gram-negative Erreger)
- Reflektorische Stimulation: Höhenatmung, Lungenerkrankungen mit Hypoxämie, Lungenembolie, Atelektasen, Rechts-links-Shunt bei angeborenen Herzfehlern
- Mechanische Beatmung: artefizielle Hyperventilation.

### Auswirkungen

Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit durch Abnahme der ionisierten Ca-Fraktion im Plasma (► **Calcium**), evtl. mit Krämpfen, Parästhesien, Bronchiolenspasmus, typischen EKG-Veränderungen und Rhythmusstörungen. Abnahme der Hirndurchblutung, ev. mit Schwindel und Bewusstseinsstörung, im Extremfall Enzephalomalazie. Zunahme der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins mit Nachteilen für den ► **Sauerstofftransport**.

Tendenz zur Hypokaliämie und Hyperchlorämie

**Literatur.** Foster GT, Vaziri ND, Sassoons CS (2001) Respiratory Alkalosis. Respiratory Care 46:384–391

## Alkanthiole

- Mercaptane

## Alkapton

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Homogentisinsäurederivate

**Englischer Begriff.** alkapton

**Definition.** Im Urin und im Gewebe durch Oxidation entstehendes schwarz-braunes Abbauprodukt der ► **Homogentisinsäure**, welches sich bei Aufbewahrung des Urins unter Luftzutritt bei Patienten mit ► **Alkaptonurie** charakteristisch färbt.

Das als Alkapton bezeichnete, schwarz-braune Pigment entsteht im Urin und im Körper bei erhöhter Ausscheidung bzw. Konzentration von ► **Homogentisinsäure** durch oxidative Umwandlung zum Benzochinon, wenn der Urin unter Luftzutritt aufbewahrt wird oder mit Alkali (Harn + 10-%ige NaOH zu gleichen Teilen) versetzt wird. Bei saurem Harn und durch reduzierende Substanzen bleibt die Färbung aus. Durch Bindung der Homogentisinsäure an Bindegewebe und nachfolgende Oxidation zu einem chinoiden Polymer kommt es zu charakteristischen Braunfärbungen von Knorpel, Sehnen, Skleren, Herzklappen, Gefäßintima, Intervertebralscheiben, Nase, Ohren u. a. mit nachfolgender Degeneration (Ochronose).

Eine enzymatische oder massenspektrometrische Bestimmung der Homogentisinsäurekonzentration im Urin ist bei Verdacht auf ► **Alkaptonurie** (Fehlen der Homogentisatdioxygenase) zwingend.

**Literatur.** Hallmann L (1980) Klinische Chemie und Mikroskopie. 11. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Alkaptonurie

W.G. GÜDER

**Synonym(e).** Homogentisinazidurie

**Englischer Begriff.** alcaptonuria

**Definition.** Autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung mit Erscheinung der dunklen Verfärbung des Urins und später der Ohrmuscheln (Ochronose) und Augen (griech. aptein: erfassen) durch **Alkapton**.

**Beschreibung:** Rezessiv erblicher Defekt des Tyrosinabbaus auf der Ebene der Homogentisinat-1,2-Deoxygenase (Genlocus 3q21-q23), der zur erhöhten Ablagerung und Ausscheidung von Homogentisinsäure führt. Tritt 1:250.000 Geburten auf).

**Diagnostik:** Nachweis der erhöhten Homogentisinsäureausscheidung im Urin bei sich rasch dunkel färbendem Urin.

## Alkohol

► Ethanol

## Alkohol als Einflussgröße

W.G. GÜDER

**Synonym(e).** Ethanol als Einflussgröße

**Englischer Begriff.** effects of alcohol ingestion or administration; alcohol as influence factor

**Definition.** Ethanol kann die Konzentration vieler Analyte im Plasma oder Vollblut verändern. Wenn die Effekte durch physiologische Wirkungen des Alkohols die zu messenden Analyte in Ihrer Konzentration verändern, spricht man von Einflussgröße. Diese kann auch diagnostisch relevant sein, um Alkoholiker zu erkennen oder zu über-wachen.

**Beschreibung:** Ethanol kann auf der Basis verschiedener Mechanismen andere Analyten im Blut verändern. Dabei ist zwischen akuten Effekten nach auch nur einmaliger Alkoholzufuhr und chronischen Effekten bei langfristiger Einnahme von **Ethanol** zu unterscheiden.

### Akute Effekte:

- Senkung von Osteocalcin (bis 50 %), Prolaktin, Vasopressin, Kortisol, Atrialer Natriuretischer Faktor, Glukose
- Anstieg von Renin, Aldosteron, Triglyzeride, Laktat, pH und Bicarbonat.

### Chronische Effekte:

- Verminderung von Osteocalcin, Phosphat, Glutathion, Glukose, Fibrinogen, LDL-Cholesterin, Retinol bindendem Protein, freiem Testosteron
- Anstieg der  $\gamma$ -Glutamyltransferase (Induktion), Alaninamino-transferase (Leberschaden), Cholesterin, Triglyzeride, Östradiol, Adrenalin, Noradrenalin, Kohlenhydratdefizientes Transferrin, Harnsäure, alkalische Phosphatase, MCV der Erythrozyten.

Hiervon sind die toxischen Wirkungen des **Methanols** abzugrenzen.

**Literatur.** Guder WG, Narayanan S, Wisser H Zawta B (2009) Diagnostic Samples: From the Patient to the Laboratory. 4<sup>th</sup> ed. Wiley-Blackwell, Weinheim

Young DS (2007) Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests. 3<sup>rd</sup> edn. AACCC Press, Washington DC

## Alkoholbestimmung nach Widmark

► Widmark-Verfahren der Alkoholbestimmung

## Alkoholdehydrogenasen

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** ADH

**Englischer Begriff.** alcohol dehydrogenases

**Definition.** Eine Gruppe von relativ unspezifischen, in Leber und anderen Geweben vorkommenden alkoholabbauenden Enzymen mit breiter Substratspezifität, die auch dem oxidativen Abbau von **Ethanol** zu **Acetaldehyd** in Gegenwart von NAD<sup>+</sup> als Koenzym dienen.

**Beschreibung:** ADH sind zytosolisch lokalisierte, aus zwei Untereinheiten der Molmassen von je ca. 40 kDa bestehende, 4 Zinkatome pro Molekül enthaltende Enzyme (Molmassen zwischen 79 und 83 kDa) des oxidativen Abbaus von Ethanol, die folgende reversible Reaktion katalysieren:



Die ADH-Aktivität in der Leber nimmt von der perivenösen Zone 3 zur periportalen Zone 1 des Leberazinus kontinuierlich zu. Neben Ethanol wird eine Vielzahl endo- und exogener Substrate oxidativ in Anwesenheit von NAD<sup>+</sup> als Koenzym zu Aldehyden und Ketonen abgebaut, z. B. Glycerol zu Glycerolaldehyd, Retinol zu Retinal, Steroidalkohole zu Aldehyden und die Fettsäure-Omega-Oxidation katalysiert. Das pH-Optimum liegt bei 10,8, sodass beim physiologischen pH von 7,4 nur ca. 40 % der max. Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird. Gegenwärtig sind mehr als 20 Isoenzyme, die von sieben Genloci kodiert werden, bekannt. Sie werden hinsichtlich Untereinheitenzusammensetzung, Substratspezifität, Michaelis-Konstante (K<sub>m</sub>), Inhibitorempfindlichkeit (Pyrazol) und Organverteilung in 5 Klassen eingeteilt (► Tab. 1). Klasse 1 der ADH-Enzyme haben die höchste Affinität für Ethanol und sind daher die für den Ethanolabbau wichtigste Enzymklasse. Zusätzlich vorhandener, ausgeprägter Enzym polymorphismus wird in Zusammenhang gebracht mit individuellen Unterschieden des Ethanolstoffwechsels, Auftreten von Alkoholabhängigkeit und Manifestation alkoholischer Lebererkrankungen.

**Alkoholdehydrogenase. Tab. 1.** Klassen der menschlichen Alkoholdehydrogenasen (ADH)

Klasse	Genlocus	Allele	Untereinheiten	Km	Auftreten
I	ADH <sub>1</sub> ADH <sub>2</sub>	ADH <sub>1</sub> ADH <sub>2+1</sub> ADH <sub>2+2</sub> ADH <sub>2+3</sub>	$\alpha_1$ $\beta_1$ $\beta_2$ $\beta_3$	0,1–1,0 mmol/L 1,0–4,0 mmol/L	Leber Leber, Lunge
I	ADH <sub>3</sub>	ADH <sub>3+1</sub>	$\gamma_1$		Leber, Magen
I	ADH <sub>3</sub>	ADH <sub>3+2</sub>	$\gamma_2$		Leber, Magen
II	ADH <sub>4</sub>	ADH <sub>4</sub>	$\Pi$	34 mmol/L	Leber, Cornea, Niere, Lunge, alle Gewebe
III	ADH <sub>5</sub>	ADH <sub>5</sub>	X	> 1,0 mol/L	Leber, Magen, Haut, Cornea
IV	ADH <sub>7</sub>	ADH <sub><math>\Delta</math></sub>	$\Delta$	41,0 mmol/L	
IV		ADH <sub><math>\mu</math></sub>	M		Leber, Magen
V	ADH <sub>6</sub>	ADH <sub>6</sub>	–	28,0 mmol/L	–

**Literatur.** Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F (2006) Do Alcohol-Metabolizing Enzyme Gene Polymorphisms Increase the Risk of Alcoholism and Alcoholic Liver Disease? *Hepatology* 43:352–361

## Alkoholismusmarker

► Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

## Alkoholmissbrauchskenngrößen

T. ARNDT

**Synonym(e).** Alkoholismusmarker; Alkoholmissbrauch, Kenngrößen des Alkoholabusus

**Englischer Begriff.** alcohol abuse marker; markers of alcohol abuse; parameters of alcohol abuse

**Definition.** Klinische oder klinisch-chemische Kenngrößen, die in direktem oder indirektem Zusammenhang mit einem akuten oder chronischen Alkoholmissbrauch stehen und diesen anzeigen.

**i** Die hohe Prävalenz des Alkoholmissbrauchs (Alkoholabusus) in der Bevölkerung und die daraus erwachsenden sozialen und ökonomischen Belastungen des Patienten und der Volkswirtschaft begründen die anhaltende Suche nach sensitiven und spezifischen klinischen und klinisch-chemischen Kenngrößen des Alkoholmissbrauchs.

Für den Nachweis eines akuten Alkoholmissbrauchs steht mit der Blutalkohol-Konzentration (► **Ethanol**) eine analytisch und diagnostisch valide Kenngröße zur Verfügung. Ein wenige Tage zurückliegender Alkoholkonsum ist durch die Ausscheidung von ► **Ethylglukuronid** und ► **Ethylsulfat** im Urin spezifisch und sensitiv nachweisbar.

Für den Nachweis eines chronischen Alkoholmissbrauchs wurde in der Vergangenheit eine Reihe von Parametern vorgeschlagen, von denen sich allerdings nur die ► **γ-Glutamyltransferase-Aktivität** im Serum und das ► **Carbohydrate-deficient Transferrin (CDT)** als hinreichend aussagekräftig erwiesen (► **Tab. 1**).

Die Mehrzahl der Parameter zeigte eine zu geringe diagnostische Aussagekraft und/oder war analytisch schwer zugänglich und deshalb nicht hinreichend validiert.

**Literatur.** Arndt T, Gressner AM, Kropf J (1994) Labordiagnostik und Kontrolle des Alkoholabusus – ein Plädoyer für Carbohydrate-Deficient-Transferrin (CDT). *medwelt* 45:247–257

Arndt T (2011) Biomarker des Alkoholkonsums – Eine Übersicht. *Toxichem Krimtech* 78:419–430

## Alkylnitrite

► Poppers

## Alkylphosphate

► Organophosphate

## Allel

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** allele

**Definition.** Bezeichnung für eine von verschiedenen Zustandsformen eines Gens, die eine alternative Realisation desselben Charakters oder ► **Phänotyps** erlaubt und die an einem definierten Ort eines ► **Chromosoms**, einer DNA- bzw. eines RNA-Genoms liegt.

**i** Allel (griech. allelon: zueinander gehörig) polymorphe (alternative) Ausprägung eines genetischen Merkmals; jede Person besitzt an einem Genort (► **Locus**) zwei Allele, je ein Allel stammt von der Mutter und eines vom Vater. Ein Allel kann durch Mutation in ein anderes umgewandelt werden. Bei identischen Allelen eines Gens ist der Organismus für dieses ► **Gen** reinerbig (homozygot), bei unterschiedlichen Allelen mischerbig (heterozygot). Ein Allel ist rezessiv, wenn es in einem heterozygoten Organismus nicht in Erscheinung tritt und von dem dominanten Allel verdeckt wird. Ein Allel ist im

einfachsten Fall deswegen rezessiv, weil es kein oder ein biologisch inaktives Genprodukt ausbildet. Allele gelten als kodominant, wenn sie zu gleichen Teilen die Ausprägung eines Gens beeinflussen. Typisches Beispiel einer Allelie (Kodominanz) ist die Vererbung des klassischen Blutgruppensystems (► **AB0-Blutgruppensystem**). Die Ausbildung der Blutgruppenmerkmale wird durch die drei Gene A, B und 0 gesteuert. Die Gene A und B sind dominant über 0. Im heterozygoten Zustand AB kommen beide Allele nebeneinander gleichwertig zur Ausprägung, sie sind kodominant. Gibt es von einem Allel mehr als zwei Zustandsformen, so spricht man von multiplen Allelen, die in unterschiedlicher Häufigkeit (Allelfrequenz) in einer Population auftreten können. Nach dem ► **Hardy-Weinberg-Gleichgewicht** stehen die Genhäufigkeiten in einer idealen Population in einem stabilen Gleichgewicht zueinander. Diese konstante Verteilung der Häufigkeiten wird immer dann Änderungen erfahren, wenn einzelne Bedingungen einer Idealpopulation nicht mehr erfüllt sind (z. B. Verwandtenehen). Weitere Faktoren, die die Allelfrequenz verändern können, sind Selektionen und ► **Mutationen**, die auf die Überlebenswahrscheinlichkeit und Fertilität Einfluss haben können. Die genetischen Variabilitäten dienen in der Gerichtsmedizin zur genetischen Personenidentifizierung, wobei typische Allelmuster (Allel-Leitern) nachgewiesen werden können.

## Allel-Dropout

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** allele dropout

**Definition.** Verlust eines allelischen DNA-Fragments nach PCR-Vermehrung eines ► **AMP-FLP-Systems**.

**i** Sequenzbereiche mit einer hypervariablen oder variablen Anzahl von Tandemwiederholungen (► **VNTR-Sequenzen**) dienen in der Gerichtsmedizin zur genetischen Personenidentifizierung. Diese Bereiche können mittels Restriktionsverdau und anschließender ► **Southern Blot** analysiert oder mittels AMP-FLP amplifiziert und in der ► **Gelelektrophorese** dargestellt werden. Bei dem Nachweis mittels AMP-FLP steigt die Wahrscheinlichkeit, dass lange Sequenzrepetitionen verloren gehen, wenn zu geringe Mengen an Spuren-DNA („template“) eingesetzt werden oder wenn eine partielle Degradation der hochmolekularen DNA stattgefunden hat.

## Allelinstabilitätenanalyse

► LOH(loss of heterozygosity)-Analysen

## Allel-spezifische PCR

► ARMS-PCR

## Allel-spezifisches Oligonukleotid

► ASO-Sonde

## Allelverteilung

► Allelfrequenz

## Allergenkomponente

B. GIERTEN

**Englischer Begriff.** allergen components

**Definition.** Allergenkomponenten sind molekulare Einzelbestandteile von Allergenen, die spezifisches ► **Immunglobulin E** binden und so eine allergische Immunreaktion vom Soforttyp hervorrufen können. Die Bezeichnungen setzen sich aus der Abkürzung des lateinischen Namens der Allergenquelle und einer der Reihenfolge der Entdeckung entsprechenden Nummerierung zusammen. Beispiel: Bet v1 (erstes entdecktes Allergen aus der Birke *Betula verrucosa*). Die Vergabe dieser Bezeichnungen wird vom „Allergen Nomenclature Subcommittee“ unter der Schirmherrschaft der „International Union

**Alkoholmissbrauchskenngrößen.** Tab. 1. Labordiagnostische Kenngrößen des Alkoholmissbrauchs, die sich aufgrund unzureichender analytischer Validierung und/oder mangelnder diagnostischer Aussagekraft im Allgemeinen nicht durchsetzen konnten und als obsolet gelten

Kenngröße Anstieg bei Alkoholmissbrauch	Pathobiochemischer Mechanismus	Bewertung der diagnostischen Aussagekraft
Mittleres Erythrozytenvolumen (MCV)	Anstieg durch Ethanoltoxizität und durch Vitaminmangel (Folsäure, Vitamin B 12)	oft zur Diagnose herangezogen, obwohl vielfältige Zustände zu falsch-positiven Diagnosen führen können, z. B. Vitaminmangel, Retikulozytosen und hämatologische Tumore, nichtalkoholische Lebererkrankungen, Rauchen und Drogenmissbrauch, diagnostische Aussagekraft zusätzlich reduziert durch verzögerte Ansprechezeit aufgrund der Erythrozytenlebensdauer von ca. 120 Tagen
Aspartat-Aminotransaminase (AST)/Alanin-Aminotransaminase (ALT)-Aktivitäten im Serum und AST/ALT-Quotient	Schädigung der Hepatozyten durch Ethanol und seine Metabolite, Mangel an Pyridoxalphosphat als Coenzym von AST und ALT hemmt ALT stärker als AST, Abnahme der ALT-Aktivität im Ethanol-geschädigten Hepatozyten	Anstiege über den Referenzbereich für die einzelnen Enzyme und AST/ALT-Quotienten > 2, Einzelenzyme zu unempfindlich und unspezifisch, wenn überhaupt, sollte der Quotient betrachtet werden, dennoch zu viele Ursachen für falsch-positive Befunde, z. B. Skelett- und Myocardmuskelerkrankungen, nichtalkoholische Lebererkrankungen,
Glutamatdehydrogenase (GLDH)-Aktivität im Serum	bevorzugte Schädigung der GLDH-reichen Hepatozyten der perivenösen Zone	diagnostische Sensitivität und Spezifität zu gering, stark beeinflusst durch nichtalkoholische Lebererkrankungen
Acetaldehydkonzentration in Serum oder Plasma	Acetaldehyd ist Zwischenprodukt des Ethanolabbaus, Abnahme der Aldehyddehydrogenase-Aktivität durch Acetaldehyd-induzierte Mitochondrienschädigung und damit Akkumulation von Acetaldehyd im Blutkreislauf	geringe diagnostische Wertigkeit aufgrund der raschen Metabolisierung innerhalb weniger Stunden, verbessert bei Betrachtung der Acetaldehydkonzentration in den Erythrozyten
Acetaldehyd-Amin-Addukte	Bildung von Kondensationsprodukten von Acetaldehyd mit Katecholaminen (Tetrahydroisochinoline) und Tryptamin/Serotonin (Tetrahydro- $\beta$ -Carbolin)	geringe diagnostische Spezifität, Acetaldehyd-Amin-Addukte sind Bestandteil vieler Nahrungsmittel
Antikörper gegen Acetaldehyd-Addukte	im Tiermodell wirken die Addukte antigen	unzureichend untersucht, erhöhte Titer bei alkoholischen und nichtalkoholischen Lebererkrankungen
Acetatkonzentration in Serum oder Plasma	verstärkter Anfall durch Ethanolabbau, Induktion der ethanolabbauenden Enzyme durch frequenten Alkoholkonsum mit schnellerem und stärkerem Anstieg des Acetats	nicht erhöht bei Normalkonsum, noch nicht hinreichend klinisch validiert
$\alpha$ -Amino-n-Buttersäure und $\alpha$ -Amino-n-Buttersäure/Leucin-Quotient im Plasma	nutritive und metabolische Einflüsse wirken gleichsinnig auf beide Aminosäuren, während chronischer Alkoholkonsum eher die $\alpha$ -Amino-n-Buttersäure-Konzentration beeinflusst	2- bis 3-fach erhöhte $\alpha$ -Amino-n-Buttersäure-Konzentration bei Alkoholikern, Anstieg des Quotienten unter Alkoholmissbrauch, falsch-positive Befunde bei Ketoazidose und nichtalkoholischen Lebererkrankungen, reagiert schnell auf Abstinenz und Rückfall, deshalb für Verlaufskontrolle und nicht für Screening propagiert, analytisch aufwändig
Apolipoproteine AI und AII und HDL-Cholesterin im Serum	Induktion mikrosomaler Enzyme mit gesteigerter AI-, AII- und HDL-Synthese, erhöhter VLDL-Umsatz durch stimulierte Lipoproteinlipase	können in Kombination mit anderen Kenngrößen diagnostisch wertvoll sein, insgesamt jedoch zu unempfindlich und unspezifisch, Anstieg auch schon bei normalem Alkoholkonsum
Mitochondriales Isoenzym der AST (mAST)	weitgehend selektive Schädigung der Hepatozyten-Mitochondrien durch Ethanol mit Austritt der mAST	vor allem bei Alkoholikern, aber auch bei nicht-alkoholischen Lebererkrankungen erhöht
Aldehyddehydrogenase-Aktivität der Erythrozyten-Aktivität	Ethanol-induzierte Enzymschädigung	schwache Überschneidung zwischen Alkoholikern und Gesunden, deshalb recht spezifisch, zu träge in Bezug auf Abstinenz- und Rückfalldiagnostik
$\beta$ -Hexosaminidase-Aktivität im Serum	unbekannt	erhöhte Aktivitäten auch bei Schwangerschaft und nichtalkoholischen Lebererkrankungen, erhöhte Aktivität nach 10-tägigem Ethanolkonsum von 60 g Ethanol/Tag
5-Hydroxytryptophol (5-HTOL) und 5-HTOL/5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES)-Quotient im Urin	beides Metabolite des Serotonins, verstärkte Bildung von 5-HTOL durch Ethanol-bedingte Hemmung der Aldehyddehydrogenase bzw. Anstieg des NADH/NAD <sup>+</sup> -Quotienten	stark von Serotonin-Aufnahme beeinflusst (viele Südfrüchte sind serotoninreich), Spezifität des 5-HTOL/5-HIES-Quotienten relativ hoch, gute Ergänzung zum CDT, da kurzfristiger Alkoholkonsum erkannt wird
Dolichole im Urin	unbekannt	unzureichend
Methanol	Begleitsubstanz vieler Spirituosen, verzögerter Abbau in Gegenwart von Ethanol	wichtig für die sog. Begleitstoffanalytik in forensischen Fragestellungen, wird schnell metabolisiert, für Routineanalytik kaum geeignet

of Immunological Societies“ (IUIS) und der „World Health Organisation“ (WHO) überprüft.

**i** Allergenkomponenten werden entweder aus natürlichen Allergenen (nativ) oder synthetisch (z.B. in Bakterien, rekombinante Allergenkomponente) hergestellt. Den synthetischen Komponenten können je nach Produktionsmethode Kohlenhydratseitenketten der nativen Allergenkomponente fehlen. Dies kann die Tertiär- bzw. Quartärstruktur und damit die spezifische ► **Antikörperbindung** beeinflussen.

Anhand der Proteinsequenz werden sie in Proteinfamilien eingeteilt, womit sich Kreuzallergien (► **Kreuzreaktivität**) und ähnliche chemische Eigenschaften wie Temperaturstabilität erklären lassen. Beispielfhaft seien hier Proteinfamilien und einige ihrer diagnostisch wichtigsten Mitglieder genannt:

#### PR-10-Proteine (Bet-v1-Familie)

Diese Proteine gehören zu den stressinduzierten Zellproteinen. Sie werden in hohen Konzentrationen im Reproduktionsgewebe (Pollen, Samen und Früchte) exprimiert und sind hitzeunbeständig. Die biologische Funktion ist derzeit unklar. PR-10-Proteine rufen in der Regel eher leicht verlaufende allergische Reaktionen und lokale Reaktionen hervor. Zu dieser Familie gehören Allergenkomponenten wie

- Ara h8 aus Erdnuss
- Cor a1 aus Haselnuss
- Gly m4 aus Soja
- Mal d1 aus Apfel

#### Profiline

Profiline höherer Pflanzen stellen eine hoch konservierte Familie mit mindestens 75%iger Sequenzhomologie auch in entfernt verwandten Pflanzen dar. In Pollen, Pflanzenteilen und Latex vorkommende Profiline rufen in der Regel keine schwer verlaufenden allergischen Reaktionen hervor, bedingen jedoch wegen der hohen Sequenzhomologie zahlreiche Kreuzallergien bei Pollenallergikern. Sie können somit als Risikofaktor für eine Sensibilisierung gegen mehrere (Pollen-) Allergene und der pollenassozierten Nahrungsmittelallergie gelten. Beispiele:

- Bet v2 aus Birke
- Phl p12 aus Lieschgras
- Gly m3 aus Soja
- Hev b8 aus Latex
- Lipidtransferproteine (LTP)

LTP sind im Gegensatz zu PR-10-Proteinen relativ hitzebeständig und können schwere Sofortreaktionen beim Verzehr von gekochten und rohen Nahrungsmitteln hervorrufen:

- Par j2 aus Mauerglaskraut
- Art v3 aus Beifuß
- Ara h9 aus Erdnuss
- Pru p3 aus Pfirsich
- Cor a8 aus Haselnuss

#### Prolamin-Superfamilie

Zur Prolaminfamilie gehören pflanzliche, in Alkohol lösliche prolin- und glutaminreiche Speicherproteine. Klinisch relevante allergische Reaktionen wie „wheat dependent exercise induced anaphylaxis“ (WDEIA) werden z.B. von Tria a19, einem Omega-5-Gliadin aus Weizen ausgelöst.

Abhängig vom dem Anteil getesteter Individuen einer Bevölkerungspopulation, die spezifische IgE gegen ein bestimmte Allergenkomponente bilden, werden diese in Major- (bei  $\geq 50\%$  der betreffenden Allergiker) und Minorallergene  $< 50\%$  der betreffenden Allergiker) eingeteilt.

Allergenkomponenten werden wie herkömmliche Allergene in diagnostischen Systemen zum Nachweis spezifischer IgE-AK eingesetzt. Zusätzlich ist denkbar, sie zukünftig nach Standardisierung des Herstellungsprozesses („good manufacturing practice“) im Rahmen der spezifischen Immuntherapie (SIT) einzusetzen.

**Literatur.** Jörg Kleine-Tebbe, Markus Ollert, Thilo Jakob: Nomenklatur, Proteinfamilien, Datenbanken und potenzieller Nutzen; Allergy Journal 2010 Vol 19; S. 390–394  
www.allergen.org

www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/  
www.allergome.org

## Allergen-Quantifizierung

H. RENZ, B. GIERTEN

**Definition.** Identifizierung und Quantifizierung von Allergenen in Stäuben

**Funktion und Pathophysiologie.** Um das Ausmaß einer allergenen Exposition (z. B. in Innenräumen) abschätzen zu können, werden Staubproben der betreffenden Räume gesammelt und auf Major-Allergene untersucht. Major-Allergene sind die Bestandteile eines ► **Antigens**, die am häufigsten allergieauslösend sind. Die wichtigsten Major-Allergene können der Referenzwert ► **Tab. 1** entnommen werden.

Allergen-Quantifizierung, Tab. 1. Referenzbereiche

Allergen	Major-Allergen (Antigen)	Bewertung
Hausstaubmilbe Mehlmilbe	Der p1 Der f1	< 400 ng/g Staub: geringe Belastung 400–2000 ng/g Staub: signifikante Belastung 2000–10000 ng/g Staub: hohe Belastung > 10000 ng/g Staub: sehr hohe Belastung
Katze	Fel d1	< 400 ng/g Staub: geringe Belastung 400–2000 ng/g Staub: signifikante Belastung 2000–8000 ng/g Staub: hohe Belastung > 8000 ng/g Staub: sehr hohe Belastung
Schaben	Bla g1	> 2 units/g Staub: Sensibilisierungsrisiko
Hund	Can f1	> 10 µg/g Staub: Sensibilisierungsrisiko

Hausstaubproben können mittels Staubsauger und einer jeweils neuen Tüte unter standardisierten Bedingungen gewonnen werden. Werden nach Extraktion der Allergene in ► **Immunoassays** hohe Konzentrationen gemessen, die über den sogenannten Risikoschwellenwerten liegen (z. B. für Hausstaubmilbe 10 mg Milbenmajorallergen pro Gramm Hausstaub), sind Karenzmaßnahmen in Erwägung zu ziehen, z. B. das Entfernen von Teppichen oder der Bezug von Matratzen mit milbenundurchlässigen Bezügen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Staubproben, z. B. aus Matratzen, Polstermöbeln, Teppichböden

**Analytik.** Die Untersuchungen werden mit konventionellen ELISA durchgeführt. Entsprechende Tests werden kommerziell angeboten. Eingesetzt werden monoklonale Antikörper gegen entsprechende Allergen-Epitope. Die Allergene müssen in einem vorgeschalteten Schritt aus dem Biomaterialien extrahiert werden. Entsprechende Extraktionsverfahren und Extraktionspuffer sind validiert und in den Kits enthalten.

Internationale Standards sind gegenwärtig (noch) nicht verfügbar.

**Konventionelle Einheit.** Beispielhaft für Innenraum-Staubproben: ng/g Staub

**Referenzbereich — Erwachsene.** ► **Tab. 1**

**Referenzbereich — Kinder.** ► **Tab. 1**

**Indikation.**

- Bestimmung der Allergenexposition wichtiger Innenraumallergene bei Personen mit ganzjähriger allergischer Rhinitis, Asthma bronchiale und atopischem Ekzem
- Überprüfung von Maßnahmen nach Allergensanierung
- Qualitätskontrolle und Standardisierung von Allergenextrakten.

**Interpretation.** Die in ▶ Tab. 1 angegebenen Werte sind als Richtwerte zu interpretieren, die zu einem bestimmten Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit für eine Sensibilisierung widerspiegeln. Zur Vergleichbarkeit verschiedener Untersuchungsergebnisse ist eine standardisierte Materialgewinnung erforderlich. Außerdem ist vor der Extraktion der Allergene das Abwiegen des Untersuchungsmaterials für eine Konzentrationsangabe erforderlich.

**Literatur.** Thomas L (Hrsg) (2008) Labor und Diagnose. 7. Aufl. Frankfurt/Main, S 1120f

**Allergenspezifisches IgG**

▶ Antikörper, präzipitierende

**Allgemeine Suchanalyse**

B. GÜSSREGEN

**Englischer Begriff.** general unknown; multi target screening (analysis)

**Definition.** Qualitative Suchanalyse

**i** Bei der allgemeinen Suchanalyse wird bei einer Patientenprobe nach toxischen Substanzen, Medikamenten oder Drogen gesucht. Die häufigsten Anwendungen sind Fälle von akuten Intoxikationen oder Todesfälle mit ungeklärter Ursache. Meist wird die Analyse mit Hilfe der ▶ GC-MS durchgeführt.

**Alloalbumine**

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Paraalbumin; genetisches Bisalbumin

**Englischer Begriff.** alloalbumin; paralbumin; bisalbumin

**Definition.** Selten auftretende, durch Einzelpunktmutation bedingte genetische Albuminvarianten mit veränderter elektrophoretischer Mobilität ohne klinische Bedeutung.

**i** Seit der Erstbeschreibung im Jahr 1955 durch P.G. Scheurlen [Klin. Wschr. 33 (1955) 198] sind weltweit mindestens 23 genetische Albuminvarianten beschrieben worden (z. B. ▶ Albumin Kashmir, Kartago, Kenitra, Torino u.v. a.), die auf Einzelpunktmutationen zurückzuführen sind. Etwa 25 % der bekannten Mutationen sind in einem Sequenzsegment zwischen Position 354 und 382 lokalisiert. Kumulative Häufigkeiten in Europa und Japan liegen bei ca. 1:3000. Die heterozygote, autosomal kodominant vererbte Alloalbuminämie wird bei Routineuntersuchungen zufällig entdeckt auf Grund unterschiedlicher elektrophoretischer Mobilität der leicht strukturvarianten Albumine, die höhere („fast variant“) oder langsamere („slow variant“) Wanderungsgeschwindigkeit haben können und als Bisalbumin(ämie) imponieren (Doppelgipflichkeit des ▶ Albumins). Klinische Bedeutung besitzen Alloalbumine nicht.

**Literatur.** Somos S (1996) Alloalbuminaemia as a curious laboratory finding. Clin Chim Acta 254:73–76

**Alloantigene**

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Englischer Begriff.** alloantigen

**Definition.** Körperfremdes Antigen, welches von einem anderen Organismus derselben biologischen Spezies stammt.

**i** Alloantigene sind ▶ Antigene, die eine Person nicht trägt, aber die

bei anderen Individuen derselben Spezies vorkommen. Diese Antigene sind meist durch Mutation entstanden und haben keinen Krankheitswert, z. B. ▶ Blutgruppenantigene. Gegen Alloantigene können ▶ Alloantikörper gebildet werden, die z. B. in der Transfusionsmedizin eine große Rolle spielen.

**Literatur.** Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München  
Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (2003) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York

**Alloantikörper**

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Englischer Begriff.** alloantibody

**Definition.** Antikörper, der gegen ein körperfremdes Antigen gerichtet ist, welches von einem anderen Organismus derselben biologischen Spezies stammt.

**i** Alloantikörper sind ▶ Antikörper, die sich gegen ▶ Antigene, z. B. gegen ▶ Blutgruppenantigene, richten, die eine Person nicht trägt, aber die bei anderen Individuen derselben Spezies vorkommen. Diese Antigene (▶ Alloantigene) sind meistens durch Mutation entstanden und haben keinen Krankheitswert. Alloantikörper spielen in der Transfusionsmedizin eine große Rolle, da es bei Transfusion von Erythrozyten, die ein Antigen tragen, gegen den ein im Empfänger vorhandener Alloantikörper gerichtet ist, zu schweren hämolytischen Transfusionsreaktionen kommen kann. Zum Nachweis von Alloantikörpern führt man einen Antikörpersuchtest durch. Hierzu verwendet man Suspensionen von zwei oder drei Erythrozyten, deren Antigene bekannt sind und deren Antigenmuster sich ergänzt, um jeweils Antigen-positive und -negative Erythrozyten einzusetzen. Zur Identifizierung und Ermittlung der Spezifität eines Alloantikörpers wird die Reaktivität des Serums mit verschiedenen Erythrozyten, deren Antigenmuster bekannt ist, analysiert und anhand der Reaktionsstärken die Antikörperspezifität identifiziert. Unter der Voraussetzung, dass ein Alloantikörper obligat vorhanden ist, wird er auch als ▶ Isoagglutinin bezeichnet (z. B. anti-A, anti-B). Isoagglutinine sind eine Mischung von IgM, IgG und IgA, wobei der IgM-Typ zumeist überwiegt und in Gegenwart von Komplement eine Hämolyse bewirken kann. Autoantikörper sind hingegen Antikörper gegen Antigene, die eine Person selbst trägt.

**Literatur.** Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. Urban & Fischer, München  
Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (2003) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin Heidelberg New York

**Alloantikörper gegen Spermatozoen**

▶ Antikörper gegen Spermatozoen

**Allogene Adsorption**

▶ Adsorption erythrozytärer Antikörper

**Alloisoleucin**

A.C. SEWELL

**Englischer Begriff.** alloisoleucine

**Definition.** Marker der Ahorn-Sirup-Krankheit

**i** Alloisoleucin ist in menschlichen Körperflüssigkeiten normalerweise nicht vorhanden. Aufgrund eines 2-Ketosäuren-Dehydrogenase-Komplex-Mangels liegt bei Patienten mit Ahorn-Sirup-Erkrankung („maple syrup urine disease“) Alloisoleucin im Plasma und Urin vor. Es ist Marker für Ahorn-Sirup-Krankheit. *Cave!* In der Aminosäurenanalytik ist eine Trennung von Alloisoleucin und Methionin (▶ Methionin) aufgrund gleicher Retentionszeiten per se nicht gegeben, hierzu bedarf es einer Spezialmethode.

**Literatur.** Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Distur-

bances of Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich and Baltimore  
 Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics, Springer, Heidelberg Berlin New York pp 53–90

## Allopolyploidie

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** allopolyploid, allopolloid

**Definition.** Genommutation, die auf die Vervielfachung des diploiden Genoms (► **Diploidie**) verschiedener Art- oder Gattungszugehörigkeit zurückgeht.

**i** In der ► **Gentechnik** entstehen allopolyploide in der Regel durch Kreuzung verschiedener Arten. So besitzen viele unserer heutigen Kulturpflanzen ein Vielfaches des normalen ► **Chromosomensatzes**. Solche Formen zeichnen sich oft durch Riesenwuchs, d. h. Vergrößerung der Organe, aus. Natürlich entstandene Polyploide wurden vom Menschen ausgelesen. Heute versucht man mit verschiedenen Methoden Polyploide herzustellen. Eine chemische Methode ist die Anwendung des Colchicins. Die Ausschaltung des Spindelmechanismus bei der Zellteilung durch Colchicin führt zur Verdoppelung des Chromosomensatzes.

**Literatur.** Hafner L, Hoff P (1977) Genetik. Hermann Schroedel Verlag, Hannover Dortmund Darmstadt Berlin

## ALLP-Index

► Leukozytenphosphatase, alkalische

## Alsever-Lösung

A.M. GRESSNER

**Synonym(e).** Alsever-Puffer

**Englischer Begriff.** Alsever's solution

**Definition.** Antikoagulierende Pufferlösung zur Aufbewahrung von Erythrozyten für Testzwecke, beispielsweise ► **Komplementbindungsreaktion**

**i** Die Alsever-Lösung, benannt nach dem US-amerikanischen Hämatologen John Bellows Alsever (1908–1978), ist ein antikoagulierendes (durch Zusatz von Natrium-Citrat), isotonen, gepuffertes (pH 6,1), mit Energielieferanten für die ► **Glykolyse** der Erythrozyten (D-Glukose) versetztes Suspensionsmedium definierter Zusammensetzung zur sterilen Konservierung bei 2–8 °C von gewaschenen ► **Erythrozyten** aus Schafblut. Frisch entnommenes Blut wird zweimal mit Alsever-Lösung gewaschen (zentrifugiert) und anschließend im Verhältnis 1:5 (Erythrozyten/Pufferlösung) resuspendiert und gelagert. Je nach Verwendungszweck wird eine Haltbarkeit von bis zu 4 Wochen angenommen. Eine Abnahme der Reaktivität einzelner Oberflächenantigene kann nach längerer Lagerung eintreten. Ein Zusatz von ► **Antibiotika** kann die Lagerungsdauer verlängern.

**Literatur.** Hallmann L, Burkhardt F (1974) Klinische Mikrobiologie. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## ALT

► Alanin-Aminotransaminase

## Alternativhypothese

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

**Synonym(e).** H<sub>1</sub>

**Englischer Begriff.** alternative hypothesis

**Definition.** Als Alternativhypothese wird die zur Nullhypothese komplementäre Aussage bezeichnet

**i** Die Alternativhypothese steht der ► **Nullhypothese** entgegen. Üblicherweise entspricht sie dem logischen Gegenteil der Nullhypothese und beinhaltet die Aussage, dass ein Unterschied vorliegt. Das Ziel eines statistischen Tests (► **Test, statistischer**) besteht darin, die Alternativhypothese zu etablieren. Wird die Nullhypothese durch den statistischen Test abgelehnt und die Alternativhypothese damit angenommen, spricht man von einem statistisch signifikanten Testergebnis.

**Literatur.** Hilgers RD, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Altersabhängigkeit

► Einflussgrößen

## Aluminium

D. MEISSNER

**Englischer Begriff.** aluminium

**Definition.** Aluminium (chemisches Symbol: Al) ist ein ubiquitär vorkommendes Leichtmetall mit der Ordnungszahl 13. Es ist das drithäufigste Element der Erdkruste. Al gehört zu den für den Menschen nichtessenziellen ► **Ultraspurenelementen**.

**Struktur.** Aluminium liegt als dreiwertiges Kation vor. Im Plasma ist es zu 90 % an Proteine (vorwiegend Transferrin) gebunden; 10 % bilden einen citratgebundenen ultrafiltrierbaren Anteil.

**Molmasse.** Relative Atommasse: 26,9815

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Aufnahme von Al erfolgt hauptsächlich über Nahrungsmittel und Getränke. Die Resorptionsrate liegt unter 1 %. Die inhalative Aufnahme ist nur in der Arbeitsmedizin von Bedeutung. Im Blut verteilt sich Al zu je 50 % im Plasma und in den ► **Erythrozyten**.

Zu den Speichergeweben zählen Lunge, Knochen, Muskel und ZNS, bei hoher Belastung auch Milz und Leber. Die Ausscheidung erfolgt über den Urin.

Tolerierbare Aufnahme pro Tag: 1 mg/kgKG.

**Halbwertszeit.** 4–12 h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Wegen des ubiquitären Vorkommens ist eine Exposition des Menschen unvermeidlich. Die Gefährdung beruht hauptsächlich auf der neurotoxischen Wirkung des Al.

Orale Belastung in erster Linie durch kontaminierte Brunnen, Althaltige Zahnpasten, Antazida, Phosphatbinder. Parenterale Belastung durch Impfstoffe, allergene Extrakte, Infusionslösungen, Dialyselösungen. Berufliche Belastung durch Stäube und Dämpfe. Bei Aluminiumintoxikation wird eine niedrigdosierte ► **Deferoxamin**-Therapie empfohlen.

Im Alter und bei Nierenfunktionsstörungen steigt der Al-Gehalt des ZNS an.

Al beeinträchtigt die Hämoglobinsynthese (mikrozytäre, hypochrome Anämie), bei Dauerbelastung den Eisenstoffwechsel (normozytäre, normochrome Anämie), den Stoffwechsel des ► **Parathormons** und die Mineralisation des Knochens (Osteopathie) und die Wirkung von Neurotransmittern und Enzymen im Gehirn (Enzephalopathie). Bei beruflicher Belastung lungentoxische Wirkungen (Pneumonie, Metaldampffieber, Fibrose).

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma, Vollblut, Urin, Knochen, Gehirn, Haare

**Probenstabilität.** Vollblut, 20 °C: 7 Tage. Plasma, 20 °C: 7 Tage, 4–8 °C: 14 Tage, –20 °C: 1 Jahr  
 Urin, 20 °C: 3 Tage; 4–8 °C: 7 Tage, –20 °C: 1 Jahr, Gewebe –20 °C: 1 Jahr

**Präanalytik.** Blutabnahme morgens nach 12-stündigem Fasten. Hohe Kontaminationsgefahr durch Wasser, Reagenzien (auch Heparin), Geräte und sonstige Gegenstände, mit Handschuhen arbeiten. Zur

Blutabnahme Spurenelement-Röhrchen (Li-Heparin), zur Aufbewahrung und Bearbeitung speziell gereinigte Gefäße verwenden

**Analytik.** Elektrothermische (flammenlose) ▶ **Atomabsorptionsspektrometrie**, Neutronenaktivierungsanalyse, „inductively coupled plasma“

**Konventionelle Einheit.** µg/L, µg/d, µg/g

**Internationale Einheit.** µmol/L, µmol/d, mmol/kg

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** µmol/L(d,g) = 0,03706 × µg/L(d,g), µg/L(d,g) = 26,982 × µmol/L(d,g)

**Referenzbereich — Erwachsene.** Vollblut: < 5 µg/L, Plasma/Serum: < 5 µg/L, Urin: < 25 µg/L, Knochen: < 13 µg/g, Gehirn: < 3,5 µg/g TG, Haare: < 10 µg/g

**Referenzbereich — Kinder.** s Erwachsene

**Indikation.** Dialysepatienten, beruflich exponierte Personen, Patienten mit unklaren toxikologischen Symptomen bei möglicherweise erhöhter Aluminiumaufnahme, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Der Wert der Al-Bestimmung bei Morbus Alzheimer ist umstritten.

**Interpretation.** Die Gefahr einer Al-Intoxikation bei Nierengesunden ist gering. Zum Nachweis einer Belastung oder Vergiftung eignen sich Plasma (aktuelle Zufuhr), Urin (kurze Zeit zurückliegende Exposition) oder der Nachweis und die Bestimmung von Al im Knochen (Gesamtkörperlast) sowie der ▶ **Deferoxamin-Test**. Werte im Plasma oder Serum bis 40 µg/L gelten als unbedenklich, bei darüber liegenden Werten ist den Ursachen nachzugehen. Werte > 100 µg/L sprechen für eine leichte, > 200 µg/L für eine schwere Intoxikation. Haare sind nur bei hoher Belastung mit Serumwerten > 50 µg/L als Indikator geeignet.

Deferoxamin-Test (5 mg/kg KG): Werte > 150 µg Al/L Serum sind pathologisch

MAK-Wert: 6 mg Al/m<sup>3</sup>, BAT-Wert (Urin): 200 µg Al/L bei Schichtende

PTWI-Wert: 7mg/kg KG, Grenzwert im Trinkwasser: 200 µg Al/L

**Diagnostische Wertigkeit.** Erkennung einer übermäßigen Al-Aufnahme über Lebensmittel, Gebrauchsgegenstände, Arzneimittel, Therapieverfahren oder aus der Arbeitsumwelt sowie Erkennung einer verminderten Al-Ausscheidung bei Niereninsuffizienz.

**Literatur.** Elsenhans B (2002) Aluminium. In: Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, S 227–231

## Alu-Sequenzen

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** alu sequences; alu repeats

**Definition.** Repetitive DNA-Sequenz im humanen ▶ **Genom**

**i** Bezeichnung für eine Familie von ca. 300 bp langen, sequenzverwandten repetitiven Elementen, die in einer Kopienzahl von bis zu 900.000 über das menschliche Genom verteilt vorliegen und rund 55 % der humanen DNA ausmachen. Ihren Namen tragen die Alu-Sequenzen, weil sie etwa in der Mitte eine Schnittstelle für das ▶ **Restriktionsenzym Alu I** (5'-AG→CT-3') tragen. Alu-Sequenzen zeichnen sich durch lange poly(dA)-Folgen am 3'-Ende aus und sind meist von kurzen (7–20 bp) direkten Sequenzwiederholungen flankiert. Ihre genaue Funktion ist derzeit noch unbekannt, doch wird spekuliert, dass diese Elemente entscheidende Funktionen bei der Entstehung von evolutionärer Diversität besitzen. Alu-Sequenzen lassen sich experimentell dazu ausnutzen, um menschliche DNA (z. B. in der Gerichtsmedizin) nachzuweisen. Bei der Amplifikation mit Primern, die innerhalb dieser Alu-Sequenzen binden, entstehen charakteristische Bandenmuster, die man als genetischen Fingerabdruck (▶ **Fingerprint**) des untersuchten Individuums bezeichnen kann.

**Literatur.** Kazanian HH Jr (2004) Mobile Elements: Drivers of Genome Evolution. Science 303:1626–1632  
Iizuka M, Mashiyama S, Oshimura M et al (1992) Cloning and Polymerase Chain Reaction-Single-Strand Conformation Polymorphism Analysis of Anomalous Alu Repeats on Chromosome 11. Genomics 12:139–146

## AMA

▶ **Autoantikörper gegen Mitochondrien**

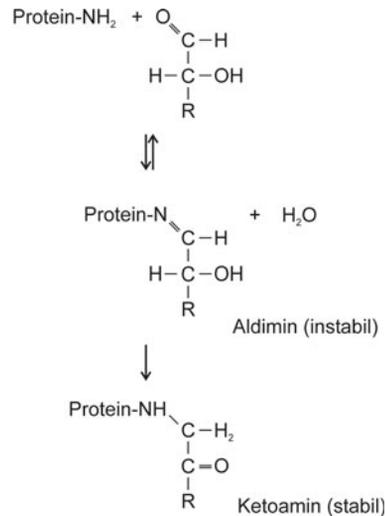
## Amadori-Reaktion

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** Amadori-Umlagerung

**Englischer Begriff.** Amadori rearrangement

**Definition.** Umwandlung von Aldose N-Glykosiden zu Ketose N-Glykosiden unter saurer oder alkalischer Katalyse (▶ **Abb. 1**)



**Amadori-Reaktion. Abb. 1.** Schematische Darstellung des Reaktionsablaufs [aus Löffler u. Petrides (1997)]

**i** Eine Amadori-Reaktion ist der zweite, langsame Schritt in der nicht-enzymatischen Glykierung von Proteinen, bei dem ein stabiles Ketoamin entsteht, das nicht mehr spontan zerfällt oder abgebaut wird. Spielt eine Rolle bei der Bildung von ▶ **Hämoglobin A1c** (HbA1c) und ▶ **Fruktosamin**.

**Literatur.** Löffler G, Petrides PE (1997) Biochemie und Pathobiochemie. 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Amadori-Umlagerung

▶ **Amadori-Reaktion**

## AMA-M2

▶ **Autoantikörpern gegen Mitochondrien**

## Amanitine

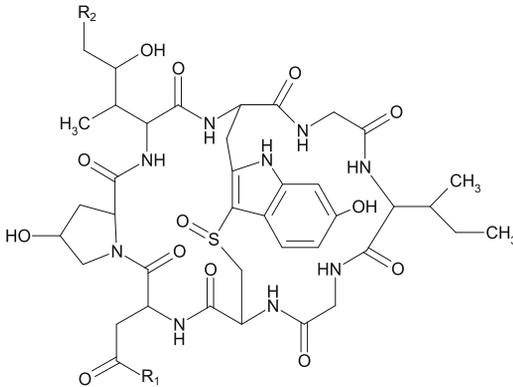
W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

**Synonym(e).** Amatoxine

**Englischer Begriff.** amanitins; amatoxins

**Definition.** Amanitine sind die toxischsten bedeutsamsten Giftstoffe des Knollenblätterpilzes (*Amanita phalloides*)

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Man unterscheidet  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Amanitin (► Abb. 1). Das ebenfalls im Knollenblätterpilz enthaltene ► **Phalloidin** ist toxikologisch von geringerer Bedeutung. Die Amanitine werden in die Darmepithelzellen aufgenommen und langsam in das Blut abgegeben, in dem sie schon 48 h nach Ingestion nicht mehr nachweisbar sind. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend mit der Galle. Es besteht ein enterohepatischer Kreislauf. Im Urin sind Amanitine erst nach 6–12 h nachweisbar.



**Amanitine.** Abb. 1. Strukturformel  $\alpha$ -Amanitin:  $R_1$ :  $\text{NH}_2$ ;  $R_2$ :  $\text{H}_2\text{OH}$ ;  $\beta$ -Amanitin:  $R_1$ :  $\text{OH}$ ;  $R_2$ :  $\text{H}_2\text{OH}$ ;  $\gamma$ -Amanitin:  $R_1$ :  $\text{NH}_2$ ;  $R_2$ :  $\text{H}$

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Amanitine hemmen in Leber- und Nierenzellen die DNA-abhängige RNA-Polymerase B und damit die Transkription der Messenger-RNA. Dies führt mit einer Latenz von 48 h zum Untergang von Leber- und Nierenzellen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Urin, Serum

**Analytik.** Vorproben:

- Zeitungspapier: Rohes Pilzmaterial auf Zeitungspapier ausdrücken, trocknen und Salzsäure zufließen lassen.
- Sporenidentifikation

Quantitative Bestimmung mittels ► **Radioimmunoassay** oder ELISA (► **Enzyme-linked immunosorbent assay**), wegen der höheren Konzentration bevorzugt im Urin und nicht im Serum. Außerdem LC-MS oder weniger empfindlich HPLC.

Bei Intoxikation finden sich 24 h nach Ingestion  $> 1,5 \mu\text{g/L}$  Amatoxine im Urin, überwiegend zwischen 10 und 100  $\mu\text{g/L}$ .

**Indikation.** Verdacht auf Knollenblätterpilzvergiftung: In Deutschland werden die meisten schweren Pilzvergiftungen durch Knollenblätterpilze verursacht. Die tödliche Amatoxindosis (0,1 mg/kg KG) ist in ~40 g Knollenblätterpilz enthalten.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Bestimmung von Amanitinen mittels ► **Immunoassay** ist eine gute Methode zur Diagnose einer Knollenblätterpilzvergiftung. Zur Verlaufskontrolle werden außerdem ALT (GPT), Bilirubin und Gerinnungsfaktoren bestimmt.

**Literatur.** Degel F (2009) Poisonous mushrooms. In: Külpmann WR (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 809–823

## Amatoxine

► Amanitine

## Amber-Mutation

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** amber mutation

**Definition.** ► **Mutation**, bei der durch Basenaustausch das ► **Terminationssignal** UAG („amber codon“) entsteht.

► Eine Amber-Mutation ist eine Punktmutation, die ein Aminosäure-codierendes Codon in ein ► **Stop-Codon** (Unsinn-Mutation, Nonsense-Mutation) überführt. Dadurch kommt es während der ► **Translation** der mRNA zu einem Abbruch der Protein-Biosynthese. In der ► **Gentechnik** werden Amber-Mutationen gezielt in Klonierungsvektoren (► **Vektoren**) eingebracht, da sich entsprechende Vektoren nur in speziellen Wirtszellen vermehren können und so zur biologischen Sicherheit beitragen.

## AMH

► Anti-Müller-Hormon

## Amidoschwarz-Färbung

R. WESTERMEIER

**Englischer Begriff.** amido black staining

**Definition.** Die Amidoschwarz-Färbung dient dem Nachweis von elektrophoretisch getrennten Proteinen in ► **Celluloseacetatfolien**, Agarosegelen oder auf ► **Blotmembranen**.

► Nach der ► **Agarosegelelektrophorese** werden die Proteine im Gel mit einer Säure oder mit Antikörpern (► **Immundefixation**) fixiert. Nach dem mehrmaligen Waschen des Gels wird es vollständig auf seinem Glas- oder Folienträger getrocknet. Anschließend erfolgt eine - wegen der dünnen Schicht - schnelle Färbung der Proteinzonen: 5 min in 0,5 % (g/v) Amidoschwarz in 90 % Methanol/10 % Essigsäure. Entfärbt wird mit 90 % Methanol/10 % Essigsäure. Die weitere Auswertung wird mit einem ► **Densitometer** durchgeführt.

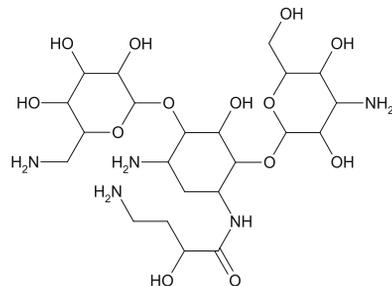
**Literatur.** Westermeier R (2004) Electrophoresis in Practice. Wiley-VCH, Weinheim

## Amikacin

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

**Englischer Begriff.** amikacin

**Definition.** Aminoglykosid-Antibiotikum (► Abb. 1)



**Amikacin.** Abb. 1. Strukturformel

**Molmasse.** 585,61 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Amikacin wird parenteral appliziert und weitgehend unverändert renal eliminiert.

**Halbwertszeit.** 2–3 h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei akuter Intoxikation finden sich Schwindel, Übelkeit, Nystagmus, zunehmende Schwerhörigkeit, Ertaubung, renale Funktionseinschränkung bis zur Anurie.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma (P), Serum (S)

**Analytik.** ► **Immunoassay**, ► **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** (HPLC)

**Indikation.** Therapeutisches Drug Monitoring

**Interpretation.** Therapeutischer Bereich (S, P): 15–25 mg/L (Peakkonzentration),  $< 5 \text{ mg/L}$  (► **Talkonzentration**); toxisch:  $> 30 \text{ mg/L}$ ; komatös-letal: unbekannt.

**Literatur.** Ludewig R (1999) Akute Vergiftungen. Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 100–102

## Aminoacidurie(n)

▶ Aminosäuren

## Aminoacyl-tRNS-Synthetase-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

## α-Aminoadipinsäure

A.C. SEWELL

**Englischer Begriff.** alpha-aminoadipic acid

**Definition.** Marker der 2-Oxoadipinacidurie

ⓘ Diese ▶ **Aminosäure** ist im menschlichen Plasma nicht, jedoch im Urin in geringen Mengen nachweisbar. Patienten mit 2-Oxoadipinacidurie zeigen moderat erhöhte Werte im Plasma und eine deutlich erhöhte Urinausscheidung. Leicht erhöhte Urinkonzentrationen kommen bei Saccharopinurie und Hyperlysinurie vor.

**Literatur.** Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis, Urban & Schwarzenberg, Munich and Baltimore  
Sewell AC, Herwig J, Böhles H et al (1999) Normal kynurenine metabolism in 2-oxoadipic aciduria. J Inher Metab Dis 22: 949–950

## α-Aminobenzyl-Penicillin

▶ Ampicillin

## Aminobernsteinsäure

▶ Asparaginsäure

## α-Aminobuttersäure

A.C. SEWELL

**Englischer Begriff.** alpha-aminobutyric acid

**Definition.** Isomer der Aminobuttersäure

ⓘ Grundsätzlich in menschlichen Körperflüssigkeiten nachweisbar, jedoch in niedrigen Konzentrationen. In Plasma beträgt sie ca. 10–20 % der von ▶ **Alanin**. Erhöht bei generalisierter Hyperaminoacidurie, aber keine spezifische metabolische Störung bisher bekannt.

**Literatur.** Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis, Urban & Schwarzenberg, Munich and Baltimore

## γ-Aminobuttersäure als Neurotransmitter

A.C. SEWELL

**Synonym(e).** Piperidinsäure; GABA

**Englischer Begriff.** gamma-aminobutyric acid; GABA

**Definition.** Eine nichtproteinogene Aminosäure, die als Neurotransmitter mit inhibitorischen Eigenschaften im zentralen Nervensystem wirkt.

ⓘ γ-Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Im Jahr 1950 wurde die Synthese von GABA im Gehirn aus Glutamat mittels Glutamat-Decarboxylase von Roberts und Frankel nachgewiesen. Nach Freisetzung in den Synapsen, wird GABA in die benachbarten Gliazellen aufgenommen. Dort wird es durch die GABA-Transaminase zu Glutamin umgewandelt und bei Bedarf wieder in die präsynaptische Zelle gebracht und zu Glutamat umgewandelt (Glutaminzyklus). Danach kann es erneut in GABA umgewandelt werden. Zur Synthese von GABA wird Pyridoxalphosphat als Kofaktor benötigt. Dies erklärt

das Auftreten von Krampfanfällen beim ▶ **Vitamin-B6-Mangel**. Eine verminderte Synthese von GABA führt zu epileptischen Anfällen. GABA-Analoga (wie z. B. Vigabatrin) werden zur Behandlung von Epilepsie und Bluthochdruck eingesetzt.

GABA wird mittels Aminosäurenanalyse in Plasma, Urin und Liquor bestimmt, allerdings ist GABA eine recht instabile Verbindung. Eine spezielle Probenaufbereitung ist daher erforderlich. Bei Verdacht auf eine angeborene Störung der GABA-Synthese, muss eine Therapie mit GABA-Analoga (z. B. Vigabatrin) ausgeschlossen sein.

**Referenzbereiche:** < 1 Jahr: 20–40 nmol/L; > 1 Jahr 40–150 nmol/L (Liquor)

**Literatur.** Jaeken J, Jakobs C, Wevers R (2000) Disorders of Neurotransmission. In: Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G (eds) Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 3rd edn. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 301–311  
Roberts E, Frankel S (1950) Gamma-aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. J Biol Chem 187:55–63

## α-Amino-n-Buttersäure/Leucin-Quotient

▶ Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

## Aminocarbonsäuren

▶ Aminosäuren

## p-Aminohippursäure-Clearance

W.G. GUDER

**Synonym(e).** PAH-Clearance; Renaler Plasmafluss

**Englischer Begriff.** p-Aminohippurate clearance

**Definition.** Messung der Ausscheidungsrate von infundierter PAH als Maß für den renalen Plasmafluss (bei normaler tubulärer Funktion) und durch Subtraktion der filtrierten Rate, der renalen fraktionellen Extraktion und damit der sekretorischen Leistung der Tubuli.  
Renaler Plasmafluss = PAH-Clearance × Hämatokrit

**Durchführung.** p-Aminohippursäure (PAH) wird infundiert, so dass eine Konzentration von ca. 10 mg/dL im Plasma erreicht wird. Die ausgeschiedene Menge wird über die gesamte Infusionszeit gemessen und die PAH-Clearance nach dem Fick-Prinzip berechnet:  
Clearance(mL/min) = (Urinkonzentration × Urinvolumen)/Plasmakonzentration × min Sammelzeit.

**Funktion und Pathophysiologie.** p-Aminohippurat wurde als Modellsubstanz für die tubuläre Sekretion in experimentellen und diagnostischen Studien eingeführt. Da die Summe aus glomerulärer Filtration und der Differenz von Rückresorption und Sekretion, die im Urin gemessen wird, bei normaler Nierenfunktion nahezu ausschließlich von der renalen Durchblutung abhängt, wurde die PAH-Clearance als ▶ **Messgröße** für den renalen Plasmafluss eingesetzt. PAH wird nahezu vollständig während einer Passage durch die Nieren ausgeschieden. Die normale Ausscheidungsrate von über 500 mL/min beinhaltet die glomeruläre Filtrationsrate von ~120 mL/min und die proximal tubuläre Sekretionsrate von ~380 mL/min. Bei Reduktion der tubulären Funktion oder der renalen Durchblutung kommt es zu einer Reduktion der fraktionellen Extraktion von PAH.

**Diagnostische Wertigkeit.** Während die PAH-Clearance seit Ihrer Einführung in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts eine wichtige Rolle zur Charakterisierung der Nierenfunktion einnahm und als Referenzmethode zur Erfassung der renalen Plasmaclearance (▶ **Clearance, totale**) und der tubulären Sekretionsfunktion eingesetzt wurde, hat sie heute aus verschiedenen Gründen keine klinische Bedeutung mehr. Die aufwändige Durchführung und die komplexe Interpretation haben gemeinsam mit nuklearmedizinischen Methoden und einfacheren Verfahren diese Methode verdrängt. Dazu trug auch die Tatsache bei, dass eine Fremdsubstanz infundiert werden musste.

## β-Aminoisobuttersäure

A.C. SEWELL

**Synonym(e).** BAIBA

**Englischer Begriff.** beta-aminoisobutyric acid

**Definition.** Nichtproteogene Aminosäure

**i** Niedrige Plasmakonzentrationen, jedoch eine hohe Urinausscheidung werden bei normalen Personen, die eine genetische Prädisposition aufweisen (6–10 % Nordeuropäer; > 25 % bei Chinesen und Japaner), gefunden. Vermutlich handelt es sich dabei um eine erniedrigte Aktivität der D-β-Aminoisobutyrat-Aminotransferase. Erhöhte Werte im Urin können auch bei neoplastischen Erkrankungen auftreten.

**Literatur.** Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis, Urban & Schwarzenberg, Munich and Baltimore

## 5-Aminolävulinsäure

▶ δ-Aminolävulinsäure

## δ-Aminolävulinsäure

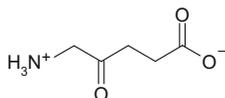
J. FRANK

**Synonym(e).** 5-Aminolävulinsäure; DALA; ALA

**Englischer Begriff.** δ-aminolevulinic acid; δ-aminolevulinate; aminolevulinic acid

**Definition.** Erster spezifischer Metabolit der Häm-Biosynthese

**Struktur.** Summenformel C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub> (▶ Abb. 1)



**δ-Aminolävulinsäure.** Abb. 1. Strukturformel

**Molmasse.** 131,1 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Wird im Mitochondrium durch die Aktivität des Enzyms ▶ δ-Aminolävulinsäure-Synthase aus Glyzin und Succinyl-Coenzym A in Gegenwart von Pyridoxalphosphat gebildet.

**Funktion und Pathophysiologie.** Eine Konzentrationserhöhung im Urin findet sich bei akuten Porphyrien.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** 24-h-Sammelurin, möglichst kühl gelagert (bei 4–8 °C). Unter akuter Symptomatik bevorzugt Spontanurin, der 2–3 h nach Einsetzen der Beschwerden aufgefangen wird.

**Probenstabilität.** Bei δ-Aminolävulinsäure handelt es sich um eine sehr stabile Substanz. Untersuchungen von Doss zeigten, dass dieser Metabolit im Urin bei pH 5,5–7 im Kühlschrank bei einer Temperatur von 4 °C ca. 10 Tage stabil bleibt, bei Temperaturen von –25 bis –30 °C sogar mehrere Monate.

**Präanalytik.** Unter akuter Symptomatik sollte Spontanurin, der 2–4 h nach Einsetzen der Beschwerden aufgefangen wird, sonst 24-h-Sammelurin analysiert werden.

**Analytik.** ▶ Ionenaustauschchromatographie nach Mauzerall und Granick mittels einer Kombinations-Doppelsäule. Die obere Anionenaustauschersäule adsorbiert Porphobilinogen, die untere Kationenaustauscher-Säule δ-Aminolävulinsäure. Letzteres wird nach Elution mit Azetylazeton zu einem Monopyrrol umgesetzt, das nach Farbkomplexbildung mit Ehrlich-Reagenz bei 553 nm bestimmt wird.

**Konventionelle Einheit.** mg/24 h

**Internationale Einheit.** μmol/24 h

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.**

mg DALA × 7,626 = μmol DALA

**Referenzbereich — Erwachsene.** 0,25–6,40 mg/24 h

2–49 μmol/24 h

**Referenzbereich — Kinder.** s. Erwachsene.

**Indikation.**

- akute Porphyrien (akute intermittierende Porphyrie; Porphyria variegata; Hereditäre Koproporphyrinurie (δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienzporphyrie))
- Porphyria cutanea tarda
- Bleivergiftung und andere Schwermetallintoxikationen; chronische Bleiexposition
- alkoholinduzierte Leberzirrhose

**Interpretation.** Interpretation eines Anstiegs stets im Rahmen der Beurteilung eines ▶ Porphyrinprofils (Porphyrinvorläufer und Porphyrine).

Eine diskrete bis geringgradige Erhöhung weist möglicherweise hin auf:

- alkoholinduzierte nichtakute Porphyrie (Porphyria cutanea tarda)
- chronische Bleiintoxikation
- alkoholinduzierte Leberzirrhose

Eine starke Erhöhung (≥ 300 μmol/24 h) weist möglicherweise hin auf:

- akute intermittierende Porphyrie
- Porphyria variegata
- Hereditäre Koproporphyrinurie
- δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienzporphyrie
- akute Bleivergiftung

**Diagnostische Wertigkeit.** Im Zusammenhang mit charakteristischen klinischen Symptomen wie abdominalen Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und ggf. auch Parästhesien, Para- und Tetraplegie ist ein Anstieg der δ-Aminolävulinsäure-Konzentration im Urin auf das 20- bis 50-Fache der Norm beweisend für das Vorliegen einer akuten Porphyrie, zumeist der akuten intermittierenden Porphyrie.

**Literatur.** Mauzerall D, Granick S (1956) The Occurrence and Determination of δ-Aminolevulinic Acid and Porphobilinogen in Urine. J Biol Chem 219:435–446

Doss MO (2000) Porphyrie. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. 5. Aufl. TH Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, S 458–474

## δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase

J. FRANK

**Synonym(e).** PBG-Synthase

**Englischer Begriff.** δ-aminolevulinic dehydratase; δ-aminolevulinate dehydratase; porphobilinogen synthase

**Definition.** Zweites Enzym der Häm-Biosynthese

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Das Enzym ist im Mitochondrium lokalisiert.

**Funktion und Pathophysiologie.** Das Enzym katalysiert die Bildung von ▶ Porphobilinogen aus ▶ δ-Aminolävulinsäure.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Heparinisiertes Vollblut

**Analytik.** Zur Bestimmung der δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Aktivität in den ▶ Erythrozyten wird ein Erythrozytenhämolystat eingesetzt. Da das Enzym die Bildung von Porphobilinogen aus δ-Aminolävulinsäure katalysiert, wird die Konzentration des Farbstoffs, das Porphobilinogen mit modifiziertem Ehrlich-Reagenz bildet, bei 555 nm photometrisch bestimmt.

**Konventionelle Einheit.** mmol/h/L Erythrozyten

**Internationale Einheit.** s. konventionelle Einheit

**Indikation.** Verdacht auf  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienzporphyrie (Synonym: Doss-Porphyrrie); weiterhin bei Verdacht auf Bleiintoxikation und Alkohol-Leber-Porphyrrie-Syndrom.

**Interpretation.** Eine hereditäre Reduktion der Enzymaktivität kann sich bei homozygoten oder verbunden heterozygoten Anlageträgern mit  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienzporphyrie finden. Auch Personen mit einem heterozygoten Gendefekt weisen eine verminderte  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Aktivität auf, erkranken aber in der Regel nicht manifest.

**Diagnostische Wertigkeit.** Eine Reduktion der  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Aktivität auf Werte  $\leq 15\%$  der normalen Aktivität lässt bei entsprechender klinischer Symptomatik einer akuten Porphyrrie auf das Vorliegen einer  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienzporphyrie schließen.

**Literatur.** Bishop DF, Desnick RJ (eds) (1982) Assays of the Heme Biosynthetic Enzymes. *Enzyme* 28 (2-3):89-232  
Doss MO (2000) Porphyrrie. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die Medizinische Diagnostik. TH-Books, Frankfurt/Main, S 458-474  
Bickers DR, Frank J (2003) The Porphyrrias. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al (eds) *Dermatology in General Medicine*. 6th edn. McGraw Hill, New York, pp 1435-1466

## $\delta$ -Aminolävulinsäure-Synthase

J. FRANK

**Synonym(e).** DALA-Synthase; ALA-Synthase

**Englischer Begriff.**  $\delta$ -aminolevulinic acid synthase;  $\delta$ -aminolevulinat synthase

**Definition.** Erstes und geschwindigkeitslimitierendes Enzym der Häm-Biosynthese, das durch negative Rückkopplung der regulatorischen Kontrolle des Endproduktes Häm unterliegt.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Das Enzym ist im Mitochondrium lokalisiert.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Synthase katalysiert die Kondensation von  $\blacktriangleright$   $\delta$ -Aminolävulinsäure aus Glyzin und Succinyl-Coenzym A.

**Literatur.** Bishop DF, Desnick RJ (eds) (1982) Assays of the Heme Biosynthetic Enzymes. *Enzyme* 28 (2-3):89-232  
Doss MO (2000) Porphyrrie. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die Medizinische Diagnostik. TH-Books, Frankfurt/Main, S 458-474  
Bickers DR, Frank J (2003) The Porphyrrias. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al (eds) *Dermatology in General Medicine*. 6th edn. McGraw Hill, New York, pp 1435-1466

## Amino-peptidase N

$\blacktriangleright$  Cysteinyl-Glycin-Dipeptidase

## Aminopyrinatetest

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** AAT

**Englischer Begriff.** aminopyrine breath test

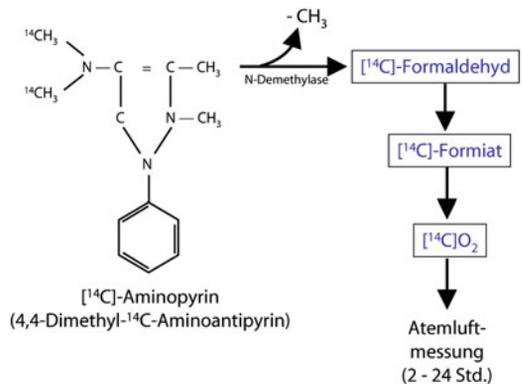
**Definition.** Nichtinvasiver, quantitativer Leberfunktionstest zur Bestimmung der mikrosomalen Metabolisierungskapazität, die bei verschiedenen Lebererkrankungen frühzeitig vermindert ist, aber auch unter Einfluss induzierender Substrate bzw. Medikamente (z. B. Antikonvulsiva, Alkohol) erhöht sein kann.

**Durchführung.** Bisher gibt es keine standardisierte Testdurchführung. Üblicherweise wird dem nüchternen Patienten eine Spuren-

dosis von [ $^{14}$ C]-Aminopyrin (1-2  $\mu$ Ci) oder 2 mg/kg Körpermasse [ $^{13}$ C]-Aminopyrin in 200 mL Tee oral verabreicht und die Atemluft für 2-24 h (üblicherweise 2 h) in ein mit Hyamin-Ethanol gefülltes, Indikatorfarbstoff enthaltendes Szintillationsgefäß geblasen, in dem die Radioaktivität bzw.  $^{13}\text{CO}_2$  gemessen und die Menge des  $\text{CO}_2$  zur Bestimmung der spezifischen  $^{14}\text{CO}_2$ -Radioaktivität titriert wird. Die kumulative Exhalation während der 2(-24)-Stunden-Periode wird berechnet durch Multiplikation der spezifischen Aktivität mit der endogenen  $\text{CO}_2$ -Bildungsrate von 9 mmol/kg/h und angegeben in Prozent der applizierten Dosis. Die Strahlenbelastung (0,5-2,5 mrem) und das Risiko einer Agranulozytose sind gering.

**Halbwertszeit.** ca. 11  $\pm$  3 h

**Funktion und Pathophysiologie.** Oral verabreichtes, in den N-Methylgruppen [ $^{14}$ C]- oder [ $^{13}$ C]-markiertes Aminopyrin [4,4-Dimethyl- $^{14}$ C oder - $^{13}$ C-Aminoantipyrin] wird nach rascher Resorption ausschließlich im endoplasmatischen Retikulum der Leber (Hepatozyten) durch eine N-Demethylase (ein Mitglied des mikrosomalen oxidierenden Cytochrom P450 Enzymsystems) demethyliert, wobei zunächst isotop-markierter Formaldehyd entsteht, der weiter zu Formiat und dann zu [ $^{14}$ C] $\text{O}_2$  bzw. [ $^{13}$ C] $\text{O}_2$  metabolisiert wird, welches in der Expirationsluft gemessen wird ( $\blacktriangleright$  Abb. 1). Die Menge des exhalierenen  $^{14}\text{CO}_2$  bzw.  $^{13}\text{CO}_2$  reflektiert die Metabolisierungsrate des Aminopyrins und korreliert gut mit der Aminopyrin-clearance im Blut.



**Aminopyrinatetest.** Abb. 1. Schematische Darstellung des Reaktionsablaufs

Hypo- und Hyperaktivität (Induktion) der Mikrosomen lassen sich an reduzierter bzw. vermehrter  $^{14}\text{CO}_2$  oder  $^{13}\text{CO}_2$  Exhalation erkennen. Da die Oxidationsrate von Formiat zu  $\text{CO}_2$  der geschwindigkeitsbestimmende Stoffwechselschritt ist und von Folsäure-abhängigen Enzymaktivitäten katalysiert wird, wirken sich  $\blacktriangleright$  Folsäure- und  $\blacktriangleright$  Vitamin-B12-Mangelzustände inhibierend und der Redoxstatus der Hepatozyten (z. B.  $\blacktriangleright$  Glutathion) modulierend auf das Testergebnis aus.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Expirationsluft

**Präanalytik.** Patient sollte 12 h nüchtern sein.

**Analytik.** Messung des isotopmarkierten  $\text{CO}_2$

**Referenzbereich — Erwachsene.** Nicht allgemein gültig, da abhängig von der Testvariante. Richtwerte: 4,4-9,6 % der applizierten Dosis.

**Referenzbereich — Kinder.** siehe Erwachsene

**Indikation.** Diagnose und Verlaufskontrolle der Leberzellinsuffizienz und Prognosebeurteilung akuter und chronischer Lebererkrankungen.

**Interpretation.** AAT ist ein sensitiver Parameter der Leberzellfunktion, speziell des mikrosomalen Biotransformationssystems und bei den in  $\blacktriangleright$  Tab. 1 genannten Lebererkrankungen, nicht jedoch bei unkomplizierter Cholestase, vermindert.



**Aminopyrimatetest. Tab. 1.** Klinische Bedeutung des Aminopyrimatetests

Aminopyrimatetest erniedrigt	Aminopyrimatetest erhöht
<p><b>Lebererkrankungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fettleber</li> <li>– chronische und akute Hepatitis</li> <li>– (alkoholische) Zirrhose</li> <li>– primär biliäre Zirrhose</li> <li>– Lebertumoren</li> <li>– toxische Leberschäden</li> <li>– portocavaler Shunt (Umgehungskreislauf)</li> </ul> <p><i>Nichthepatisch bedingte Hypoaktivität des Biotransformationssystems</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– genetisch</li> <li>– nutritiv (z. B. Protein-, Vitamin-B12- und Folsäuremangel)</li> <li>– pharmakologisch</li> <li>– Früh- und Neugeborene</li> <li>– Hypothyreose</li> </ul>	<p><b>Substrat- und Medikamenteninduktion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Barbiturate</li> <li>– Phenylhydantoin</li> <li>– Aminopyrim</li> <li>– Phenylbutazon</li> <li>– Rifampicin</li> <li>– Alkohol (ohne Zirrhose)</li> <li>– Tabakrauch</li> </ul>

**Diagnostische Wertigkeit.** Die diagnostische Sensitivität (► **Sensitivität, diagnostische**) ist der der ► **Gallensäuren** im Serum vergleichbar. Der Test erlaubt die Abschätzung des Schweregrads, jedoch keine Aussage über die zugrunde liegende Lebererkrankung. Mikrosomen-Induktion durch Antikonvulsiva, orale Kontrazeptiva, Allopurinol, Cimetidin, Rifampicin und Alkohol führen zu erhöhtem AAT und können somit organbedingte Einschränkungen teilweise kompensieren (falsch normale Ergebnisse z. B. bei alkoholischer Fettleber und Frühformen alkoholischer Zirrhosen). AAT ist deutlich vermindert bei portocavalem Shunt. In einer Frequenz von 1:10000 bis 1:40000 kann eine durch Aminopyrim ausgelöste Agranulozytose auftreten, was der Verbreitung des Tests entgegen steht.

**Literatur.** Merkel C, Bolognesi M, Bellon S et al (1992) Aminopyrim Breath Test in the Prognostic Evaluation of Patients with Cirrhosis. Gut 33:836–842

## Aminosäuren

A.C. SEWELL

**Synonym(e).** Aminocarbonsäuren

**Englischer Begriff.** amino acids

**Definition.** Organische Verbindungen aus Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Wasserstoff. Sie enthalten mindestens eine Carboxylgruppe und mindestens eine Aminogruppe.

**i** Häufig Synonym für proteinogene Aminosäuren. Abhängig von ihrer chemischen Struktur, d. h. an welchem Kohlenstoffatom, einschließlich des Carboxyl-Kohlenstoffatoms sich die Aminogruppe befindet, werden sie in  $\alpha$ -,  $\beta$ - (z. B. ►  **$\beta$ -Alanin**) und  $\gamma$ -Aminosäuren (z. B. ►  **$\gamma$ -Aminobuttersäure**), unterteilt (► **Abb. 1**).

Die  $\alpha$ -Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine. Von jeder  $\alpha$ -Aminosäure – mit Ausnahme von Glyzin – existieren zwei Enantiomere, wobei jeweils nur die L-Aminosäure proteinogen ist.

Diese Aminosäuren sind über Peptidbindungen in einer bestimmten Reihenfolge, spezifisch für jedes Eiweiß (Di-, Tri-, Oligo-, Polypeptide), miteinander verbunden.

Wegen ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften und ihrer Struktur werden die Aminosäuren in verschiedene Gruppen unterteilt:

- aliphatische (neutrale, saure, basische und stickstoffhaltige),
- aromatische (enthalten z. B. einen Phenylring),
- heterozyklische Aminosäuren.

Zu den schwefelhaltigen Aminosäuren gehören ► **Cystein** und ► **Methionin**; zu den aromatischen Aminosäuren ► **Tyrosin** und ► **Phenylalanin** und zu den heterozyklischen Aminosäuren ► **Tryptophan**, ► **Histidin** und ► **Prolin**.

Neutrale Aminosäuren besitzen keine funktionellen Gruppen in der

Seitenkette, die dissoziieren können. Basische Aminosäuren besitzen eine Aminogruppe in der Seitenkette, die leicht protoniert werden kann. Saure Aminosäuren sind ionisierbar (zweite Carboxylgruppe in den Seitenketten, reagieren in wässriger Lösung sauer).

20 dieser proteinogenen Aminosäuren werden durch Codons des genetischen Materials kodiert. Sie werden daher kanonische- oder Standardamino-säuren genannt. 8 bzw. 10 dieser kanonischen Aminosäuren sind essenziell. Histidin und Arginin sind im Säuglingsalter bzw. für Heranwachsende essenziell.

Bei Stoffwechselerkrankungen (► **Tab. 1**) werden auch andere Aminosäuren essenziell: z. B. bei Phenylketonurie wird **Tyrosin** zu einer essenziellen Aminosäure. Weitere Beispiele sind ► **Arginin**, Cystein und ► **Glyzin**.

**Aminosäuren. Tab. 1.** Beispiele von angeborenen Stoffwechselerkrankungen und die wichtigsten Aminosäuren

Aminosäure	Erkrankung
Citrullin	Citrullinämie
Cystin	Cystinurie
Glyzin	Nichtketotische Hyperglyzinämie
Leucin	MSUD
Methionin	Homocystinämie
Phenylalanin	PKU
Tyrosin	Tyrosinämie

**Aminosäuren. Tab. 2.** Beispiele von Aminosäuren unterteilt nach Eigenschaften

Aminosäure	Abkürzung	Basisch	Sauer	Neutral	Essenziell	Nichtessenziell	Bedingt essenziell
Alanin	Ala			+		+	
Glyzin	Gly			+			+
Leucin	Leu			+	+		
Isoleucin	Ile			+	+		
Methionin	Met			+	+		
Phenylalanin	Phe			+	+		
Prolin	Pro			+			+
Serin	Ser			+			+
Threonin	Thr			+	+		
Tryptophan	Trp			+	+		
Tyrosin	Tyr			+			+
Valin	Val			+	+		
Arginin	Arg	+					+
Cystein	Cys	+					+
Histidin	His	+					+
Lysin	Lys	+			+		
Asparagin	Asn		+			+	
Asparaginsäure	Asp		+			+	
Glutamin	Gln		+				+
Glutaminsäure	Glu		+			+	

Aminosäuren mit unverzweigter und verzweigter aliphatischer Seitenkette		
Glycin—Gly—G / $\alpha$ -Aminoessigsäure (75)	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ ^-\text{OOC}-\text{C}-\text{H} \\   \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$	
Alanin—Ala—A / $\alpha$ -Aminopropionsäure (89)		$-\text{CH}_3$
Valin—Val—V / $\alpha$ -Aminoisovaleriansäure (117)		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Leucin—Leu—L / $\alpha$ -Aminoisocaprinsäure (131)		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Isoleucin—Ile—I / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -methylvaleriansäure (131)		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$
Aminosäuren mit einer Seitenkette, die eine Hydroxylgruppe enthält		
Serin—Ser—S / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxypropionsäure (105)		$-\text{CH}_2-\text{OH}$
Threonin—Thr—T / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxybuttersäure (119)		$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$
Aminosäuren mit einer Seitenkette, die ein Schwefelatom enthält		
Cystein—Cys—C / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -mercaptopropionsäure (121)		$-\text{CH}_2-\text{SH}$
Methionin—Met—M / $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -methylmercaptobuttersäure (149)		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$
Aminosäuren mit einer Seitenkette, die eine Carboxylgruppe oder deren Amid enthält		
Aspartat—Asp—D / $\alpha$ -Aminobernsteinsäure (133)		$-\text{CH}_2-\text{COO}^-$
Asparagin—Asn—N / $\gamma$ -Amid der $\alpha$ -Aminobernsteinsäure (132)		$-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$
Glutamat—Glu—E / $\alpha$ -Aminoglutarsäure (147)		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}^-$
Glutamin—Gln—Q / $\delta$ -Amid der $\alpha$ -Aminoglutarsäure (146)		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$
Aminosäuren mit einer Seitenkette, die eine Aminogruppe enthält		
Arginin—Arg—R / $\alpha$ -Amino- $\delta$ -guanidinvaleriansäure (174)		$\begin{array}{c} ^+\text{NH}_2 \\    \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$
Lysin—Lys—K / $\alpha$ , $\epsilon$ -Diaminocaprinsäure (146)		$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-^+\text{NH}_3$
Aminosäuren mit einer aromatischen Seitenkette		
Histidin—His—H / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -imidazolpropionsäure (155)		$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}=\text{CH} \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{NH} \\   \\ \text{H} \end{array}$
Tryptophan—Trp—W / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -indolylpropionsäure (204)		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\   \\ \text{Indolring} \end{array}$
Phenylalanin—Phe—F / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -phenylpropionsäure (165)		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\   \\ \text{Benzolring} \end{array}$
Tyrosin—Tyr—Y / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -(p-hydroxy)phenylpropionsäure (181)		$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\   \\ \text{Benzolring}-\text{OH} \end{array}$
Aminosäuren mit zyklischem Aufbau		
Prolin—Pro—P / $\alpha$ -Pyrrolidincarbonsäure (115)	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ ^-\text{OOC}-\text{C}-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{H}_2\text{N}^+ \quad \text{CH}_2 \end{array}$	

Aminosäuren. Abb. 1. Formen von Aminosäuren [aus Löffler u. Petrides (2003)]

Essenzielle Aminosäuren sind lebenswichtige Aminosäuren, die vom Organismus gebraucht, aber durch ihn selbst nicht hergestellt werden können. Sie müssen über die Nahrung aufgenommen werden.

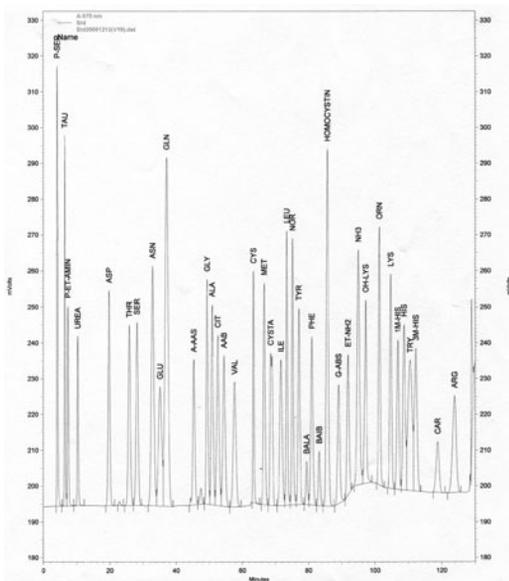
Der Bedarf an Eiweiß liegt bei etwa 0,8 g/kg KG/Tag für einen gesunden Erwachsenen; bei Kindern und Jugendlichen liegt er bei ca. 1,0–1,2 g/kg KG/Tag. Sportler, ältere Menschen und Patienten während der Genesung haben im Allgemeinen einen höheren Bedarf, der individuell entsprechend angepasst werden muss.

Proteine, die über die Nahrung aufgenommen werden, werden bei den Verdauungsprozessen zu L-Aminosäuren abgebaut. ▶ **Transaminierung**, ▶ **Desaminierung** und Decarboxylierung sind dabei die wichtigsten Mechanismen. Die freien Aminosäuren werden über die Dünndarmschleimhaut resorbiert und gelangen über die Blutbahn und Leber in die Zellen.

Nichtessenzielle Aminosäuren werden je nach Bedarf vom Organismus synthetisiert. Nichtproteinogene Aminosäuren kommen nicht in Proteinen, jedoch im Organismus natürlich vor und haben unterschiedliche biologische Funktionen. Dazu gehören beispielsweise alle D-Enantiomere der proteinogenen L-Aminosäuren.

Zusätzlich zu ihrer Funktion als Bausteine der Proteine, sind Aminosäuren auch Vorläufer für Hormone, Neurotransmitter und weiterer biologisch aktiver Substanzen.

Die Aminosäureanalyse in Körperflüssigkeiten ist eine wichtige Untersuchung zur Diagnose und Überwachung angeborener Stoffwechselerkrankungen und Ernährungszustände. Freie Aminosäuren werden mittels automatischer ▶ **Ionenaustauschchromatographie** (▶ Tab. 2) oder ▶ **LC-MS/MS** (▶ **Massenspektrometrie**) bestimmt. Referenzwerte sind alters- und ernährungsabhängig (▶ Abb. 2).



**Aminosäuren.** Abb. 2. Trennung einer Standardlösung physiologischer Aminosäuren mittels Ionenaustauschchromatographie (Aminosäuren-Analyser)

Referenzwerte für physiologische Aminosäuren in Körperflüssigkeiten (Serum, Liquor und Urin) ▶ **Tab. 3** und ▶ **Tab. 4**.

**Literatur.** Chernoff R (2004) Protein and older adults. *J Am Coll Clin Nutr* 23: 627S–630S

Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) *Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics*, Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 53–90

Moore S, Spackman DS, Stein WH (1958) Automatic recording device for use in the chromatography of amino acids. *Fed Proc* 17: 1107–1115

Löffler G, Petrides PE (2003) *Biochemie und Pathobiochemie*. 7. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Aminosäuren, Transportsysteme

▶ **Transportsysteme für Aminosäuren**

## Aminosäure-Bestimmung mit ESI-MS/MS aus Trockenblut

G.F. HOFFMANN, C.-D. LANGHANS, A. SCHULZE

**Englischer Begriff.** amino acid profiling in dried blood spot specimen

**Definition.** Simultane quantitative Bestimmung zahlreicher physiologischer ▶ **Aminosäuren** mittels Elektrospray-Ionisations-Tandem-▶ **Massenspektrometrie** (ESI-MS/MS) im Trockenblut zur Früherkennung angeborener Stoffwechselerkrankungen im Neugeborenen-Screening und zur selektiven Stoffwechseldiagnostik und Therapieverlaufskontrolle.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Aus der Trockenblutprobe werden die Analyte mit Methanol extrahiert, zu Butylestern derivatisiert und in Gasform durch ein Elektrospray ionisiert. Die Ionen gelangen über elektrische Linsensysteme in das Tandemmassenspektrometer. Die Quantifizierung erfolgt über interne stabile Isotopenstandards und externe Kalibration (▶ **Abb. 1**).

Bei der Quadrupol-Technologie erfolgt die Massenselektion durch Hochfrequenzfelder. Zur Fragmentierung wird eine mit Stickstoff gefüllte Kollisionseinheit verwendet. Durch spezifische Eltern- und Tochterionen-Experimente können die einzelnen Analyte identifiziert werden (▶ **Abb. 2**).

Die meisten Aminosäuren bilden bei der Fragmentierung ein neutrales Fragment der Masse 102. Deshalb scannen die beiden ▶ **Massenspektrometer** MS1 und MS2 versetzt um 102 simultan, sodass alle Verbindungen, die bei der Fragmentierung einen neutralen Verlust von 102 aufweisen, erfasst werden (Konstanter Neutralverlust-Scan-Modus).

Abweichend von diesen Gruppenreaktionen werden einzelne Aminosäuren entsprechend ihrer spezifischen Fragmentierung im MRM („multi reaction monitoring“-Modus) bestimmt.

**Einsatzgebiet.** Neugeborenen-Screening, Stoffwechseldiagnostik

**Untersuchungsmaterial.** Vollblut getrocknet auf Filterpapier (= Trockenblut)

**Instrumentierung.** Elektrospray-Tandemmassenspektrometer, Autosampler, HPLC-Pumpe, Mikrotiterfilterplatten, Mikrotiterplatten, Umlufttrockenschrank, Abblasteationen, Pipetten, Computer

**Spezifität.** Diagnostische Spezifität (▶ **Spezifität, diagnostische**) im Screening: ca. 99,65 % für die Zielkrankheiten

Analytische Spezifität: sehr hoch (Ausnahmen: Methionin, Glutamin/Glutamat; Asparagin/Aspartat und Leucin/Isoleucin)

**Sensitivität.** Diagnostische Sensitivität (▶ **Sensitivität, diagnostische**) im Screening: für die meisten Zielkrankheiten im Screening > 99 %, Ausnahmen: Tyrosinämie und Homocystinurie

Analytische Sensitivität: 2–30 µmol/L (für die meisten Aminosäuren), ca. 70 µmol/L (Alanin, Valin, Threonin)

**Fehlermöglichkeit.** Aminosäureninfusion, postprandiale Blutentnahme

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Praktikabilität: sehr gut  
Automatisierung: insbesondere bezüglich der Interpretation der Ergebnisse nur bedingt möglich

Kosten: ca. 0,60–3,50 €/Test (Chemikalien und Verbrauchsmaterialien), Gesamtkosten hängen von der Probenzahl ab.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Die Bestimmung der Aminosäuren mittels ESI-MS/MS stellt ein zuverlässiges, äußerst spezifisches und sensitives Verfahren zur Früherkennung einer ganzen Reihe angeborener Stoffwechselerkrankungen im Neugeborenen-Screening dar.

Aminosäuren. Tab. 3. Referenzbereiche für Aminosäuren in Serum und Liquor										
Referenzbereiche für Aminosäuren im Serum und Liquor (µmol/L)										
Matrix	Serum								Liquor	
Altersgruppe	0–1 Monat		1–24 Monate		2–18 Jahre		> 18 Jahre		> 13 Jahre	
Aminosäure	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis
Phosphoserin (P-SER)	7	47	1	20	1	30	2	14	N.N.	N.N.
Taurin (TAU)	46	492	15	143	10	170	54	210	4,4	12,4
Phosphoethanolamin (P-ET-AMIN)	3	27		< 6		< 69		< 40	N.N.	N.N.
Asparaginsäure (ASP)	20	129		< 23	1	24	1	25	0,4	5,2
Hydroxyprolin (OH-PRO)		< 91		< 63	3	45		< 53	N.N.	N.N.
Threonin (THR)	90	329	24	174	35	226	60	225	22,2	52,6
Serin (SER)	99	395	71	186	69	187	58	181	18,7	37,5
Asparagin (ASN)	29	132	21	95	23	112	35	74		< 17,9
Glutaminsäure (GLU)	62	620	10	133	5	150	10	131	N.N.	N.N.
Glutamin (GLN)	376	709	246	1182	254	823	205	756	356	680
Sarkosin (SAR)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.		< 9	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Alpha-Aminoadipinsäure (A-AAS)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.		< 6	N.N.	N.N.
Prolin (PRO)	110	417	52	298	59	369	97	329	N.N.	N.N.
Glyzin (GLY)	232	740	81	436	127	341	151	490	2,2	14,2
Alanin (ALA)	131	710	143	439	152	547	177	583	13,4	48,2
Citrullin (CIT)	10	45	3	35	1	46	12	55	0,8	4,8
Alpha-Aminobuttersäure (AAB)	8	24	3	26	4	31	5	41	1,5	7,1
Valin (VAL)	86	190	64	294	74	321	119	336	10,1	37,7
Cystin (CYS)	17	98	16	84	5	45	5	82	N.N.	N.N.
Cystathionin (CYSTA)		< 3		< 5		< 3		< 3	N.N.	N.N.
Methionin (MET)	10	60	9	42	7	47	10	42		< 9,3
Isoleucin (ILE)	26	91	31	86	22	107	30	108	3,4	13,4
Leucin (LEU)	48	160	47	155	49	216	72	201	10,4	26,8
Tyrosin (TYR)	55	147	22	108	24	115	34	112	5,3	13,3
Phenylalanin (PHE)	38	137	31	75	26	91	35	85	6,7	18,3
Beta-Alanin (B-ALA)		< 10		< 7		< 7		< 12	N.N.	N.N.
Beta-Aminoisobuttersäure (BAIBA)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Gamma-Aminobuttersäure (G-ABS)		< 2	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Histidin (HIS)	30	138	41	101	41	125	72	124	11,4	22,2
3-Methylhistidin (3M-HIS)		< 5		< 5		< 5	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
1-Methylhistidin (1M-HIS)		< 43		< 44		< 42		< 39	N.N.	N.N.
Tryptophan (TRY)		< 60	23	71		< 79	10	140	N.N.	N.N.
Carnosin (CAR)		< 19	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Anserin (ANS)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Hydroxylysin (OH-LYS)		< 7		< 7		< 2	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Ornithin (ORN)	48	211	22	103	10	163	48	195	3	9
Lysin (LYS)	92	325	52	196	48	284	40	390	20,1	42,9
Ethanolamin (ET-NH2)		< 115		< 4		< 7		< 153	N.N.	N.N.
Arginin (ARG)	6	140	12	133	10	140	15	128	13,1	35,1

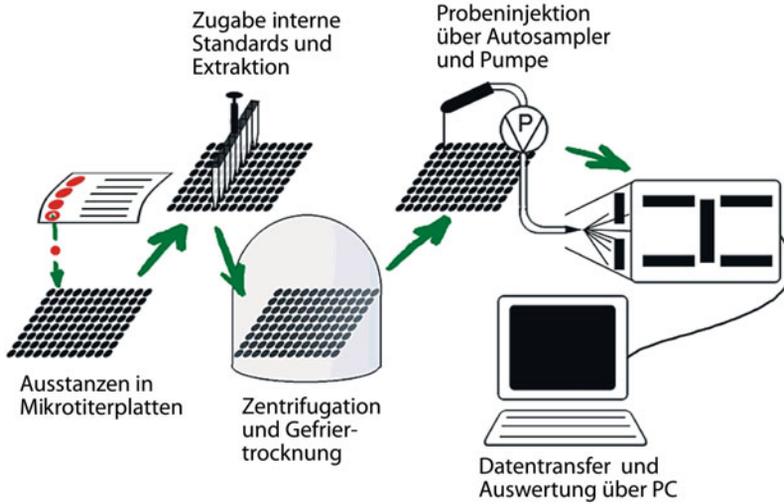
N.N. nicht nachweisbar

Aminosäuren. Tab. 4. Referenzbereiche für Aminosäuren im Urin

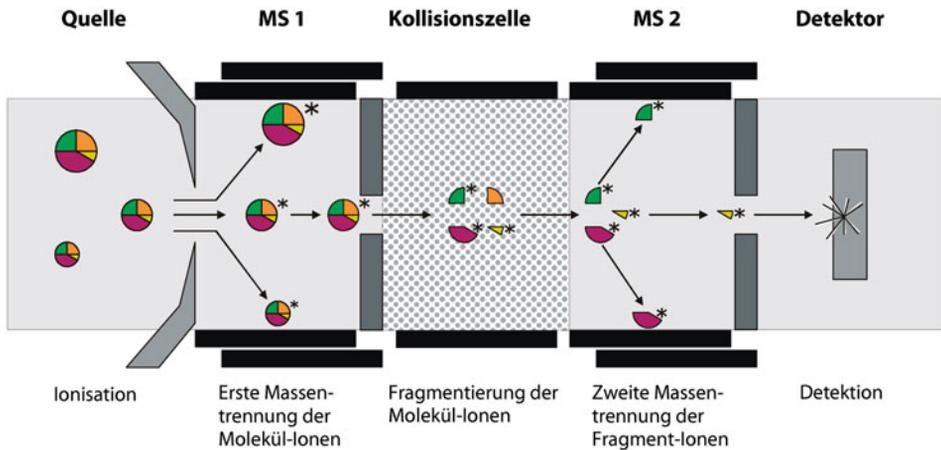
## Referenzbereiche für Aminosäuren im Urin (µmol/mmol Kreatinin)

Altersgruppe	0–1 Monat		1–6 Monate		6–12 Monate		1–2 Jahre		2–4 Jahre		4–7 Jahre		7–13 Jahre		> 13 Jahre	
	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis	von	bis
Phosphoserin (P-SER)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Taurin (TAU)	8	226	6	89	9	123	12	159	13	200	17	230	18	230	16	180
Phosphoethanolamin (P-ET-AMIN)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Asparaginsäure (ASP)	2	12	2	16	3	12	3	10	2	8	2	8	1	10	2	7
Hydroxyprolin (OH-PRO)	20	320	< 143		< 22		< 13		< 13		< 13		< 13		< 13	
Threonin (THR)	20	138	17	92	14	56	15	62	10	48	9	36	8	28	7	29
Serin (SER)	80	282	42	194	50	137	45	124	32	94	38	93	23	69	21	50
Asparagin (ASN)	< 84		< 58		< 36		< 32		< 30		< 29		< 24		< 23	
Glutaminsäure (GLU)	< 30		< 29		< 18		< 11		< 10		< 8		< 9		< 12	
Glutamin (GLN)	52	205	63	229	74	197	62	165	45	236	52	133	20	112	20	76
Sarkosin (SAR)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Alpha-Amino adipinsäure (A-AAS)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Prolin (PRO)	21	213	< 130		< 14		< 13		< 9		< 9		< 9		< 9	
Glyzin (GLY)	283	1097	210	743	114	445	110	356	111	326	91	246	64	236	43	173
Alanin (ALA)	75	244	72	206	36	162	41	130	33	115	27	92	17	65	16	68
Citrullin (CIT)	< 11		< 10		< 8		< 7		< 6		< 5		< 5		< 4	
Alpha-Aminobuttersäure (AAB)	< 9		< 7		< 8		< 8		< 6		< 5		< 5		< 4	
Valin (VAL)	3	26	4	19	6	19	7	21	6	20	3	15	3	17	3	13
Cystin (CYS)	12	39	7	24	6	15	5	13	4	15	4	11	4	12	3	17
Cystathionin (CYSTA)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Methionin (MET)	< 27		6	22	8	29	7	29	5	21	5	20	3	17	2	16
Isoleucin (ILE)	< 6		< 5		< 6		< 6		< 5		< 5		< 6		< 4	
Leucin (LEU)	3	25	4	12	4	16	3	17	4	18	3	13	3	16	2	11
Tyrosin (TYR)	6	55	12	52	11	54	13	48	10	30	9	35	6	26	2	23
Phenylalanin (PHE)	4	32	7	28	11	28	10	31	7	21	6	26	5	20	2	19
Beta-Alanin (B-ALA)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Beta-Aminoisobuttersäure (BAIBA)	< 87		< 216		< 226		< 206		< 175		< 59		< 85		< 91	
Gamma-Aminobuttersäure (G-ABS)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Histidin (HIS)	80	295	72	342	92	278	87	287	68	255	61	216	43	184	26	153
3-Methylhistidin (3M-HIS)	20	39	19	40	20	47	22	57	20	59	21	61	18	59	19	47
1-Methylhistidin (1M-HIS)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Tryptophan (TRY)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Carnosin (CAR)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Anserin (ANS)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Hydroxylysin (OH-LYS)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Ornithin (ORN)	< 19		< 13		< 8		< 8		< 7		< 7		< 6		< 5	
Lysin (LYS)	22	171	15	199	13	79	16	69	10	46	10	68	10	56	7	58
Ethanolamin (ET-NH2)	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
Arginin (ARG)	< 14		< 11		< 11		< 8		< 9		< 7		< 6		< 5	

N.N. nicht nachweisbar



Aminosäure-Bestimmung mit ESI-MS/MS aus Trockenblut. Abb. 1. Schematischer Ablauf der MS/MS-Analyse im Neugeborenen-Screening



Aminosäure-Bestimmung mit ESI-MS/MS aus Trockenblut. Abb. 2. Prinzip der Elektrospray-Ionisations Tandem-Massenspektrometrie

Die Bestimmung ist außerdem von Wert für die selektive Stoffwechseldiagnostik und zur Therapieverlaufs-kontrolle von Stoffwechselerkrankheiten, z. B. der Phenylketonurie.

**Literatur.** Schulze A, Lindner M, Kohlmueller D, Olgemoeller K, Mayatepek E, Hoffmann GF (2003) Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 111:1399–1406

durch die Wirkung proteolytischer Enzyme bei der Knochenresorption und eignen sich als Marker des Knochenumbaus bzw. Knochenabbaus.

**i ▶ Kollagen Typ I** ist mit einem Anteil von ca. 90 % der organischen Knochenmatrix das quantitativ wichtigste Protein des Knochens. Dementsprechend lassen sich die durch proteolytischen Abbau des Kollagens Typ I entstehenden Degradationsprodukte als Marker der Knochenresorption, z. B. bei der Osteoporose, nutzen. Neben **▶ Desoxypyridinolin (PYD)** werden vor allem spezifische Fragmente der aminoterminalen und carboxyterminalen Typ-I-Kollagen-Telo-peptide (**▶ Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telo-peptid**) im Serum und/oder Urin gemessen. Das aminotermiale Telo-peptid von Kollagen Typ I (NTx) besteht aus zwei kurzen N-terminalen Peptiden der  $\alpha 1(I)$ -Kette [(Y)DEKSTGG(I)] und der  $\alpha 2(I)$ -Kette [QYDGKGV(L)] die mit einem Peptid aus dem tripelhelicalen Bereich (bei Aminosäure 87 oder 930) einer anderen Kollagenkette über Pyridinolin bzw. Desoxypyridinolin quervernetzt sind. Das aminotermiale Telo-peptid ist aufgrund der Sequenz und der Orientierung der Quervernetzung („cross-link“) knochenspezifisch und darüber hinaus in Serum und Urin stabil. Es zeigt wie die anderen Kollagen-Typ-I-Fragmente (PYD und CTx) entsprechend dem Kollagen-Metabolismus eine ausgeprägte Tagesabhängigkeit der Serumkonzentration bzw. Urinaus-

## Aminosäuresequenz

▶ Proteinstruktur

### Aminotermiales Typ-I-Kollagen-Telo-peptid

H.D. HAUBECK

**Synonym(e).** NTx

**Englischer Begriff.** aminoterminal telopeptide of type I collagen; cross-linked N-telopeptides of type I collagen; NTx

**Definition.** Aminotermiale Typ-I-Kollagen-Telo-peptide entstehen

scheidung, wobei die höchsten Konzentrationen am Morgen und die niedrigsten Konzentrationen am Nachmittag gemessen werden. Die Messung erfolgt mit kompetitiven Enzymimmunoassays.

**Literatur.** Clemens JD, Herrick MV, Singer FR et al (1997) Evidence that serum NTx (collagen type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clin Chem* 43:2058–2063  
Hanson DA, Eyre DR (1996) Molecular site specificity of pyridinoline and pyrrole cross-links in type I collagen of human bone. *J Biol Chem* 271:26508–26516  
Ju H-SJ, Leung S, Brown B et al (1997) Comparison of analytical performance and biological variability of three bone resorption assays. *Clin Chem* 43:1570–1576

### Aminotermiales Typ-III-Prokollagenpeptid

► Prokollagenpeptid Typ III, N-terminales

### Aminotransferasen-GLDH-Quotient

► Transaminasen-GLDH-Quotient

### Amino-Tripeptidase

R. TAUBER, F.H. PERSCHEL

**Englischer Begriff.** Tripeptide aminopeptidase

**Definition.** Tripeptidaminopeptidase (EC 3.4.11.4)

**i** In zahlreichen Geweben exprimierte Amino-Tripeptidase. Die Aktivität im Serum ist bei Patienten mit Leberkrankheiten, Leukosen und Autoimmunerkrankungen erhöht. Der Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt mit L-Leucylglyzylglyzin als Substrat. Derzeit keine klinische Anwendung.

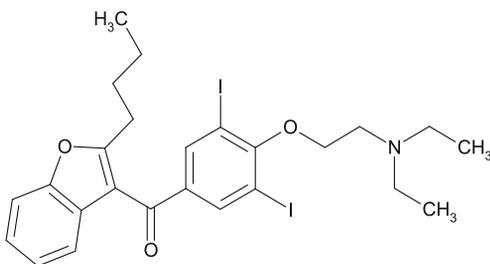
**Literatur.** Kanda S, Sudo K, Kanno T (1984) A specific kinetic assay for tripeptide aminopeptidase in serum. *Clin Chem* 30: 843–846

### Amiodaron

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

**Englischer Begriff.** amiodarone

**Definition.** Antiarrhythmikum (Klasse III; ► Abb. 1.)



Amiodaron. Abb. 1. Strukturformel

**Molmasse.** 645,32 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Bei oraler Applikation schwankt die Bioverfügbarkeit zwischen 10 und 90 %. Die Wirkung tritt prothariert auf. Es wird zu dem ebenfalls wirksamen Metaboliten Desethylamiodaron abgebaut.

**Halbwertszeit.** 30–120 Tage (Plasma) und mehr bei chronischer Applikation.

**Funktion und Pathophysiologie.** Extrakardiale Nebenwirkungen: Hypo-, Hypertyreose, Photosensibilisierung, Neuropathie, Lungenfibrose, Leberfunktionsstörungen, Ataxie. Bei Vergiftung: Ventrikuläre Tachykardie, ARDS.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma (P), Serum (S)

**Analytik.** HPLC, LC-MS/MS

**Indikation.** Therapeutisches Drug Monitoring

**Interpretation.** Therapeutischer Bereich (S, P): 0,5–2,5 mg/L; toxisch: > 2,5 mg/L; komatös-letal: unbekannt.

**Literatur.** König H, Schmoltdt M (2009) Antidysrhythmic agents. In: Külpmann WR (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 271–285

### AML

► Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik

### Ammoniak

► Ammonium

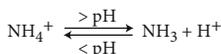
### Ammonium

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Englischer Begriff.** ammonia

**Definition.** Ammonium [Summe aus freiem Ammoniak (NH<sub>3</sub>) und Ammonium (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)] entsteht als Endprodukt des bakteriellen Proteinkatabolismus im Darm und durch Hydrolyse von Glutamin in den Nieren. Es wird im Harnstoffzyklus der Leber definitiv eliminiert und ist daher eine Kenngröße der hepatischen Biotransformationsleistung. Sein Anstieg ist pathogenetisch und diagnostisch relevant für die hepatogene Enzephalopathie (Coma hepaticum).

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Im Blut befindet sich freies NH<sub>3</sub> (Molmasse 17,03 g) im pH-abhängigen Dissoziationsgleichgewicht (pK<sub>a</sub> 8,9) mit NH<sub>4</sub><sup>+</sup>:



Bei dem physiologischen pH des Bluts (pH 7,4) liegt das Gleichgewicht zu 98 % bei NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Nur freies NH<sub>3</sub>, nicht jedoch NH<sub>4</sub><sup>+</sup> kann angesichts guter Löslichkeit in Wasser und Lipiden durch die Blut-Hirn-Schranke diffundieren und neurotoxische Wirkungen hervorrufen. An dem Stoffwechsel und der Homöostase des Ammoniums sind mehrere Organe beteiligt (► Abb. 1).

**Darm:**

Bakterielle Desaminierung durch Aminosäureoxidasen und Freisetzung von NH<sub>3</sub> aus fäkalem ► Harnstoff durch Urease im Colon erzeugen täglich ca. 4 g Ammonium. Über das Pfortaderblut, das eine 5- bis 10-fach höhere Ammoniumkonzentration als die systemische Zirkulation aufweist, wird Ammonium der Leber zugeführt.

**Leber:**

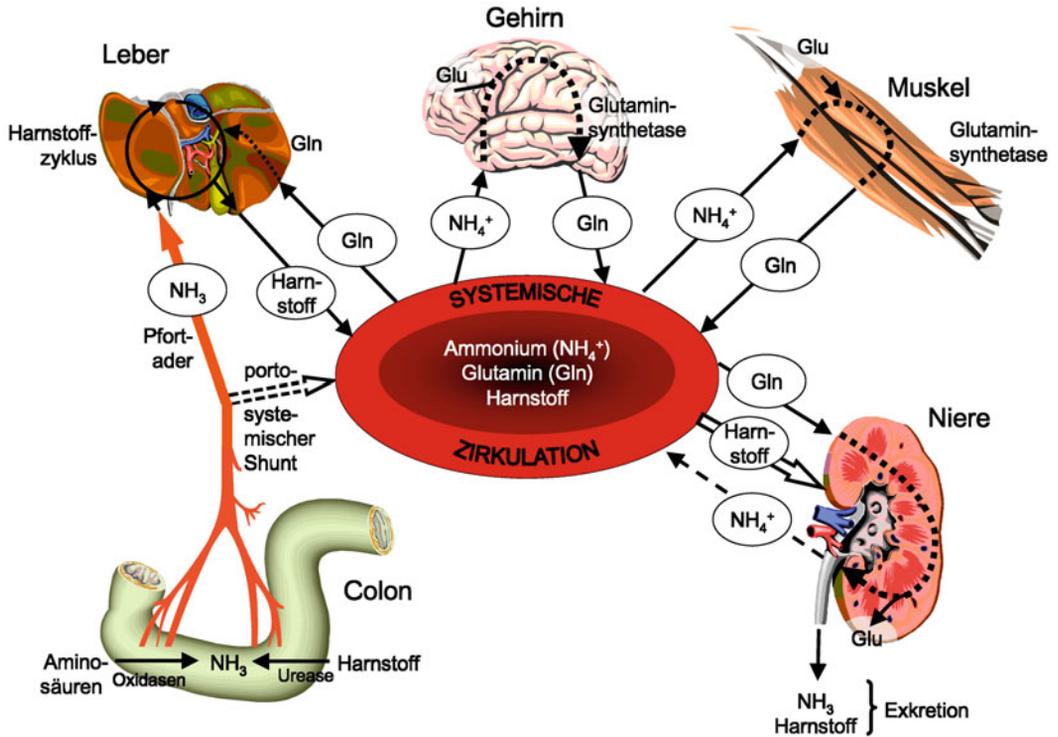
Sie ist das Organ der definitiven „Entgiftung“ von NH<sub>3</sub> (und NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) im Harnstoffzyklus (Krebs-Henseleit-Zyklus), dessen Kapazität unter physiologischen Bedingungen nur zu ca. 25 % ausgeschöpft ist (hohe Reservekapazität). Täglich werden etwa 20 g des nicht toxischen Harnstoffs produziert, der rasch renal eliminiert wird. Hereditäre Enzymdefizienzen des Harnstoffzyklus erzeugen ausgeprägte Hyperammonämiesyndrome (► Tab. 1).

**Gehirn und Skelettmuskel:**

In diesen Organen erfolgt eine vorläufige Elimination von Ammonium durch Bildung von ► Glutamin aus Glutamat in Anwesenheit von Glutaminsynthetase (► Abb. 1). Die Utilisationsrate ist eine lineare Funktion der arteriellen Ammoniumkonzentration.

**Niere:**

Hier erfolgt die Elimination von Harnstoff und Glutamin (Gln). Nur unter pathologischen Zuständen gelangt Glutamin in die Zirkulation. Die hohe Aktivität der renalen Glutaminase setzt Ammonium aus Glutamin frei.



Ammonium. Abb. 1. Ammoniumstoffwechsel (Gln Glutamin, Glu Glutaminsäure, Glutamat)

Typ	Enzymdefekt	Erbgang	Metaboliterhöhungen
Hyperammonämie I	Carbamylphosphat synthetase (CPS 1) (mitochondrial)	autosomal-rezessiv	Serum: Glutamat, Glutamin, Alanin
Hyperammonämie II	Ornithincarbamyltransferase (OCT) (mitochondrial)	X-chromosomal-rezessiv	Serum: Glutamat, Glutamin, Alanin Urin: Orotat
Citrullinämie	Argininosuccinatylase (zytosolisch)	autosomal-rezessiv	Serum: Citrullin Urin: Citrullin (Orotat)
Argininosuccinurie	Argininosuccinatylase (zytosolisch)	autosomal-rezessiv	Serum: Argininosuccinat (Citrullin) Urin: Argininosuccinat (Citrullin)
Argininämie	Arginase (zytosolisch)	autosomal-rezessiv	Serum: Arginin Urin: Arginin, (Lysin), Cystein

**Funktion und Pathophysiologie.** Pathobiochemische Mechanismen der Hyperammonämie:

- Verminderte Harnstoffproduktion als Folge einer metabolischen Insuffizienz der Hepatozyten bzw. Rarefizierung des funktionellen Leberparenchyms bei schweren akuten und chronisch progredienten Lebererkrankungen
- Minderdurchblutung der Leber durch Ausbildung portosystemischer Umgehungskreisläufe, z. B. bei portaler Hypertension mit der Folge, dass intestinal resorbiertes Ammonium an dem Entgiftungsorgan vorbei geführt wird (► Abb. 1).
- Ausgeprägte proteinkatabole Zustände mit vermehrter Produktion von Ammonium bei gleichzeitiger Reduktion der Skelettmuskulatur (normalerweise 40 % des Körpergewichtes) mit Beeinträchtigung der vorläufigen Ammoniumelimination durch Bildung von Glutamin.

Folgen der Hyperammonämie betreffen vor allem die Neurotoxizität des NH<sub>3</sub>, der in der Pathogenese der hepatogenen Enzephalopathie und des Coma hepaticum deshalb bedeutsam ist, weil NH<sub>3</sub> zur intrazerebralen Bildung des inaktiven Neurotransmitters Glutamin und von α-Ketoglutaramid, zur Hemmung des zerebralen Energiestoffwechsels und zur Inhibition neuronaler Membranfunktionen führt. Einflussgrößen, die die Neurotoxizität des Ammoniums verstärken sind:

- Metabolische Alkalose (► Alkalose, metabolische), die das Dissoziationsgleichgewicht zum freien, toxischen, die Blut-Hirn-Schranke permeierenden NH<sub>3</sub> verschiebt
- Hypokaliämie, z. B. im Rahmen eines sekundären Hyperaldosteronismus, stimuliert die Aktivität der renalen Glutaminase mit erhöhter NH<sub>3</sub>-Freisetzung und Abgabe in die Zirkulation
- Vermehrter intestinaler Anfall von Ammonium bei schweren gas-

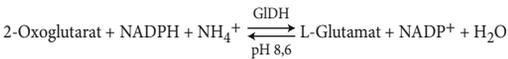
trointestinalen Blutungen aus rupturierten Oesophagusvarizen führt zu vermehrtem Proteinkatabolismus im Darm

- Ausgeprägte katabole Bedingungen, z. B. Infektionen

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma aus arteriell oder venös entnommenem EDTA-Vollblut, eisgekühlte Plasmagewinnung.

**Präanalytik.** Positive Störfaktoren: Gerinnung (im Serum höhere Werte als im Plasma), zu späte Plasmagewinnung, zu lange Probenverwehzeit (max. 2 h, eisgekühlt), starke ▶ **Hämolyse** (d. Freisetzung erythrozytärer Desaminasen).

**Analytik.** Die Bestimmung erfolgt ohne Enteiweißung im einfachen optischen Test mit ▶ **Glutamat-Dehydrogenase** (GLDH) nach Da Fonseca-Wollheim (1973) gemäß folgender Reaktion:



Die Abnahme der NADPH-Absorption, photometrisch gemessen bei 334, 340 oder 366 nm, ist der  $\text{NH}_4^+$ -Konzentration im Ansatz direkt proportional. Die Methode ist spezifisch für Ammonium, präzise (VK 3–5 %), schnell, einfach und gut mechanisierbar. Die ▶ **Berthelot-Reaktion** zur Bestimmung von Ammoniak wird heute nicht mehr in der Routine eingesetzt.

**Referenzbereich — Frauen.** Im venösen Plasma: 11–51  $\mu\text{mol/L}$

**Referenzbereich — Männer.** Im venösen Plasma: 15–60  $\mu\text{mol/L}$

**Referenzbereich — Kinder.** Im venösen Plasma: unter 48  $\mu\text{mol/L}$ ; Neugeborene (1. Tag): unter 144  $\mu\text{mol/L}$ ; 5. bis 6. Tag: unter 134  $\mu\text{mol/L}$

#### Indikation.

- Diagnose und Verlaufskontrolle der schweren Leberzellinsuffizienz, der hepatogenen Enzephalopathie und des Coma hepaticum
- Diagnose und Therapiekontrolle der genetischen Hyperammonämiesyndrome (kongenitale Enzymdefekte des Harnstoffzyklus).

**Interpretation.** Eine Hyperammonämie, die isoliert auf eine gesteigerte Ammoniumproduktion zurückzuführen wäre, ist aufgrund der enormen Reservekapazität des Harnstoffzyklus in praxi nicht gegeben. Somit liegen den Ammoniumerhöhungen nahezu immer Störungen der Ammoniumelimination, die entweder erworben oder hereditär sein können, zugrunde. Unter den erworbenen Erkrankungen sind akute fulminante oder chronisch progrediente Lebererkrankungen die häufigsten Ursachen (▶ **Tab. 2**). Erstgenannte Erkrankungen füh-

ren zum rasch auftretenden Lebererfallskoma, letztgenannte zum protrahiert sich entwickelnden Leberausfallskoma mit meist ausgeprägtem portosystemischen Umgehungskreislauf. Eine Hyperammonämie kann jedoch bei 10 % der Fälle fehlen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die arterielle Ammoniumkonzentration ist aussagekräftiger als der venöse, da er mit der neuropsychiatrischen Funktionsstörung besser korreliert. Eine Einschränkung der Ammoniumelimination bei noch normaler Konzentration im Plasma kann mit dem ▶ **Ammoniumbelastungstest** erfasst werden. Hereditäre Harnstoffzyklusenzymdefekte manifestieren sich klinisch bereits im Säuglingsalter und zeichnen sich durch Hyperammonämie in Verbindung mit spezifischen Metaboliterhöhungen im Serum und Urin aus (▶ **Tab. 1**).

**Literatur.** Bachmann C (2002) Mechanisms of Hyperammonemia. Clin Chem Lab Med 40:653–662

Häberle J, Koch HG (2004) Hyperammonämie: Ursachen, Diagnostik, Therapie. Dtsch Med Wochenschr 129:1381–1384

Da Fonseca-Wollheim (1973) Direkte Plasmaammoniakbestimmung ohne Enteiweißung. J Clin Chem Clin Biochem 11:426–431

## Ammonium im Urin

- ▶ Säureausscheidung, renale

## Ammoniumbelastungstest

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Ammoniumtoleranztest

**Englischer Begriff.** ammonia tolerance test

**Definition.** Der heute nur noch ausnahmsweise eingesetzte Leberfunktionstest erfasst die „Eliminationskapazität“ der Leber nach oraler Aufnahme einer definierten Menge von Ammoniumacetat oder -chlorid durch Messung der nachfolgenden Kinetik der Ammoniumkonzentration im peripheren Blut.

**Durchführung.** Vor sowie 30, 60 und 120 min (oder einmalig nach 45 min) nach oraler Aufnahme von 4–5 g Ammoniumacetat oder 3 g Ammoniumchlorid wird im arteriellen oder venösen Blutplasma die Konzentration von ▶ **Ammonium** gemessen.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Leber ist der ausschließliche Ort der definitiven Entgiftungsreaktion von Ammonium ( $\text{NH}_3 + \text{NH}_4^+$ ) durch Harnstoffsynthese im ▶ **Harnstoffzyklus** oder Krebs-Henseleit-Zyklus. Normalerweise ist dieser Stoffwechselweg nur zu 25 % ausgelastet. Einschränkungen der Eliminationskapazität vor Auftreten einer manifesten (Basis-) Hyperammonämie lassen sich daher am frühesten mit einem Belastungstest der beschriebenen Art erfassen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma aus arteriell oder venös entnommenem EDTA-Vollblut, eisgekühlt

**Probenstabilität.** Aufbewahrung des Plasmas maximal 2 h eisgekühlt.

**Präanalytik.** Stärkere ▶ **Hämolyse** und Gerinnung erzeugen höhere Konzentrationen (Serum > Plasma).

**Analytik.** Enzymatisch-optische Bestimmung von ▶ **Ammonium**

**Referenzbereich — Erwachsene.** Bei Gesunden kommt es unter Belastung zu keinem signifikanten Konzentrationsanstieg von Ammonium.

**Referenzbereich — Kinder.** siehe Erwachsene

#### Indikation.

- Beurteilung der metabolischen Insuffizienz der Leber und des Ausmaßes portosystemischer Umgehungskreisläufe
- Unterscheidung von Leberzirrhosen mit und ohne portosystemischem Shunt und
- Funktionskontrolle operativ angelegter portosystemischer Anastomosen (bei portaler Hypertension).

### Ammonium. Tab. 2. Ursachen der Hyperammonämie

#### Lebererkrankungen

- Leberzirrhose (Leberausfallskoma)
- akute Leberdystrophie (Lebererfallskoma)
- alkoholtoxische Fettleber, Alkoholdelir
- portokavale Shuntbildung

Reye-Syndrom (akute Enzephalopathie mit fettiger Infiltration der Viszera im Kindesalter)

Transiente neonatale Hyperammonämie (besonders bei Frühgeborenen)

Schock

Cor pulmonale

Ammoniakintoxikation

Kongenitale Enzymdefekte des Harnstoffzyklus (▶ **Tab. 1**)

#### Kongenitale Aminoazidopathien

- Ornithinämie (erhöhtes Ornithin und Homocitrullin)
- Periodische Hyperlysinämie (erhöhtes Lysin und Arginin)

#### Kongenitale organische Azidämien

- Propionatämie (erhöhtes Propionat und Glyzin)
- Methylmalonatämie (erhöhtes Methylmalonat und Glyzin)
- Isovaleriatämie (erhöhtes Isovaleriat und Laktat)
- Glutaratämie (erhöhtes Glutarat, Butyrat, Laktat)

**Interpretation.** Bei schweren Lebererkrankungen mit Verminderung des funktionellen Leberparenchyms und/oder Leberzellinsuffizienz sowie portosystemischem Kollateralkreislauf (Shunt) kommt es zu einem starken Anstieg von Ammonium mit verzögerter Normalisierungstendenz (erhöhte 2-h-Werte). Aus dem Testverlauf können Zirrhosen mit Shunt (starker Anstieg) von solchen ohne Shunt (mäßiger Anstieg) unterschieden werden.

**Diagnostische Wertigkeit.** Heute nur noch sehr selten durchgeführt. Ersatz durch andere Laborfunktionsteste, z. B. ▶ **Lidocain-Eliminationstest**.

**Literatur.** Castell DO (1965) The ammonia tolerance test: An index of portal hypertension. *Gastroenterology* 49:539–543

## Ammoniumchlorid-Belastung

▶ Säurebelastungstest

## Ammoniumtoleranztest

▶ Ammoniumbelastungstest

## Amniozentese

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Fruchtblasen-Punktion

**Englischer Begriff.** amniocentesis

**Definition.** Transabdominale Punktion der Fruchtblase zur Gewinnung von Fruchtwasser oder Amnionzellen aus dem Amnion (Fruchtblase)

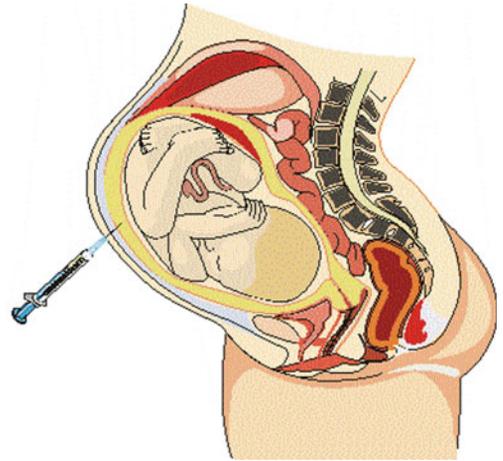
**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Bei der Amniozentese wird mit einer dünnen Nadel durch die Bauchdecke der Mutter Fruchtwasser abgenommen. Das Fruchtwasser enthält kindliche Zellen, die im Labor vermehrt und zur Chromosomenanalyse oder für biochemische oder molekulargenetische Untersuchungen eingesetzt werden.

**Einsatzgebiet.** Die Amniozentese dient der Gewinnung von Untersuchungsmaterial (▶ **Untersuchungsgut, biologisches**) für die pränatale Diagnostik (▶ **Pränataltest**). Sie wird ab der 15. SSW durchgeführt und ist indiziert bei einem erhöhten mütterlichen Alter (> 35 Jahren), Chromosomenstörungen in einer vorangegangenen Schwangerschaft (z. B. ▶ **Trisomie 13, 18, 21** oder Aneuploidie der Geschlechtschromosomen), erblichen Chromosomenstörungen der Eltern, im Ultraschall festgestellten Fehlbildungen des Feten (z. B. *Spina bifida*), erblich bedingten Erkrankungen, deren biochemische oder molekulargenetische pränatale Diagnose möglich ist, Kontakt mit ▶ **Mutagenen** oder ▶ **Teratogenen** während der Schwangerschaft, sowie bei begründeten mütterlichen bzw. väterlichen Ängsten. Ebenso können aus dem Fruchtwasser verschiedene Metabolite (z. B. Bilirubin) gemessen werden.

**Untersuchungsmaterial.** Bei der Amniozentese werden in der Regel 15–20 mL Amnionflüssigkeit (Fruchtwasser) abgenommen (▶ **Abb. 1**). Diese Flüssigkeit ist leicht alkalisch (pH 7,2), gelblich, klar und ändert ihre Zusammensetzung während der Schwangerschaft. Die Fruchtwassermenge steigt bis zur 38. SSW kontinuierlich an und beträgt dann bis zu 1000 mL. Als Folge des zunehmenden Harnanteils sinkt im Laufe der Schwangerschaft die Osmolalität des Fruchtwassers, während die Konzentration von ▶ **Kreatinin**, ▶ **Harnstoff** und ▶ **Harnsäure** ansteigt.

**Instrumentierung.** Die Fruchtwassergewinnung wird unter ständiger Ultraschallkontrolle durchgeführt.

**Fehlermöglichkeit.** Die Amniozentese ist ein invasiver Eingriff und daher mit einem Komplikationsrisiko verbunden (z. B. Auslösung einer Fehlgeburt in ca. 0,5 %, Induktion der Wehentätigkeit, Fruchtwasserabgang, febrilhafte Infektionen, Verletzung des Kindes durch die Punktion). Bei Rhesus-negativen Schwangeren mit einem Rhesus-positiven Kind wird nach dem Eingriff eine sogenannte Anti-D-Prophylaxe durchgeführt, damit keine Antikörperreaktion der Mutter



**Amniozentese. Abb. 1.** Gewinnung von Fruchtwasser durch Punktion der Fruchtblase

auf das Kind ausgelöst wird. Dient die Amniozentese zur Gewinnung von Fruchtwasser für klinisch chemische Analysen (z. B. Bilirubin im Fruchtwasser), so können durch Punktion von mütterlichem bzw. kindlichem Urin oder Aszites des Kindes Fehlbestimmungen resultieren.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Die Amniozentese ist eine zeitaufwändige Verfahrenstechnik. Sie erfordert zunächst ein ausführliches Aufklärungsgespräch durch einen Arzt, der sich auf Humangenetik spezialisiert hat (Genetischer Berater). Insbesondere die Anzüchtung von Zellen aus dem Fruchtwasser bedarf eines zytologischen Labors mit dem entsprechenden Fachpersonal.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Die Amniozentese erlaubt die Gewinnung von kindlichen Zellen (Amnionzellen) für die pränatale Diagnostik. Insbesondere Chromosomenanomalien können identifiziert werden.

**Literatur.** Thomas L (Hrsg) (2005) *Labor und Diagnose*. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books, Frankfurt/Main  
Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1994) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

## Amorphe Uratkristalle im Urin

▶ Ziegelmehlsediment

## AMPA-Rezeptor-Autoantikörper

▶ Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ AMPA

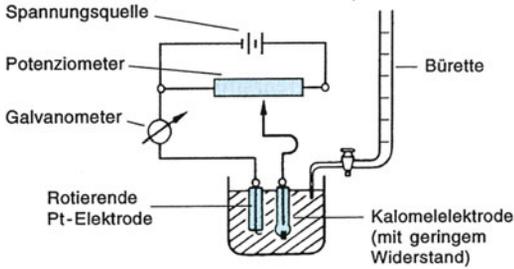
## Amperometrie

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** amperometry

**Definition.** Elektrochemische Analysenmethode, die auf der Messung des Stromes zwischen zwei in eine Lösung eintauchenden Elektroden in Abhängigkeit von der Konzentration eines gelösten Stoffes in dieser Lösung beruht.

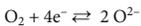
**i** Im Unterschied zur ▶ **Polarographie** wird bei der Amperometrie die Spannung an der Messelektrode (Arbeitselektrode) konstant gehalten und nur der Stromfluss zwischen dieser und der Referenzelektrode (Bezugs- bzw. Gegenelektrode) gemessen (▶ **Abb. 1**). Häufigstes Einsatzgebiet der Amperometrie ist die Bestimmung des Endpunktes von Redox-titrationen (amperometrische ▶ **Titration**).



**Amperometrie.** Abb. 1. Prinzipschaltung für amperometrische Titration mit einer polarisierbaren Elektrode [aus Latscha (2004)]

Dabei werden die Menge der Titrationslösung und der Ionen-Diffusionsstrom zwischen der Referenzelektrode und der Arbeitselektrode (Quecksilber-Tropfelektrode oder rotierende Platin-Elektrode) gemessen. Am Endpunkt (zumeist auch der Äquivalenzpunkt) der Redox titration ändert sich der Diffusionsstrom sprunghaft (► Abb. 2). Die Konzentration der zu bestimmenden Ionen ergibt sich durch Auswertung der graphischen Darstellung von Stromstärke gegen Titrationsvolumen.

Im klinisch-chemischen Labor beschränkt sich die Anwendung der Amperometrie gewöhnlich auf die Bestimmung des ► Sauerstoffpartialdrucks  $pO_2$  im Blut mit der Clark-Elektrode. Hierbei wird ein für die Sauerstoffreduktion geeignetes Potenzial an der Kathode (Platindraht) eingestellt. Dadurch kann Sauerstoff nach der Gleichung



reduziert werden. Der zwischen der Kathode und der Anode (Ag/AgCl-Referenzelektrode) fließende Strom wird gemessen und über geeignete Kalibrationsfunktionen dem Sauerstoffpartialdruck  $pO_2$  in der Blutprobe zugeordnet.

**Literatur.** Näser K-H, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden. 4. Aufl. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig  
Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## AMP-FLP

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Amplified fragment length polymorphisms

**Englischer Begriff.** amplified fragment length polymorphisms

**Definition.** Verfahrenstechnik für die Typisierung einer ► VNTR-Sequenz mittels ► Polymerase-Kettenreaktion.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Bei dieser Methode wird eine hoch-

variable genomische VNTR-Sequenz, welche aus Wiederholungseinheiten von ca. 15 bp aufgebaut ist und bei dem die längsten ► Allele in der Regel nicht länger als ein ► Kilobasenpaar (kbp) sind, mit Hilfe von flankierenden Primern in einer Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert. In der Regel werden die Amplicons dann in Agarose- (► Agarosegelelektrophorese) oder Polyacrylamid-Gelen (► Polyacrylamid-Gelelektrophorese) aufgetrennt und die Anzahl der Sequenzrepetitionen, die sich aus der Größe des ► Amplicons ergibt, mittels Gelfärbung (► Ethidiumbromid, Silber) oder ► Hybridisierung nachgewiesen.

**Einsatzgebiet.** In der Gerichtmedizin wird die AMP-FLP zur Personenidentifikation genutzt.

**Untersuchungsmaterial.** Als Ausgangsmaterial benötigt man geringste Mengen genomischer DNA, die aus allen Arten von Geweben gewonnen werden kann. In der Regel werden bei Reihenuntersuchungen (z. B. bei der Aufklärung von Sexualdelikten) Abstriche aus der Mundhöhle und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

**Instrumentierung.** Für diese Analytik bedarf es eines Thermocyclers. Desweiteren werden für die anschließende Analytik der Amplifikation die Agarose- oder Polyacrylamid-Gelelektrophorese eingesetzt.

**Spezifität.** Viele VNTR-Sequenzen haben mehrere hundert verschiedene Allele (multiple Allelie). Daher kann mit der gleichzeitigen Analyse verschiedener VNTR-Regionen in einer AMP-FLP-Analyse die Identität einer Person eindeutig festgelegt werden.

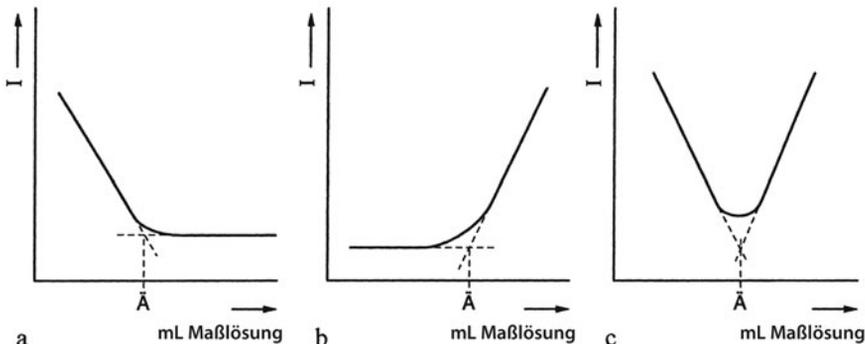
**Sensitivität.** Die AMP-FLP als spezielle Form der PCR besitzt eine äußerst hohe Sensitivität. Der limitierende diagnostische Faktor ist oftmals nicht eine fehlende biologische allele Vielfalt sondern das Auflösungsvermögen von Fragmenten mit gering unterschiedlicher Repeatszahl in der Gelelektrophorese.

**Fehlermöglichkeit.** Aufgrund der hohen Empfindlichkeit dieser auf PCR basierenden Methode sind sorgfältige Vorkehrungen bei Probenahme und Isolation der DNA nötig, um Kontamination zu vermeiden. Fehler bei der Bestimmung der Repeatszahl können sich aufgrund eines zu geringen Auflösungsvermögens der Gelelektrophorese ergeben.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** ► Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Je mehr VNTR-Sequenzen zur Identifikation einer Person verwendet werden, desto sicherer wird die Aussagekraft dieser Methodik.

**Literatur.** Allen RC, Graves G, Budowle (1989) Polymerase Chain Reaction Amplification Products Separated on Rehydratable Polyacrylamide Gels and Stained with Silver. Biotechniques 7:736–744  
Budowle B, Chakraborty R, Giusti AM et al (1991) Analysis of the VNTR Locus D1S80 by the PCR Followed by High-Resolution PAGE. Am J Hum Genet 48:841–855



**Amperometrie.** Abb. 2. Diffusionsstromänderung: a elektrochemisch aktives Teilchen wird mit einem inaktiven Reagenz titriert; b eine inaktive Substanz wird mit einem aktiven Reagenz titriert; c Probenlösung und Titrant sind elektrochemisch aktiv. [aus Latscha (2004)]

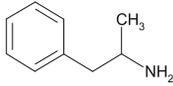
## Amphetamine

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

**Synonym(e).** Weckamine

**Englischer Begriff.** amphetamines

**Definition.** Unter Amphetaminen versteht man allgemein Amphetamin (► Abb. 1) und Amphetaminderivate wie Methamphetamin, aber auch Ephedrin, Fenfluramin, Phentermin und Phenylephrin.

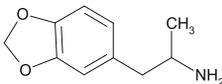


**Amphetamine. Abb. 1.** Strukturformel Amphetamin

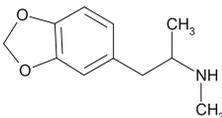
Meist fasst man in dieser Substanzgruppe jedoch nur die sogenannten Weckamine zusammen. Dazu zählen neben D-Amphetamin und D-Methamphetamin auch Designerdrogen. Designerdrogen sind Amphetaminderivate, die leicht aus Amphetamin synthetisiert werden können. Sie besitzen ähnliche oder stärkere Wirkung als D-Amphetamin und ebenfalls ein großes Suchtpotenzial. Sie wurden u. a. hergestellt, um die Vorschriften der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung (BtMVVO) zu umgehen, welche die Substanzen zunächst nicht auflistete. Inzwischen sind Designerdrogen nicht verschreibungs- und nicht verkehrsfähige Pharmaka. In der Drogenszene werden sie (insbesondere MDMA) auch unter dem Namen „Ecstasy“ geführt.

**Struktur.** Weckamine:

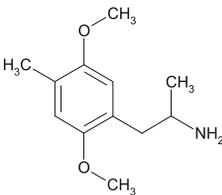
- D-Amphetamin („Speed“)
- BDB = Benzodioxazolylbutanamin
- DOM = 4-Methyl-2,5-Dimethoxyamphetamin
- MBDB = Methylbenzodioxazolylbutanamin
- MDA = 3,4-Methylendioxyamphetamin („Adam“; ► Abb. 2)
- MDE = MDEA („Eve“)
- MDEA = 3,4-Methylendioxy-N-ethylamphetamin
- MDMA = 3,4-Methylendioxymethamphetamin (► Abb. 3)
- D-Methamphetamin
- PMA = p-Methoxyamphetamin
- PMMA = p-Methoxymethamphetamin
- STP = DOM (► Abb. 4)



**Amphetamine. Abb. 2.** Strukturformel 3,4-Methylendioxyamphetamin (MDA)



**Amphetamine. Abb. 3.** Strukturformel 3,4-Methylendioxymethamphetamin (MDMA)



**Amphetamine. Abb. 4.** Strukturformel 4-Methyl-2,5-dimethoxyamphetamin (DOM)

**Molmasse.**

- Amphetamin: 135,21 g
- MDA: 179,22 g

- MDMA: 193,25 g
- DOM: 209,29 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Weckamine werden meist oral zugeführt und rasch resorbiert, sodass nach 2 h die maximale Konzentration im Blut erreicht wird. Amphetamin wird zu einem erheblichen Teil unverändert im Urin ausgeschieden, bei saurem pH mehr als bei alkalischem pH des Urins: Je niedriger der pH, desto größer ist der Anteil geladener, schlecht renal resorbierbarer Amphetaminmoleküle. Methylendioxy-Verbindungen werden durch Ringöffnung in Diphenole sowie in Hydroxy-Methoxy-Derivate überführt.

**Halbwertszeit.** Amphetamin 7–34 h (Plasma); Methamphetamin 6–9 h (Plasma)

**Pathophysiologie.** Weckamine führen zur Erhöhung von Puls, Blutdruck und Körpertemperatur. Hyperthermie ist häufig Todesursache. Außerdem wurde tödliche Hepatopathie, Gerinnungsstörungen, Nephropathie sowie Herz-Kreislaufversagen beobachtet.

**Untersuchungsmaterial.** Urin, Serum, Plasma

**Analytik.** Im sog. Urin-Drogen-Screening wird mittels ► **Immunoassay** auf Weckamine geprüft. Zur Bestätigungsanalyse und zur Bestimmung im Serum werden chromatographische Verfahren eingesetzt (► **GC-MS**, ► **Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie** (HPLC), ► **LC-MS/MS**).

**Referenzbereich.** Amphetamin wird therapeutisch in Dosen von 2,5–30 mg/Tag gegeben. Bei chronischem ► **Abusus** und Toleranzentwicklung kann der tägliche Konsum auf 2 g und mehr steigen. Die (missbräuchliche) Zufuhr von Methylendioxyderivaten beträgt 50–100 mg/Tag. Bei Todesfällen wurden folgende Serumkonzentrationen gemessen: D-Amphetamin: 0,5 mg/L; MDA: 4 mg/L; MDMA: > 1 mg/L; PMA: 0,3–1,9 mg/L

**Indikation.** ► **Drogenscreening**

**Interpretation.** Abhängig von pH des Urins, Wirkstoff und dessen Dosis sind Amphetamine bzw. deren Metabolite 1–3 Tage im Urin nachweisbar.

**Bewertung.** Die Untersuchung auf Weckamine erfolgt zum Nachweis des Drogenabusus oder z. B. bei ungeklärter Hyperthermie.

Es ist zu beachten, dass die Empfindlichkeit der Assays gegenüber den verschiedenen Designerdrogen sehr unterschiedlich ist. Während manche Verfahren diese Verbindungen so gut erfassen wie D-Amphetamin, werden sie von anderen sehr viel schlechter erfasst und können so dem Nachweis entgehen.

**Literatur.** Käferstein H, Sticht G (2009) Amphetamines. In: Külpmann WR (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 463–470

## Amphiglycan (Syndecan-4)

► **Syndecane**

## Amphiphysin-Antikörper

► **Autoantikörper gegen Amphiphysin**

## Ampholyte

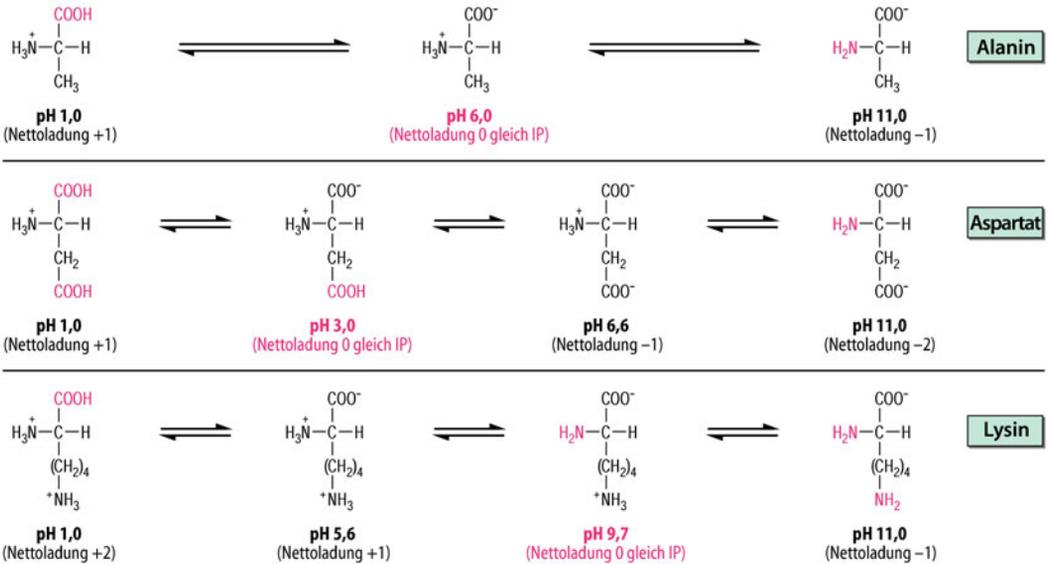
H. FIEDLER

**Synonym(e).** Amphotere; amphotere Verbindungen; amphiprotische Verbindungen

**Englischer Begriff.** ampholytes; amphoteric molecules

**Definition.** Ampholyte sind Verbindungen, die ionisierbare Gruppen mit sowohl Säure- als auch Basencharakter haben (► Abb. 1)

**i** Aminogruppen von Aminosäuren sind schwache Basen (pK 10,5 für Lysin), dagegen sind Carboxylgruppen schwache Säuren (pK 4,5 für Glutaminsäure). Bei den  $\alpha$ -Aminosäuren wird durch die Bindung



**Ampholyte.** Abb. 1. Ionisierbare Gruppen mit sowohl Säure- als auch Basencharakter

beider Gruppen am  $\alpha$ -C-Atom die Azidität der Carboxylgruppen erhöht (pK 1,7–2,4) und die Basizität der Aminogruppen erniedrigt (pK 9,0–10,5). Ionisierbar sind auch die Sulfhydrylgruppe (pK 8–9), die Hydroxylgruppe des Tyrosins (pK 10,1), die Guanidindergruppe des Arginins (pK 12,5) und die Iminogruppe des Prolins (pK 10,6). Nur die Imidazolseitenkette des Histidins liegt mit einem pK von 6,0 im physiologischen pH-Bereich. Die neutralen Aminosäuren liegen als Zwitterionen vor, der zugehörige pH-Wert wird als **isoelektrischer Punkt (pI)** bezeichnet.

$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2}$$

Bei den sauren bzw. basischen Aminosäuren liegen die isoelektrischen Punkte zwischen den beiden sauren Carboxylgruppen bzw. basischen Aminogruppen und wirken hier als gute Puffersysteme.

Der pI von Proteinen wird von der Aminosäurezusammensetzung und der Konformation bestimmt (z. B. Hämoglobin pI 6,8; Serumalbumin pI 4,7). Die Nettoladung des Proteins bestimmt die Wanderung und deren Geschwindigkeit zum ungleichnamigen Pol in einem Gleichstromfeld (**▶ Elektrophorese**, **▶ isoelektrische Fokussierung**). Die Proteine sind für die Pufferung in den Zellen und zu einem geringen Teil im Blutplasma verantwortlich.

## Amphotericin B

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

**Englischer Begriff.** amphotericin B

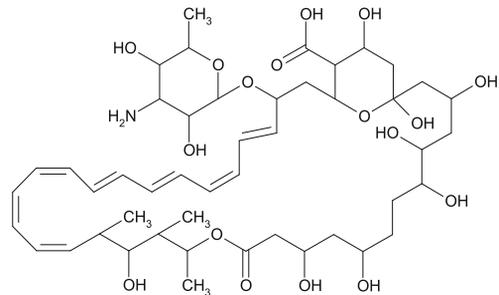
**Definition.** Antimykotikum (**▶ Abb. 1**)

**Molmasse.** 924,11g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Nach intravenöser Gabe reichert sich Amphotericin B auf Grund seiner Lipophilie im Gewebe an. Nur 10 % einer Dosis finden sich im Plasma, überwiegend an Lipoproteine gebunden. Nur wenig Amphotericin B wird unverändert im Urin oder in der Galle ausgeschieden.

**Halbwertszeit.** 1. Phase: 18 h (Plasma), terminal: 360 h (Plasma)

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Gabe von Amphotericin B können neben Übelkeit und Erbrechen sowie Hypokaliämie und Tachykardie insbesondere Nephrotoxizität mit u.U. bleibenden Schäden und Anämie auftreten.



**Amphotericin B.** Abb. 1. Strukturformel

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma (P), Serum (S)

**Analytik.** **▶ Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC)**, **▶ LC-MS/MS**

**Indikation.** Therapeutisches Drug Monitoring

**Interpretation.** Therapeutischer Bereich (S, P): 0,2–3 mg/L; toxisch: > 5–10 mg/L; komatös-letal: unbekannt.

**Literatur.** Zaska D, Cerra FB, Koontz FP (1986) Antibiotics and other anti-infective agents. In: Taylor WJ, Diers Caviness MH (eds) A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbott, Irving

## Ampicillin

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).**  $\alpha$ -Aminobenzyl-Penicillin

**Englischer Begriff.** ampicillin

**Definition.** Penicillinderivat mit antibiotischer Wirksamkeit.

**i** Aus *Penicillium*- und einigen anderen Pilzspecies gewonnenes halbsynthetisches **▶ Antibiotikum** mit einer  $\beta$ -Lactam-thiazolidin-Struktur ( $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ ;  $M_r$  349,41). Aufgrund seiner Säurestabilität kann es oral verabreicht werden. Die antimikrobielle Wirkung (insbesondere auf viele Gram-negative Bakterien) beruht auf der Hemmung

der Synthese des mit anderen Molekülen verknüpften Peptidoglycan-Gerüsts in der bakteriellen Zellwand. Mögliche Resistenzen beruhen auf der Spaltung des charakteristischen  $\beta$ -Lactam-Ringes durch  $\beta$ -Lactamasen. In der ► **Gentechnik** wird eine solche Resistenz als Selektionsmarker für ► **Plasmide** eingesetzt.

**Literatur.** Mutschler E (2001) Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

## Amplicon

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** amplicon

**Definition.** Bezeichnung für einen diskreten, als Einheit amplifizierbaren DNA-Bereich

Im Laborjargon bezeichnet dieser Terminus das entstandene Produkt einer PCR-Reaktion (► **Polymerase-Kettenreaktion**). Typische Eigenschaften eines Amplicons sind seine Länge, seine Basenzusammensetzung (► **Nukleotidsequenz**) und der sich daraus ergebende Schmelzpunkt.

## Amplified fragment length polymorphisms

► AMP-FLP

## Amplifikation

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** DNA-Amplifikation

**Englischer Begriff.** amplification

**Definition.** Kopienzahl-Erhöhung bestimmter ► **Gene**, ► **Genom-Abschnitte**, ► **Chromosomen** oder ► **Plasmiden** durch selektive ► **DNA-Replikation**.

Der Begriff Amplifikation bezeichnet ursprünglich die Produktion von zusätzlichen Kopien bestimmter Gene oder DNA-Abschnitte in einer Zelle (sog. Gen-Amplifikation). In der molekularen ► **Genetik** versteht man unter Amplifikation die Erhöhung der Anzahl von Plasmiden in einer Bakterienzelle (Plasmid-Amplifikation) oder die In-vitro-Vermehrung einer kurzen definierten DNA-Sequenz mittels ► **Polymerase-Kettenreaktion** (PCR).

## Amylase, pankreasspezifische

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).**  $\alpha$ -Amylase; Endoamylase; EC 3.2.1.1

**Englischer Begriff.**  $\alpha$ -amylase, diastase; 1,4- $\alpha$ -D-glucanglucanohydrolase; endoamylase

**Definition.** Vorwiegend von Pankreas und Speicheldrüsen sezernierte Endoglucosidase mit Spezifität für  $\alpha$ -1,4-glucosidische Bindungen, die lineare (Amylose) und verzweigte Polyglukane (Amylopektin, Glykogen) zu ► **Oligosacchariden** unterschiedlicher Größe (Dextrine, Maltotetraose, -triose, Maltose) abbaut und überwiegend in der Diagnostik der Pankreatitis klinisch eingesetzt wird.

**Molmasse.** 55–60 kDa

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Amylase ist ein Calciumhaltiges Metalloenzym mit pH-Optimum 7,0, dessen SH-Gruppe im aktiven Zentrum Calcium-geschützt ist, Aktivatoren sind: Chlorid und Bromid. Zwei ► **Isoenzyme** mit ca. 97-%iger Sequenzhomologie, die von zwei eng benachbarten Loci auf Chromosom 1 kodiert werden, sind bekannt:

– Speicheltyp (S-Typ): Serumanteil 65 %, Urinanteil 35 %; glykosyliert und deglykosyliert, Molmassendifferenz 3000, 3 Subtypen mit mehreren Isoformen

– Pankreastyp (P-Typ): Serumanteil 35 %, Urinanteil 65 %; nicht glykosyliert, 3 Subtypen mit mehreren Isoformen

Mehrere Isoformen entstehen durch posttranslationale Modifikationen wie Deamidierung, Glykosylierung und Deglykosylierung, die zu veränderten isoelektrischen Punkten mit bis zu 17 Banden in der ► **isoelektrischen Fokussierung** führen.

Mit höchsten Konzentrationen tritt das Enzym in den Azinuszellen des exokrinen Pankreas und in Speicheldrüsen, mit geringeren Aktivitäten in Tränendrüsen, Schweißdrüsen, Testes, Ovar, quergestreifter Muskulatur, Lungen, Fettgewebe, ► **Leukozyten**, ► **Thrombozyten**, ► **Kolostrum**, Milch und einigen Lungen- und Ovarialtumoren auf. Als einziges Serumenzym physiologisches Auftreten im Urin aufgrund uneingeschränkter glomerulärer Filtration und nur etwa 50 %iger tubulärer Rückresorption (Amylase-Clearance 2,8–4,6 mL/min, ► **Amylase-Kreatinin-Clearance-Verhältnis** 2–5 %). Die Halbwertszeit im Blut beträgt 9–18 h. Das als Proform in den Azinuszellen synthetisierte, als aktive Amylase zu etwa 99 % sezernierte Enzym wird im Intestinum überwiegend tryptisch abgebaut. Eine geringe Fraktion erscheint im Faeces.

Die Funktion besteht in der spezifischen hydrolytischen Spaltung  $\alpha$ -1,4-glucosidischer Bindungen linearer (Amylose) und verzweigter (Amylopektin, Glykogen) Polysaccharide zu Dextrinen, Maltotetraose, -triose, Maltose, die durch Glucosidasen weiter zu Glukose abgebaut werden.  $\alpha$ -1,6-glucosidische Bindungen werden nicht gespalten. Im Gegensatz zu der nur in Pflanzen und Bakterien vorkommenden Exoamylase ( $\beta$ -Amylase) ist  $\alpha$ -Amylase eine Endoamylase.

► **Makroamylase:** Sie stellt einen Komplex mit einer Molmasse 400 kDa aus Amylase mit IgA (70 %) oder IgG (30 %) in An- oder Abwesenheit von Serumproteinen (Albumin,  $\alpha$ -1-Antitrypsin) dar, an dem überwiegend S-Typ-Amylase beteiligt ist und zu maximal 4-facher Erhöhung der Serumaktivität führt. Prävalenz etwa 0,1 %, keine Krankheitsrelevanz.

**Funktion und Pathophysiologie.** Entzündungsbedingte Nekrosen des exokrinen Pankreas (Azinuszellen) und/oder Speicheldrüsen (Parotitis) führen zur Freisetzung der Amylase über die Lymph- und Blutkapillaren in den Kreislauf (ähnlich der ► **Lipase**). Abflussstörungen des Pankreas oder der Speicheldrüsen (Tumoren, Steine, Ödeme) erzeugen ebenfalls über eine starke Zunahme des Sekretionsdruckes einen Übertritt in den Blutkreislauf. Bei abnehmender renaler Clearance und einigen Tumoren (Lunge, Ovar) treten Erhöhungen der Serumaktivität auf.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Heparinplasma [kein Citrat-, EDTA- oder Oxalat-Plasma, da divalente Kationen (Calcium, Magnesium) für die Enzymaktivität notwendig sind]. Urin (Spontan- oder Sammelurin), Aszites, Pleura- und Drainageflüssigkeit.

**Probenstabilität.** Im Serum: bei Raumtemperatur 7 Tage, bei 4 °C 1 Monat

Im Urin: sehr instabil in saurem Milieu, Alkalisierung (pH ca. 7,0) notwendig, Materialkonservierung bei Raumtemperatur 2 Tage, bei 2–8 °C 10 Tage.

**Analytik.** Insgesamt sind etwa 200 Methoden und Varianten beschrieben.

### Amyloklastische Endpunktmethode

Der innerhalb einer definierten Zeit (30 min) erfolgende Abbau der als Substrat verwendeten Stärke (Gemisch aus Amylose und Amylopektin) oder reinen Amylose wird kolorimetrisch durch die Iod-Stärke-Reaktion (blaue Einschlussverbindung) turbidimetrisch, nephelometrisch oder viskosimetrisch gemessen. Heute obsolet.

### Sacharogene Endpunktmethode

Es wird die durch Stärkeabbau erfolgende Zunahme reduzierender Oligosaccharidbruchstücke gemessen. Heute obsolet.

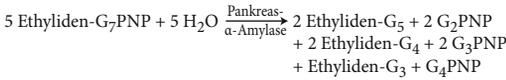
### Kinetische kolorimetrische Methode

Aktuell erfolgt die Bestimmung mit definierten synthetischen Oligosacchariden (Maltotriosid, Maltopentaosid, Maltoheptaosid), die einen (modifizierten) 4-Nitrophenolrest am ersten Glukosemolekül tragen. Dieses Chromophor wird durch Amylase entweder direkt frei-

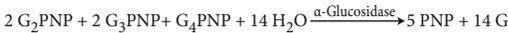


gesetzt oder bei Substraten mit höherer Kettenlänge erst durch den Zusatz verschiedener Glukosidasen abgespalten. Auf diesem Prinzip beruht die Aktivitätsbestimmung der Pankreas-Amylase nach einer IFCC-Methode bei 37 °C, die im Folgenden dargestellt ist [Junge et al 2001]:

I) Messreaktion:



II) Indikatorreaktion:



(PNP = 4-Nitrophenol = p-Nitrophenol; G = Glukose)

In einem initialen Inkubationsschritt erfolgt die Hemmung der Aktivität der Humanspeichel- $\alpha$ -Amylase mit zwei verschiedenen monoklonalen Antikörpern ohne die Aktivität der Pankreas- $\alpha$ -Amylase zu beeinflussen. In der Messreaktion werden definierte Oligosaccharide wie 4,6-Ethylden-G7(Maltoheptaosid)-4-Nitrophenol (PNP) unter der katalytischen Einwirkung von  $\alpha$ -Amylase bei 37 °C und pH 7,15 gespalten. Die gebildeten, PNP enthaltenden Fragmente werden in einer Indikatorreaktion durch  $\alpha$ -Glucosidase vollständig zu 4-Nitrophenol und Glukose hydrolysiert. Die Bildungsgeschwindigkeit des 4-Nitrophenols wird kontinuierlich bei 405 nm gemessen und ist der Aktivität der Pankreas- $\alpha$ -Amylase direkt proportional.

Die Gesamtamylase wird mit der identischen Mess- und Indikatorreaktion gemessen, jedoch entfällt der initiale Inkubationsschritt mit inhibierenden monoklonalen Antikörpern. Die durchschnittliche Präzision der Bestimmung liegt bei einem VK von ca. 1,5 %.

Isoenzym-Bestimmungen:

► **Elektrophorese**, ► **Ionenaustauschchromatographie**, ► **Isoelektrische Fokussierung**, selektive Hemmung der S-Typ-Amylase durch Weizenkeimlektin-Inhibitor *Triticum aestivum* oder inhibierenden monoklonalen Anti-S-Typ-Antikörpern.

Berechnung des ► **Amylase-Kreatinin-Clearance-Quotienten**:

$$\frac{C_{AMY}}{C_{KREA}} = \frac{\text{Urin-Amylase [U/L]} \times \text{Serum-Kreatinin [mg/dL]}}{\text{Serum-Amylase [U/L]} \times \text{Urin-Kreatinin [mg/dL]}}$$

Berechnung der ► **Amylase-Clearance**:

$$C_{AMY} = \frac{\text{Urin-Amylase [U/L]} \times \text{Urinvolumen [mL]}}{\text{Serum-Amylase [U/L]}}$$

**Makroamylasebestimmung:**

Gel► **chromatographie** (Methode der Wahl), ► **Elektrophorese**, ► **Ultrazentrifugation**, Polyethylenglycol-Präzipitation.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Für Pankreas-Amylase methodenabhängig verschieden.

Für die beschriebene IFCC-Methode:

- Serum/Heparin-Plasma: 13–53 U/L (0,22–0,88  $\mu$ kat/L)
- Urin:  $\leq 350$  U/L ( $\leq 5,83$   $\mu$ kat/L)
- Amylase-Kreatinin-Clearance-Quotient: 2–5 %

Fraktionelle Isoenzymverteilung:

- Serum: 65 % S-Typ, 35 % P-Typ
- Urin: 35 % S-Typ, 65 % P-Typ

**Referenzbereich — Kinder.** Neugeborene und Säuglinge haben ein vom Erwachsenenprofil abweichendes S-Typ-/P-Typ-Verhältnis.

**Indikation.**

- Diagnostik der akuten und chronisch rezidivierenden Pankreatitis
- Differenzialdiagnostik akuter Oberbauchbeschwerden
- Adjuvante Diagnostik der Parotitis epidemica (Mumps) und alkoholischer Parotitiden
- Kontrolle der Pankreastransplantatfunktion

**Interpretation.** Die Serumaktivität steigt bei akuter Pankreatitis in-

nerhalb von 2–12 h an, erreicht ihr Maximum (3- bis 40-faches der Normalaktivität) nach 12–72 h und den ► **Referenzbereich** innerhalb von 3–5 Tagen. Der Aktivitätsanstieg ist nicht mit dem Schweregrad der Pankreas-Nekrose korreliert. Neben pankreatogenen Amylaseerhöhungen sind bei Erhöhung der Gesamtamylase differenzialdiagnostisch eine Vielzahl nicht pankreatischer Ursachen zu berücksichtigen (► **Tab. 1**). Eine bei etwa 0,1 % der Bevölkerung auftretende Makroamylasämie ist zu erwägen bei persistierender, bis maximal 4-facher Erhöhung der Enzymaktivität, bei extrem niedriger Amylase-Clearance (fehlende Hyperamylasurie), bei fehlender klinischer Symptomatik und Krankheitswertigkeit, bei permanent normaler Lipaseaktivität. Makroamylase kann therapeutisch durch Infusion von Amylase-bindender Hydroxyethylstärke induziert werden. Die Urinamylase weist im Vergleich zur Serumamylase höhere Anstiege, ein verzögertes Maximum (6–12 h nach Serumpipfel), längere Persistenz (Normalisierung erst nach 5–8 Tagen) und häufigere Erhöhungen auf. Flüchtige akute Schübe einer chronischen Pankreatitis werden im Urin empfindlicher als im Serum erfasst. Bei akuter Pankreatitis, diabetischer Ketoacidose und starker Proteinurie ist die Amylase-Clearance deutlich erhöht. Bei ausgeprägter chronischer Pankreatitis sind sowohl die Serum- als auch die Urin-Amylaseaktivitäten subnormal.

**Amylase, pankreasspezifische. Tab. 1.** Ursachen der Hyperamylasämie und -urie

Pankreaserkrankungen	Extrapankreatische Erkrankungen
akut (P-Typ), chronisch (P-Typ) Abszess (P-Typ) Pseudozysten (P-Typ) Carcinom (P-Typ) Trauma (P-Typ) ERCP (P-Typ)	Niereninsuffizienz (P- und S-Typ) Speicheldrüsen (S-Typ) — Mumps — Sialolithiasis — Trauma Makroamylase (S-Typ) Hirntrauma (S-Typ) Tumoren (S-Typ) Nierentransplantation (S-Typ) diabetische Ketoazidose (S- und P-Typ) Opiate (P-Typ) akuter Alkoholisimus (S- und P-Typ) Cholezystitis Cholechocholitis (P-Typ) Mesenterialinfarkt (P-Typ)

**Diagnostische Wertigkeit.** Generell ist die Amylase, auch das Pankreas-Isoenzym (P-Typ), der ► **Triglyzeridlipase** bei akuter Pankreatitis unterlegen. Sensitivität (► **Sensitivität, diagnostische**), ~87 % (67–100 %), Spezifität (► **Spezifität, diagnostische**) ~92 % (85–98 %), positiver prädiktiver Wert 32 %, negativer prädiktiver Wert 99 % (Alle Angaben für akute Pankreatitis und P-Isoenzym). Im Vergleich zur Lipase ist die P-Amylase-Erhöhung geringer und von kürzerer Dauer.

**Literatur.** Clavé P, Guillaumes S, Blanco I et al (1995) Amylase, Lipase, Pancreatic Isoamylase, and Phospholipase A in Diagnosis of Acute Pancreatitis. *Clin Chem* 41:1129–1134

Junge W, Wortmann W, Wilke B et al (2001) Development and evaluation of assays for the determination of total and pancreatic amylase at 37 °C according to the principle recommended by the IFCC. *Clin Biochem* 34:607–615

**$\alpha$ -Amylase**

► Amylase

**Amylase/Kreatinin-Clearance-Quotient**

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Englischer Begriff.** amylase/creatinin clearance ratio

**Definition.** Prozentuale Angabe der Amylase-Clearance in Bezug zur relativ konstanten Kreatinin-Clearance.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.**  $\alpha$ -Amylase ist aufgrund ihrer geringen Molmasse von 55–60 kDa glomerulär frei filterierbar und wird zu etwa 50 % im proximalen Tubulus rückresorbiert. Es ist das einzige Serumenzym, welches physiologisch im Urin ausgeschieden wird. Amylase-Clearance liegt im Bereich von 2,8–4,6 mL/min.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Ausscheidungsmenge wird von der Rate der glomerulären Filtration und tubulären Rückresorption bestimmt.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Heparinplasma, Urin

**Probenstabilität.** Im sauren Urin ist  $\blacktriangleright$  **Amylase** sehr instabil, deshalb sofortige Alkalisierung und Lagerung bei 4 °C für maximal 24 h.

**Präanalytik.** Eine zeitlich festgelegte Urinsammelperiode ist nicht nötig, da es sich um ein Verhältnis beider Clearances handelt.

**Analytik.** Entspricht der  $\blacktriangleright$  **Amylase-** und  $\blacktriangleright$  **Kreatinin-**Bestimmung.  
Berechnung nach Formel:

$$\frac{C_{AMY}}{C_{KREA}} = \frac{\text{Urin-Amylase [U/L]} \times \text{Serum-Kreatinin [mg/dL]}}{\text{Serum-Amylase [U/L]} \times \text{Urin-Kreatinin [mg/dL]}}$$

Es sind für Serum- und Urinkonzentrationsangaben jeweils identische Maßeinheiten zu verwenden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** geschlechtsunabhängig (30–80 Jahre): 2–5 %, für Personen unter 30 Jahren ist das Verhältnis signifikant niedriger. Da das Verhältnis von der verwendeten Bestimmungsmethode der Amylase abhängig ist, muss der jeweilige Referenzbereich mit der eingesetzten Amylasebestimmungsmethode ermittelt werden.

#### Indikation.

- Diagnostik der akuten und chronisch-rezidivierenden Pankreatitis
- Verdacht auf Makroamylasämie

**Interpretation.** Im Vergleich zum Serum ist die Urin-Amylase-Aktivität häufiger erhöht, erreicht höhere Aktivitäten und persistiert länger. Das Clearance-Verhältnis ist deutlich (> 6 %) bei akuter Pankreatitis erhöht (aufgrund erhöhter glomerulärer Filtration und verminderter tubulärer Rückresorption), bei chronischer Pankreatitis ist die Clearance subnormal. Erhöhungen finden sich außerdem bei Verbrennungen, diabetischer Ketoacidose, Niereninsuffizienz, Plasmozytom, Leichtketten-Proteinurie, nach extrakorporalem Kreislauf, Abdominaloperationen, ausgeprägter Häm- oder Myoglobinurie und bei hochdosierter intravenöser Kortikosteroidtherapie. Deutliche Verminderung (< 2 %) bei Makroamylasämie ( $\blacktriangleright$  **Amylase**).

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Nützlichkeit in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen wird kontrovers beurteilt. Die wesentliche Bedeutung liegt in der adjunktiven Diagnostik der Makroamylasämie.

## Amylin

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** Inselzell-Amyloidpeptid; Diabetes assoziiertes Peptid (DAP)

**Englischer Begriff.** amylin; islet amyloid polypeptide

**Definition.** Amylin ist ein 37 Aminosäuren (AS) langes sekretorisches Protein der Inselzellen mit einer 22 Aminosäuren langen Signalsequenz

**i** Amylin (Molmasse: ~7,4 kDa) wird von den Inselzellen des Pankreas synthetisiert und gemeinsam mit Insulin in sekretorischen Granula gespeichert und sezerniert. Es gehört zur Calcitonin-Familie.

Nach Abspaltung je eines N- und C-terminalen Propeptids durch Prohormonconveratasen 1/3 und 2 ist das reife Protein ein 37 Aminosäuren langes Peptid (AS 12–48 des Proproteins). Amylin wird als Inselzellamyloid bei Patienten mit Typ-II-Diabetes und Insulinomen im Gewebe gefunden. Amylin wird deshalb als potenziell pathogenes Agens in der Entstehung des Diabetes Typ II diskutiert. Die Amylinkonzentrationen im Plasma laufen parallel zu den Insulinkonzentrationen (nüchtern ~3–5 pmol/L). Die Plasmahalbwertszeit von Amylin ist länger als die von Insulin und entspricht etwa der von C-Peptid. Entsprechend haben Patienten mit Typ-I-Diabetes verminderte Amylinkonzentrationen, Patienten mit frühem Typ-II-Diabetes und relativem Insulinmangel erhöhte Amylinkonzentrationen. Amylinrezeptoren finden sich vor allem im ZNS. Sie scheinen in die Regulation der Nahrungsaufnahme involviert. Amylin hemmt die Glukagonfreisetzung und moduliert die Insulinwirkung spezifisch am Muskel aber nicht am Adipozyten. Nicht amyloidogene Analoga des Amylins werden als mögliches Therapieprinzip des Diabetes evaluiert.

**Literatur.** Hull RL, Westermarck GT, Westermarck P et al (2004) Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 89:3629–3643

## Amylo-1,6-Glucosidase

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Englischer Begriff.** amylo-1,6-glucosidase

**Definition.** Multifunktionelles Enzym, das auch als „debranching enzyme“ bezeichnet wird. Zwei Aktivitäten im Glykogenabbau: 1,4- $\alpha$ -D-Glucan:1,4- $\alpha$ -D-Glucan 4- $\alpha$ -D-Glykosyltransferase (EC 2.4.1.25) und Amylo-1,6-Glucosidase (EC 3.2.1.33).

**i** Defekte des Enzyms (Molmasse ~175 kDa) sind ursächlich für die Glykogenspeicherkrankheit Typ III mit Hepatomegalie, rezidivierenden Hypoglykämien, Wachstumsretardierung und Myopathie. Für die definitive Diagnose kann die Bestimmung der Enzymaktivität in Leber- oder Muskelbiopsien erforderlich sein.

**Literatur.** Wolfsdorf JI, Weinstein DA (2003) Glycogen storage diseases. Rev Endocr Metab Disord 4:95–102

## Amyloid

H. FIEDLER

**Englischer Begriff.** amyloid

**Definition.** Rudolf Virchow ( $\blacktriangleright$  **Virchow, Rudolf**) bezeichnete im Jahr 1854 einen Eiweißkörper als Amyloid (stärkeähnlich), da er sich mit Iod in schwefelsaurer Lösung ähnlich wie Stärke färbte. Amyloid wird charakterisiert durch Affinität zu Kongorot, grüne Doppelbrechung im polarisierten Licht, Fibrillenstruktur mit charakteristischer Periodizität und antiparallele  $\beta$ -Faltblattstruktur mit einer kleineren P-Komponente (Pentamer) am Ende.

**i** Amyloidfibrillen leiten sich von verschiedenen löslichen Präkursoren (Vorläufern) ab. Die Amyloidose kann nur in Biopsiematerial (Rektum, Leber, Knochenmark, Niere) eindeutig diagnostiziert werden.

Immunhistochemisch werden mehrere Typen unterschieden ( $\blacktriangleright$  **Tab. 1**).

Die Amyloidstrukturen können mit Kongorot (Azofarbstoff mit Rot-Grün-Doppelbrechung), Thioflavin T, Versilberungsmethoden oder durch Immunhistochemie dargestellt werden. Die Bennis-Probe (Farbstoffschwund intravenös verabreichten Kongorots) wird heute nicht mehr angewendet.

**Literatur.** Schönland SO (2006) Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Amyloidosen. Dtsch Arztebl 103:A2237–A2244  
Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA et al (2007) Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 356:2361–2371

Amyloid. Tab. 1. Verschiedene Amyloidtypen

Typ	Vorläufer	Ursache, Vorkommen
AL 14–22 kDa	Variable Domänen der $\kappa$ - oder $\lambda$ -Ketten, $\lambda > \kappa$	B-Zell-Tumoren, Risikofaktoren sind monoklonale Leichtketten Organlimitierte oder generalisierte Formen
AA 5–9 kDa (häufigste Amyloidose)	Serum-Amyloid A (N-terminales Fragment)	Reaktive Entzündungen und Tumoren (Tuberkulose, rheumatoide Arthritis, Mittelmeerfieber, M. Hodgkin, M. Crohn)
AF ATTR	Transthyretin-Homolog/Mutation	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie, Greisenamyloidose, Kardiomyopathie, Malabsorption
AS		Senile Kardiomyopathie (familiär), Gehirn
AE	Procalcitonin	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
	Amylin, islet amyloid polypeptide	Endokrines Pankreas (Typ-2-Diabetes)
A $\beta$ <sub>2m</sub>	$\beta$ <sub>2</sub> -Mikroglobulin	Nierenversagen, Dialysetherapie, Karpaltunnel-Syndrom
Ab	$\beta$ -Amyloidpeptid	Alzheimer-Krankheit
AScr	Scrapie-assoziiertes oder Prion-Protein	Spongiforme Enzephalopathien

## $\beta$ -Amyloidpeptid

H. FIEDLER

**Synonym(e).** A $\beta$ <sub>1-42</sub>-Peptid; A $\beta$ 42;  $\beta$ -AP (1-42); AB1-42-Peptid

**Englischer Begriff.**  $\beta$ -amyloid peptide; amyloid beta; A $\beta$

**Struktur.**  $\beta$ -Amyloidpeptide mit 39–43 Aminosäuren entstehen durch proteolytischen Abbau eines Transmembranproteins (Amyloid-Präkursor-Protein; APP) von 695–770 Aminosäuren durch membrangebundene Proteasen und Sekretasen. Die Bruchstücke bilden mit anderen Proteinen (hyperphosphoryliertes  $\tau$ -Protein,  $\beta$ -Spektrin) fibrilläre  $\beta$ -Faltblatt-Strukturen und diffuse Plaques, die zu sog. klassischen senilen Plaques (dichter Amyloidkern mit Kranz von Amyloid-fibrillen) altern und gemeinsam mit löslichen oligomeren Formen des Peptids zur Zerstörung von Neuronen führen (Alzheimer-Krankheit). Die Oxidation des Methionins in Position 35 von  $\beta$ -AP(1-42) durch reaktive Sauerstoffspezies zu Methioninsulfoxid verstärkt die Plaquebildung. Physiologische Funktionen von A $\beta$ 42: Schutz vor oxidativem Stress (Bildung von Häm-A $\beta$ 42-Komplexen), Regulation des Cholesterintransports, Transkriptionsfaktor und antimikrobielle Eigenschaften (die allgemeine Relevanz muss noch bestätigt werden).

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Mutationen des Gens auf Chromosom 21 (deshalb bei Down-Syndrom frühzeitige Erkrankung) für APP (und Präsenilin 1) scheinen bei 7 % der Patienten mit frühem Beginn der Alzheimer-Krankheit vorzuliegen und gehen mit erhöhten Plasmakonzentrationen von  $\beta$ -AP(1-42) und  $\beta$ -AP(1-40) einher. Bei älteren Personen wurde die Erhöhung von  $\beta$ -AP(1-42) bereits mehrere Jahre vor Beginn der Demenz gefunden.

► **Liquor-AB<sub>1-42</sub>-Peptid**

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma und

Liquor cerebrospinalis. Verwendung von Polypropylenröhrchen (nicht Glas oder Polystyrol). Verminderung im Schlaf (► **Melatonin**, ► **Orexine**)

**Analytik.** ► **Immunoassays**, xMAP (Luminex) Technologie

**Interpretation.** Bestimmungen im **Plasma** und **Urin** sind wegen starker Überlappung der Werte zur Diagnostik der Demenzsyndrome nicht geeignet (► **Liquor-AB<sub>1-42</sub>-Peptid**).

Als weiterer Prädiktor wird die Verminderung des löslichen ► **Interleukin-6**-Rezeptors diskutiert. Der Risikofaktor Apolipoprotein E4 ist nicht zur Diagnostik geeignet.

**Literatur.** Fagan AM, Shaw LM, Xiong Cet al (2011) Comparison of analytical platforms for cerebrospinal fluid measures of  $\beta$ -amyloid 1-42, total tau, and p-tau181 for identifying Alzheimer disease amyloid plaque pathology. Arch Neurol 68:1137–1144

Kim J, Holtzman DM (2010) Prion-like behavior of amyloid- $\beta$ . Science 330:918–919

Lahiri DK, Maloney B (2010) Beyond the signaling effect role of amyloid- $\beta$ 42 on the processing of APP, and its clinical implications. Exp Neurol 225:51–54

Rösler N, Wichart I, Jellinger KA (2002) Aktuelle klinisch-neurochemische Diagnostik der Alzheimer-Krankheit. J Lab Med 26:139–148

## $\beta$ -Amyloid1-42-Peptid im Liquor

► **Liquor-AB<sub>1-42</sub>-Peptid**

## Amyloid- $\beta$ -Peptide im Liquor

► **Liquor-AB<sub>1-42</sub>-Peptid**

## ANA

► **Autoantikörper gegen Zellkerne**

## Analog-Digital-Wandler

► **A/D-Wandler**

## Analysator

► **Analysengeräte**

## Analyse

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** analysis

**Definition.** Bezeichnung für den Gesamtprozess zur quantitativen Bestimmung einer oder mehrerer in einer Analysenprobe enthaltenen Substanzen (quantitative Analyse) oder zur Untersuchung einer Analysenprobe auf Vorhandensein bzw. Abwesenheit einer oder mehrerer Substanzen (qualitative Analyse) meist mit Hilfe chemischer oder physikochemischer Verfahren.

**i** Die Analyse im o.g. Sinn ist Gegenstand der Analytischen Chemie (Analytik) aus der sich die klinisch-chemische sowie toxikologische Analytik als Spezialgebiete ableiten.

Nach o.g. Definition beinhaltet die Analyse nicht nur den eigentlichen Mess- oder Detektionsvorgang, sondern auch die Primärproben (► **Spezimen**)-nahme, -aufbereitung und die ► **Ergebniserfassung** und -auswertung (präanalytische, analytische und postanalytische Phase der ► **Befunderstellung**). Die Qualität einer Analyse wird durch ► **Messrichtigkeit** und ► **Messpräzision** charakterisiert, d. h. das Analyseergebnis muss dem theoretischen Zielwert möglichst nahe kommen und in der Wiederholungsanalyse mit einer möglichst geringen Abweichung reproduziert werden können.

Maßnahmen, eine richtige und präzise Analyse zu gewährleisten sind u. a. (zur Erläuterung s. jeweils dort)

in der präanalytischen Phase:

— Probenvorbereitung z. B. zur Abtrennung von Störsubstanzen durch Proteinfallung, Zentrifugation, Flüssig-Flüssig-Extraktion oder Festphasenextraktion.

in der analytischen Phase:

- Mitführen von internen Standards, die nicht ursprünglich in der Analysenprobe enthalten sind, chemisch-strukturell dem Analyten ähnlich und mit diesem in der präanalytischen und analytischen Phase vergleichbare Eigenschaften aufweisen.
- Kalibration mit geeigneten Kalibrationsmaterialien, z. B. Standardlösungen von Elementen und niedermolekularen Verbindungen, internationalen Standardpräparationen von Proteinen (z. B. CRM 470 Standard).
- Umfassende Analysenverfahren-Validierung u. a. bzgl. Nachweisgrenze, Linearität, Wiederfindung, Inter- und Intra-Assay-Variationskoeffizient, Probenstabilität und Einfluss von Lipämie, Ikterus und Hämolyse auf den Messvorgang.
- Parallele Analyse von zertifiziertem Qualitätskontrollmaterial.
- Teilnahme an Ringversuchen.

in der postanalytischen Phase:

- Technische Kontrolle des Analysenergebnisses.
- Medizinische Validierung der Analysenergebnisse (Plausibilitätsprüfung).
- Validierung und regelmäßige Kontrolle der Labor-EDV und ggf. der Datenfernübertragung auf Rechen- und Übertragungsfehler.

In Abhängigkeit vom ► **Analysengerät** können verschiedene Analyte einer oder mehrerer Analysenproben einzeln und nacheinander (diskret) oder parallel (mehrere Analyte und/oder Analysenproben gleichzeitig) bestimmt werden. Die Analysezeiten können in Abhängigkeit von Analyt und/oder ► **Messverfahren** wenige Minuten bis mehrere Stunden (u.U. mehrere Tage) betragen.

**Literatur.** Haeckel R et al (1995) Prinzipien klinisch-chemischer Methoden. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

## Analyse mit trägergebundenen Reagenzien

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** dry slide chemistry

**Definition.** Analysenverfahren für eine qualitative oder quantitative ► **Analyse** mit (zumeist) geringem apparativen Aufwand und unter Verwendung von in getrockneter Form auf sog. Slides (kleinen quadratischen Testfeldern) oder Teststreifen fixierten Reagenzien (► **Abb. 1**, ► **Abb. 2**).

ⓘ Häufig wird der Begriff ► **Trockenchemie** für derartige Analysenverfahren angewandt. Dies ist jedoch nicht korrekt. Tatsächlich laufen, ebenso wie bei der konventionellen („nasschemischen“) Analytik, die chemischen Reaktionen in wässriger Phase ab. Im Unterschied zur Nasschemie liefert bei der Trockenchemie jedoch ausschließlich die zu untersuchende ► **Probe** (Blut bzw. Plasma und Serum, Urin etc.) das Lösungsmittel (Wasser) für die chemischen Reaktionen. Es existieren Einschicht- und Mehrschicht-Testsysteme, die sich in Bezug auf den Aufbau und die Anordnung der einzelnen funktionellen Schichten wie Verteiler-, Reagenz-, Indikator- und Trägerschicht unterscheiden. In der Verteilerschicht wird das Probenmaterial durch Kapillarkräfte gleichmäßig auf das Testfeld verteilt. Durch eine geringe Porengröße können gleichzeitig Zellen zurückgehalten werden, sodass nur das Serum/Plasma in die unter der Verteilerschicht liegenden Schichten eindringen kann. Durch Zusatz von Titanoxid oder Bariumsulfat können der Verteilerschicht reflektierende Eigenschaften verliehen werden, die eine mechanisierte Auswertung der Analyse ermöglichen. Die in der Reagenz- und Indikatorschicht in trockener Form deponierten Reagenzien werden durch die einsickernde Analysenprobe gelöst. Sie stehen dann zur chemischen Reaktion mit dem Analyten zur Verfügung, wodurch im Endergebnis eine Farbänderung des Reagenzfeldes bewirkt wird. Die Trägerschicht trägt das Testsystem. Sie kann aus einem durchsichtigen Kunststoff bestehen (Ektachem-Systeme), der eine reflektometrische Auswertung der Farbintensität der Indikatorschicht ermöglicht. Die Zusammensetzung der Reagenzien in der Reagenz- und Indikatorschicht bestimmt die Spezifität der chemischen Reaktion. Über

geeignete Farbintensitätspaletten oder Kalibrationsfunktionen kann die Farbstoffdichte visuell oder durch ► **Reflexionspektrometrie** der Analytkonzentration in der Probe zugeordnet werden.

Präzision und Richtigkeit der Methode sind mit denen der nasschemischen Verfahren vergleichbar. Es steht eine umfangreiche Auswahl an Testsystemen, z. B. für die Bestimmung von Enzymaktivitäten, Stoffwechselprodukten und Substraten zur Verfügung.

Bei Verwendung von Vollblut werden hämolytische, ikterische und lipämische Proben nicht erkannt, was Ursache für Verfälschungen der Farbintensität des Testfeldes und damit falsch-hohe oder falsch-niedrige Ergebnisse sein kann. Probleme können auch bei Proben mit abnormalen rheologischen Eigenschaften auftreten (z. B. hochvisköse Proben, die schlechter in die einzelnen Zonen des Testsystems eindringen). Die Kalibration basiert oft nur auf einem Vergleich zur konventionellen (Nass-)Analytik, also auf statistischen Ableitungen. Bei einigen Systemen ist sie vom Anwender überhaupt nicht kontrollierbar und beeinflussbar.

Vorteile der Methodik bestehen in der Verfügbarkeit mobiler und schneller Präsenzanalytensysteme (Bedside-Diagnostik, ► **Patientennahe Sofortdiagnostik**), in dem exakt auf die Analysenserie zugeschnittenem Analysenverbrauch (keine Totvolumina etc.) und in dem vergleichsweise geringem Probenvolumen (Pädiatrie!). Dennoch hat sich die Analytik mit trägergebundenen Reagenzien über die hier genannten Bereiche hinaus nicht im zunächst erwarteten Ausmaß als Routinemethode des klinisch-chemischen Labors etablieren können.

**Literatur.** Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

## Analyse, qualitative toxikologische

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** qualitative toxicological examination

**Definition.** Untersuchung einer Analysenprobe auf Vorhandensein bzw. Abwesenheit toxikologisch relevanter Substanzen meist mit Hilfe chemischer oder physikalisch-chemischer Verfahren.

ⓘ Die qualitative toxikologische ► **Analyse** hilft zu entscheiden, ob z. B. einem Krankheitssymptom eine akute oder chronische Vergiftung zu Grunde liegt. Der Befundbericht der Analyse benennt die Substanzen, auf die geprüft wurde und das Resultat der Analyse: anwesend bzw. nicht anwesend unter Berücksichtigung der analytischen Nachweisgrenze bzw. der Entscheidungsgrenze (Cut-off-Wert). Bei Vorhandensein schließt sich evtl. die Bestätigungsuntersuchung oder die quantitative toxikologische Analyse (► **Analyse, quantitative toxikologische**) an.

## Analyse, quantitative toxikologische

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** toxicological determination

**Definition.** Quantitative Bestimmung der in einer Analysenprobe enthaltenen toxikologisch relevanten Substanzen meist mit Hilfe chemischer oder physikalisch-chemischer Verfahren.

ⓘ Die quantitative toxikologische ► **Analyse** erfasst bevorzugt die Konzentration von toxikologisch relevanten Substanzen im Blut bzw. Plasma. Sie erlaubt damit häufig einen Rückschluss auf die Bedeutung der Substanzen für den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten. Die Bestimmungen erfordern sehr spezifische Analysenverfahren.

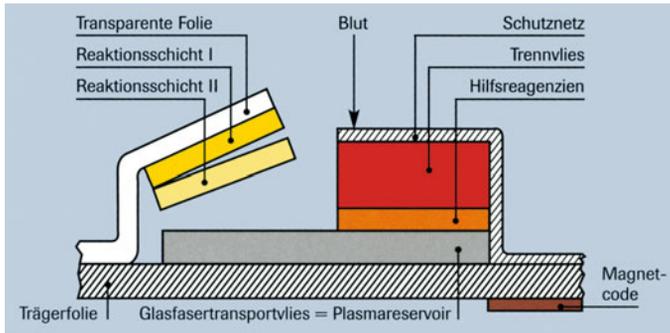
## Analyse, systematische toxikologische

T. ARNDT

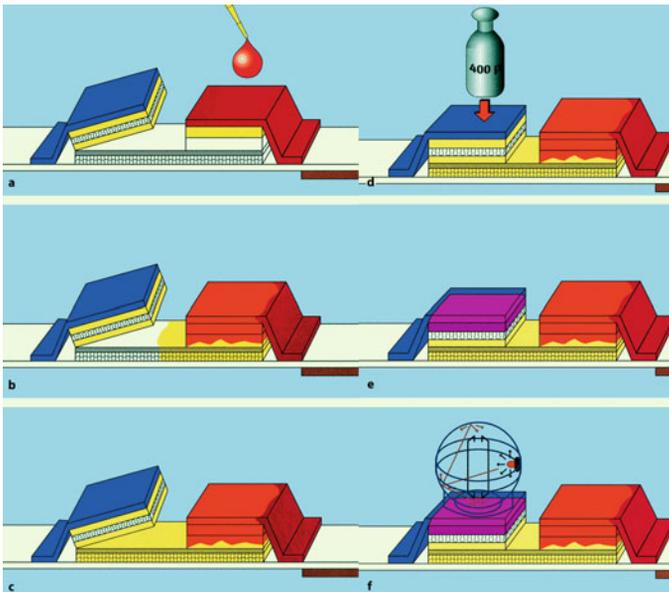
**Synonym(e).** Suchanalyse, allgemeine; STA

**Englischer Begriff.** systematic toxicological analysis

**Definition.** Eine systematische toxikologische Analyse (STA) umfasst nach der International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT)



**Analyse mit trägergebundenen Reagenzien.** Abb. 1. Aufbau eines Teststreifens für das Reflotron-System (Mit freundl. Genehmigung von Roche Diagnostics)



**Analyse mit trägergebundenen Reagenzien.** Abb. 2. Schematische Darstellung der Abläufe im Reflotron-Teststreifen a Aufgabe der Blutprobe, b Einsickern der Blutprobe, Abtrennung von zellulären Bestandteilen und Beginn der Diffusion des Plasmas zum Testfeld, c Diffusion abgeschlossen, d Anpressen des Testfeldes auf den mit Plasma befeuchteten Träger, e Ablauf der Nachweisreaktion mit Bildung eines Farbkomplexes in der obersten Schicht des Testfeldes, f Auswertung der Farbindensität mit einem Reflektometer (Ulbricht-Kugel) und damit Quantifizierung des Analyten (Mit freundl. Genehmigung von Roche Diagnostics)

die Detektion, Identifizierung und Quantifizierung von toxikologisch relevanten Substanzen einschließlich der Interpretation der Analysenergebnisse.

**i** Ziel einer STA ist die möglichst vollständige Identifizierung und Quantifizierung aller in einer biologischen Probe vorhandenen toxikologisch relevanten Substanzen und die richtige Einbindung und Interpretation der Analysenergebnisse in den konkreten toxikologischen Kontext. Hierzu wurden von der TIAFT Richtlinien erarbeitet, die als Basis für die Entwicklung geeigneter Arbeitsabläufe und Analysenmethoden dienen sollen.

Diese Richtlinien umfassen die grundlegenden Anforderungen an alle präanalytischen, analytischen und postanalytischen Teilschritte im Prozess der Erstellung eines toxikologischen **► Befundes**. Dies betrifft allgemein Anforderungen an Laborräume, Geräteausstattung und Personal, im Bereich der Präanalytik (**► Präanalytische Phase**) die **► Probenahme**, -versand, -registrierung und -asservierung, im Bereich der Analytik (**► Analytische Phase**) Probenaufbereitung, Methodenaufbau- und **► Validierung**, Kalibration und **► Qualitätssicherung** und schließlich im Bereich der Postanalytik (**► Postanalytische**

**Phase**) die Auswertung, Interpretation, Dokumentation und **► Archivierung** der Analysenergebnisse.

Eine STA sollte stets alle toxikologisch relevanten Substanzen umfassen, d. h. aktive Pharmaka und deren pharmakologisch wirksame Metabolite, Betäubungs- und Suchtmittel (**► Betäubungsmittelgesetz**), toxische organische und anorganische Verbindungen.

Einsatzgebiete einer STA sind kriminalistische und zivilrechtliche Vorgänge wie z. B. der Nachweis von Giften und/oder das menschliche Verhalten beeinflussender Substanzen und die Bewertung von deren Bedeutung in einem Todesfall, in Arbeits-, Sozial-, Sport- und Versicherungsmedizin sowie in der Umweltschutz- und Umweltmedizin. Darüber hinaus können STA auch für diagnostische, klinisch-toxikologische und therapeutische Zwecke erforderlich sein.

Die Durchführung einer STA erfordert ein umfangreiches toxikologisches Wissen und ausgeprägte, langjährige Erfahrungen auf den Gebieten der forensischen Chemie, der toxikologischen Chemie und der klinischen Toxikologie. In Deutschland können diese Fähigkeiten im Anschluss an ein entsprechendes Hochschulstudium im Rahmen einer mindestens 5-jährigen Weiterbildung zum Forensischen Che-

miker, Forensischen Toxikologen oder Klinischen Toxikologen der ► **Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh)** erworben und durch eine mündliche Abschlussprüfung anerkannt werden.

**Literatur.** DIN-Norm EN ISO/IEC 17025

GTFCh (2009) Richtlinie der GTFCh zur Qualitätssicherung bei forensisch-toxikologischen Untersuchungen. Toxichem Krimtech 76:142–176

TIAFT (2001) Systematic Toxicological Analysis: Laboratory Guidelines. TIAFT Bulletin XXXI Nr. 4:23-26 oder [http://www.tiaft.org/about/sta\\_laboratory.php](http://www.tiaft.org/about/sta_laboratory.php), geprüft 16.08.2011

**Analyse, titrimetrische, volumetrische**

► Titration

**Analysengerät**

T. ARNDT

**Synonym(e).** Analysator; Analyzer

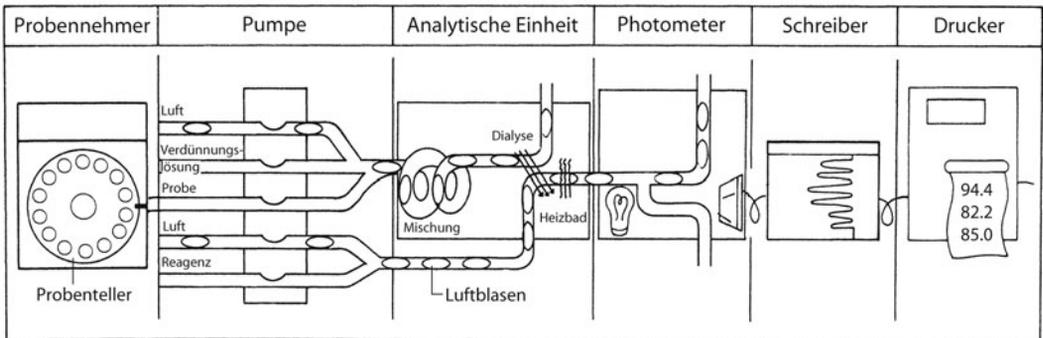
**Englischer Begriff.** analytical instrument

**Definition.** Gerät oder Kombination von Geräten, die für einen analytischen Prozess eingesetzt werden (IUPAC-Definition)

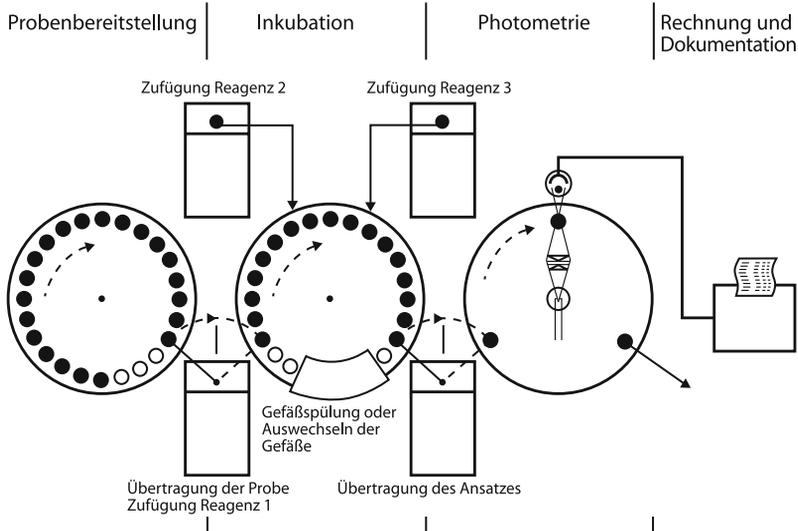
❗ Nach o.g. Definition sind alle Systeme, die zur Analyse eingesetzt werden, also z. B. auch Teststreifen, Titrationsanlagen, pH-Meter, Waagen und Mikroskope Analysengeräte. Im engeren Sinn versteht man in der Klinischen Chemie darunter allerdings eher teil- und vollmechanisierte sowie automatisierte (► **Automatisierung**) Geräte (Apparate), wie hämatologische, immunochemische und klinisch-chemische Analyser, HPLC-Anlagen, Elektrophorese-Systeme und Spektrometer (IR, UV/VIS, Masse).

Vollmechanisierte Analysengeräte können in Durchflusssysteme (kontinuierliches Prinzip; „continuous flow“) und diskret arbeitende Systeme (diskontinuierliches Prinzip) unterteilt werden.

Durchfluss-Prinzip und „Auto-Analyzer“ werden oft synonym verwendet, obwohl dies nicht ganz zutreffend ist. Der Auto-Analyzer der Firma Technicon (von Skeggs im Jahr 1957 entwickelt; ► **Skeggs, Leonhard Tucker**) war der erste im Flow-Prinzip arbeitende Analyzer (► **Abb. 1**). In dieser Gerätegruppe wurden die flüssigen Proben und Reagenzien mit Proportionierpumpen durch ein Schlauchsystem gepumpt. Walzen wanderten über diese Schläuche, pressten sie zusammen und bewegten dadurch den Inhalt kontinuierlich vorwärts. Die Proben wurden durch Wassersegmente getrennt und der Gesamtfluss durch Luftblasen segmentiert. Letztere verhinderten die Probenrückmischung, gewährleisteten die Probenhomogenität (keine Trennung leichter von schweren Probenbestandteilen), förderten die Mischung innerhalb der Flüssigkeitssegmente, ermöglichten eine visuelle Überwachung des Systems und verringerten Verschleppungsfehler. Diskontinuierlich (diskret) arbeitende Analyzer beruhen auf sehr ver-



**Analysengerät. Abb. 1.** Das kontinuierliche Prinzip („continuous flow system“)



**Analysengerät. Abb. 2.** Das diskontinuierliche Prinzip

schiedenen Konzepten, wie Küvettenrotor-Verfahren (► **Zentrifugalanalysator**), Imitation der konventionellen manuellen Technik und Verwendung von pro Analyse konfektionierten Reagenzien (Tabletten, gekammerte Reagenzienbeutel, deren Kammern für die einzelnen Analyseschritte angestoßen werden und dadurch ihren Inhalt in die Reaktionskammer entleeren; ► **Abb. 2**).

Die Einführung vollmechanisierter und zunehmend automatisierter Analysengeräte war für die Entwicklung der ► **Klinischen Chemie** von außerordentlicher Bedeutung. Ohne Mechanisierung und Automatisierung wäre das ständig steigende Probenaufkommen ökonomisch nicht zu bewältigen und den stetig gestiegenen Anforderungen an Richtigkeit und Präzision sowie an die Schnelligkeit der Durchführung der klinisch-chemischen Analyse kaum zu entsprechen gewesen. In Zukunft wird die Kombination von automatisierten Analysengeräten und ► **Expertensystemen** weiter an Bedeutung gewinnen und zu einer zusätzlichen Rationalisierung im klinisch-chemischen Labor führen.

**Literatur.** Kingston HM, Kingston ML (1994) Nomenclature in laboratory robotics and automation. *Pure & Appl Chem* 66:609–630  
Haeckel R (1995) Rationalisierung quantitativer Analysenverfahren. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*. Schattauer Verlag, Stuttgart New York  
Skeggs LT (1957) An automatic method for colorimetric analysis. *Am J Clin Path* 28:311–322

## Analysengeräte-Anschluss

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Online-Anschluss

**Englischer Begriff.** analyzer online

**Definition.** Online-Konnektierung von Analysengeräten an die ► **Labor-EDV**.

**i** Übermittlung von Anforderungen und Probenidentifikationsdaten an das Analysengerät, Übermittlung von Analyseergebnissen und Flags an die ► **Labor-EDV**. Die Datenübermittlung kann in beide Richtungen (Laborinformationssystem (LIS) <-> Analysengerät, ► **bidirektional**) oder nur in eine Richtung (► **unidirektional**) erfolgen. Es existiert eine Vielzahl unterschiedlicher ► **Schnittstellen**, in der Praxis des medizinischen Laboratoriums kommen vor allem zum Einsatz: Serielle Schnittstelle (RS-232): Vor allem bei Stand-alone-Geräten (die ohne PC betrieben werden) zu finden. Je nach Formatierung der ausgegebenen Daten (herstellerabhängig) können diese vom LIS direkt oder nach Konfigurierung übernommen werden. Standards zur Datenübertragung wurden für die Labor-EDV z. B. in den Protokollen HL7 (► **HL7-Schnittstelle**) oder ASTM (► **ASTM-Schnittstelle**) festgelegt.

Exportdatei: Möglichkeit, Ergebnisse als Textdatei zu exportieren.  
ODBC-Schnittstelle: Kopplung des (PC-gestützten) Laborgerätes und Eintrag der Analyseergebnisse direkt in die LIS-Datenbank. Als Software-Schnittstelle kommt für diese Anwendung vor allem ODBC („open database connectivity“, ► **ODBC-Abfrage**) zum Einsatz, da es unabhängig vom Datenbank-Hersteller (z. B. Microsoft, IBM, Oracle oder Sybase) arbeitet. Da jedoch die Datenstruktur vom LIS-Hersteller vorgegeben ist, ist gerade hier eine Anpassung der Analysengeräte-Software oder des LIS unumgänglich.

## Analysenlösung

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** analytical solution

**Definition.** Eine Lösung, die durch Auflösen einer ► **Analysenportion** mit oder ohne Reaktion in einem Gas, einer Flüssigkeit oder einer festen Substanz hergestellt wird.

**Literatur.** EN 12286 (1998)

## Analysenportion

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** analytical portion

**Definition.** Eine Portion Material, die der ► **Analysenprobe** entnommen wurde und an der die ► **Messung** oder Beobachtung unmittelbar vorgenommen wird.

**Literatur.** EN 12286 (1998)

## Analysenpriorität

► **Anforderungspriorität**

## Analysenprobe

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** Analytical sample

**Definition.** Probe, die aus der ► **Laborprobe** hergestellt wurde und aus der eine Analysenportion gewonnen werden kann.

**Literatur.** EN 12286 (1998)

## Analysenserie

G. SCHUMANN

**Englischer Begriff.** run; batch

**Definition.** Folge von Bestimmungen derselben Messgröße mit einem Untersuchungsverfahren

**i** Folge von Bestimmungen derselben ► **Messgröße**, die mit demselben Messgerät und derselben Kalibrierung unter identischen Bedingungen durchgeführt werden. Die kürzeste Serie umfasst eine Einzelprobe (► **Analysenprobe**). Bei mechanisierten ► **Analysengeräten**, bei denen nicht in den Messprozess eingegriffen wird, umfasst eine Analysenserie die Bestimmung von Messgrößen in einem Zeitraum von maximal einer Arbeitsschicht.

## Analysenverfahren

► **Messverfahren**

## Analysenzeit

W.-R. KÜLPMANN

**Definition.** Zeit vom Beginn der ► **Analyse** einer einzelnen Probe (► **Analysenprobe**) bis zum Vorliegen des Analysenergebnisses

**i** Die Analysenzeit umfasst direkte Personalzeit und Standzeiten.

**Literatur.** Haeckel R, Fischer G, Fischer M et al (1984) Vorschläge zur Definition von Zeitbegriffen. *Dt Ges Klin Chem Mitteilungen* 14:187–192

## Analyt

G. SCHUMANN

**Englischer Begriff.** analyte

**Definition.** Die bei einer Analyse zu bestimmende Komponente.

**i** Die bei einem Untersuchungsverfahren (Analyse) zu bestimmende Komponente (z. B. Glukose). Analyt und Komponente werden von der Messgröße (measurand) unterschieden, die noch die Angabe des Systems und der Größenart einschließt (z. B. mmol/L Glukose im Plasma).

**Literatur.** Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (2008) *Dt Ärzteblatt* 105:A3417–A355

## Analytische Empfindlichkeit

- ▶ Sensitivität, analytische

## Analytische Interferenz

- ▶ Interferenz, analytische

## Analytische Phase

W.-R. KÜLPMANN

**I**n der analytischen Phase findet die qualitative oder quantitative Untersuchung der ▶ **Analysenprobe** statt. Ihr geht voraus die Präanalytik (▶ **Präanalytische Phase**) und ihr folgt die Postanalytik (▶ **Postanalytische Phase**; z. B. Befundübermittlung).

**Literatur.** Stamm D, Büttner J (1995) Klinisch-chemische Analytik. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 6–36

## Analytische Probe

- ▶ Sekundärprobe

## Analytische Spezifität

- ▶ Spezifität, analytische

## Anaphase

- ▶ Mitose

## ANCA

- ▶ Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma

## Änderungsprotokollierung

- ▶ Datenänderungen

## Androgene

H.M. SCHULTE, J. JACOBET

**Englischer Begriff.** androgens; androgenic hormones

**Definition.** Sammelbezeichnung für die männlichen Sexualhormone die v. a. in Form von Testosteron durch die Leydig-Zellen des Hodens, aber auch im Ovar gebildet werden. Darüber hinaus bildet die Nebennierenrinde bei beiden Geschlechtern Androgene als DHEA und Androstendion.

**Struktur.** C19-Steroidhormone

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Synthese ist vor allem LH abhängig. Der Abbau erfolgt überwiegend in der Leber sowie in Haut und Fettgewebe. Testosteron wird zu Estradiol aromatisiert sowie durch die 5- $\alpha$ -Reduktase das eigentlich wirksame ▶ **Dihydrotestosteron** abgebaut.

Im Blut sind die Androgene zu ca. 98 % an SHBG (▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin**) gebunden. Zur Beurteilung der Androgenkonzentrationen dient daher der freie Androgenindex (▶ **Androgenindex, freier**; FAI).

Die renale Ausscheidung erfolgt v. a. in Form der 17-Ketosteroide Androsteron und Etiocholanolon bzw. nach Glukuronidierung und bei Kindern nach Sulfatierung.

**Halbwertszeit.** ~12 min

**Pathophysiologie.** Anabole Wirkung durch stimulierte Nukleinsäure- und Proteinsynthese, Expression geschlechtsspezifischer Enzymmuster in verschiedenen Organen und Beeinflussung der Differenzierung des Sexualzentrums in der Embryonalperiode und postnatal. Männliches Genitale: Ausbildung von Penis, Samenleiter, Samenblase und Prostata; Förderung bestimmter Stadien der Spermatogenese

Haut, Haare: Ausbildung des virilen Behaarungstyps (mehr adrenale Androgene), Glatzenbildung und Akne vulgaris

**Skelett:** osteoanabole Wirkung, Schluss der Epiphysenfugen und Calcifizierung

**Sexualität:** Libido (besonders auch bei Frauen) und Potenz

**Untersuchungsmaterial.** Serum für Gesamt-Testosteron, Androstendion, DHEAS, SHBG

**Analytik.** Zur Beurteilung der Androgene empfiehlt sich die Bestimmung von Gesamt-Testosteron, SHBG, Androstendion und DHEAS.

**Referenzbereich.**

- ▶ Testosteron, ▶ Androstendion und ▶ Dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS)
- Referenzbereich ▶ **Androgenindex, freier**

**Bewertung.** Normale Androgenkonzentrationen bei Akne, Haar-ausfall oder Hirsutismus stehen nur scheinbar im Widerspruch zum klinischen Erscheinungsbild: Androgenkonzentrationen geben die aktuelle momentane Situation wider, während die Hautsymptomatik das Ergebnis einer chronisch exzessiven Androgenwirkung sein kann und spezielle metabolische Besonderheiten der Haut widerspiegelt, z. B. verstärkte intrazelluläre Umwandlung von Testosteron in das an der Haut eigentlich wirksame Dihydrotestosteron (DHT). Bei normalen Androgenkonzentrationen, aber dennoch vorhandenen Androgenisierungszeichen der Haut ist daher die Verordnung einer antiandrogenwirksamen Hormontherapie eine ausschließlich klinische Ermessensfrage.

Erhöhte Androgenkonzentrationen können nicht nur bei Frauen pathologisch sein, bei Männern sind erhöhte Testosteronkonzentrationen ein Hinweis für einen Leydig-Zell-Tumor des Hodens oder eine adrenal bedingte Hyperandrogenämie bei einem Adrenogenitalen Syndrom.

**Literatur.** Miller KK, Rosner W, Lee H et al (2004) Measurement of Free Testosterone in Normal Women and Women with Androgen Deficiency: Comparison of Methods. J Clin Endocrinol Metab 89:525–533

## Androgenindex, freier

H.M. SCHULTE, J. JACOBET

**Synonym(e).** Freier Androgenindex

**Englischer Begriff.** free androgen index (FAI)

**Durchführung.** Berechnung aus

Gesamt-Testosteron in ng/mL  $\times$  347/SHBG in nmol/L oder

Gesamt-Testosteron (nmol/L)  $\times$  100/SHBG (nmol/L)

**Analytik.** Dimensionslose Kennzahl, eine aus zwei Größen (Werte für Gesamt-Testosteron und ▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin** (SHBG)) errechnete Vergleichsgröße

**Referenzbereich — Frauen.** < 3,5

**Referenzbereich — Männer.** 15–95

**Indikation.** Abklärung Hirsutismus

Ausschluss Hypogonadismus beim Mann (besonders bei Adipositas)

**Diagnostische Wertigkeit.** Aufgrund der Bindung der Steroidhormone an SHBG ist die Verwendung des freien Androgenindex für die Differenzialdiagnose des Hirsutismus leistungsfähiger ist, als die alleinige Bestimmung des Gesamt-▶ **Testosteron**. Die Verbesserung der differenzialdiagnostischen Abgrenzung beträgt etwa 25 % [Castracane (1999)]

**Literatur.** Miller KK, Rosner W, Lee H et al (2004) Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. J Clin Endocrinol Metab 89:525–533  
Castracane VD et al (1999) Androgen parameters in hirsute and normal female patients: is there a role for the free androgen index (FAI)? Clin Chem 45:A80

## Androstendion

H.M. SCHULTE, J. JACOBET

**Synonym(e).** 4-Androsten-3,17-Dion

**Englischer Begriff.** androstenedione

**Definition.** Androstendion ist neben ▶ Testosteron, ▶ Dehydroepiandrosteron (DHEA) und dessen Sulfat (DHEA-S) eines der quantitativ wichtigsten Androgene der Frau

**Struktur.** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>

**Molmasse.** 286,42 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Es handelt sich hierbei um ein biologisch nicht aktives 17-Ketosteroid, das etwa zu gleichen Teilen aus der Nebennierenrinde und der Thekazellschicht des Ovars stammt und etwa zur Hälfte in Testosteron umgewandelt wird. Die Androstendionkonzentrationen sind bei jungen Frauen und Männern ähnlich.

Androstendion ist bei der Frau das wichtigste Präkursor-Molekül für die Bildung von ▶ Dihydrotestosteron (DHT) durch die 5 $\alpha$ -Reduktase.

Bei prämenopausalen Frauen fällt die Androstendionkonzentration nach einer Ovariectomie um ~50 %, bei postmenopausalen Patientinnen um ~20 % ab. Als 17-Ketoandrogen ist Androstendion auch die unmittelbare biosynthetische Vorstufe von ▶ Estron und wird sowohl im Fettgewebe als auch in der Granulosazellschicht des reifenden Follikels in Estron umgewandelt, jeweils unter Vermittlung des Enzyms Aromatase.

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Männern ist die androgene Wirkung verglichen mit der von Testosteron relativ unbedeutend. Bei Frauen ist Androstendion neben Testosteron und Dihydrotestosteron verantwortlich für die Ausbildung von Axillar- und Schambehaarung. Während des weiblichen Zyklus schwanken die Konzentrationen, während der Follikelphase produzieren Ovarien und Nebenniere etwa die gleiche Menge. In der periovulatorischen Situation der Zyklusmitte allerdings produzieren die Ovarien ~70 % der Gesamtmenge. Exzessive Androstendionkonzentrationen verursachen Hirsutismus und Virilisierung, Androstendion kann im peripheren Fettgewebe, besonders bei primärem polyzystischem Ovarialsyndrom bzw. Insulinresistenz und durch Nebennierenrindenzinomen zu Estron metabolisiert werden.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum

**Probenstabilität.** 1 Jahr bei -20 °C

4 Tage bei 4-8 °C

1 Tag bei 20-25 °C

**Präanalytik.** Die Blutentnahme sollte möglichst in der frühen Follikelreifungsphase erfolgen (Tag 1-5), da außerhalb dieses Zeitraums die Konzentrationen von Androgenen, auch die des Androstendions, in größerem Ausmaß schwanken. Für die Beurteilung der Androstendionkonzentration bei Frauen ist die Angabe des Zyklustags nötig.

**Analytik.** Gas-▶ Chromatographie, ▶ Massenspektrometrie, ▶ Immunoassay

**Konventionelle Einheit.** µg/L = ng/mL

**Internationale Einheit.** nmol/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** µg/L × 3,45 = nmol/L  
ng/mL × 3,45 = nmol/L

**Referenzbereich — Frauen.** 0,50-2,70 µg/L

**Referenzbereich — Männer.** 0,50-2,80 µg/L

**Referenzbereich — Kinder.**

präpubertal

< 1: 0,06-0,78 µg/mL

1-5 Jahre: 0,05-0,51 µg/mL

6-12 Jahre: 0,07-0,68 µg/mL

pubertal

männlich: 0,17-1,51 µg/L

weiblich: 0,43-2,21 µg/L

**Indikation.** Androstendion kann zusammen mit Testosteron oder alternativ zu diesem im Rahmen der Primärdiagnostik des gestörten Androgenhaushalts eingesetzt werden.

**Interpretation.**

Erhöhungen:

- Hirsutismus, Virilismus und andere Androgenisierungserscheinungen (in einem variablem Prozentsatz)
- polyzystische Ovarien (PCO-Syndrom) und andere Formen der hyperandrogenämischen Ovarfunktionsstörung, Insulinresistenz
- angeborene und erworbene adrenale Hyperplasie
- chronische Hyperprolaktinämie
- Androgenproduzierende Tumoren, Morbus Cushing und ektope, ACTH-produzierende Tumoren
- Thekazelltumor

Erniedrigungen:

- alle Formen der Nebennierenrindeninsuffizienz, Sichelzellanämie
- alle Formen der Ovarialinsuffizienz inklusive Amenorrhoe

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Androstendionkonzentrationen können unter Medikamenten, welche die ovarielle Androgensynthese oder die der Nebennierenrindenandrogene stimulieren (z. B. Clomifen bzw. Metapiron), ansteigen. Medikamente, die die Funktion dieser beiden Organe supprimieren, induzieren auch eine Erniedrigung der Androstendionkonzentrationen im Serum (z. B. Glukokortikoide und Ovulationshemmer).

**Literatur.** Burger HG (2002) Androgen Production in Women. Fertil Steril 77:3-5

Cavallo A, Corn C, Bryan GT et al (1979) The Use of Plasma Androstenedione in Monitoring Therapy of Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. J Pediatr 95:33-37

## 4-Androsten-3,17-Dion

▶ Androstendion

## Androsteron

▶ 17-Ketosteroide

## Aneurin

▶ Vitamin B1

## Anfangskonzentration, fiktive

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** hypothetical time zero concentration

**Definition.** Konzentration  $y_0$ , die sich ergeben würde, wenn sich zum Zeitpunkt der Injektion der Prüfsubstanz bereits ein Diffusionsgleichgewicht im Verteilungsraum eingestellt hätte.

**Literatur.** Gladtko E, von Hattingberg HM (1973) Pharmakokinetik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Anfärbung von Zellen im Liquor

▶ Liquorzellvitalfärbung

## Anforderung von Laboruntersuchungen

▶ Laborauftrag

## Anforderungsbeleg

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Markierungsbeleg; Auftragsbeleg

**Englischer Begriff.** order form

**Definition.** Maschinenlesbarer Markierungsbeleg für die Anforderung von Laboranalysen

**i** Der Anforderungsbeleg enthält die Identifikation des Patienten und des anfordernden Einsenders (meist barcodiertes Etikett), Angaben zum Abnahmezeitpunkt der ▶ **Probe**, Diagnosen und/oder Fragestellung sowie die angeforderten Messgrößen in für den Einsender einfach markierbarer Form. Für die Probenidentifikation codiert der Anforderungsbeleg eine eindeutige Identifikationsnummer und enthält eine ausreichende Anzahl korrespondierend nummerierter, ablösbarer, beschriftbarer und barcodierter Probenetiketten zur eindeutigen Kennzeichnung der zugehörigen Probengefäße.

Der Anforderungsbeleg wird beim Eintreffen im Laboratorium mittels eines Kartenlesers als Auftrag in das LIS (Laborinformationssystem; ▶ **Labor-EDV**) eingelesen.

**Anforderungspriorität**

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Analysenpriorität

**Englischer Begriff.** order priority

**Definition.** Festlegung der Abarbeitungsreihenfolge angeforderter Laboranalysen beim Erfassen des Auftrags in der ▶ **Labor-EDV**

**i** Bei Aufträgen, welche aus mehreren ▶ **Analysen** bestehen und ein Missverhältnis zwischen ▶ **Probenmenge** und angeforderter Analysenzahl aufweisen, ist eine Labor-EDV-gestützte Priorisierung bestimmter Analysen eine wertvolle Unterstützung für die klinische Diagnostik. Diese Festlegung der Abarbeitungsreihenfolge ist in Zusammenarbeit zwischen dem Einsender und dem medizinischen Laboratorium zu erarbeiten und in entsprechenden Regelwerken des Laborinformationssystems zu hinterlegen, welche auch – soweit auf dem Laborauftrag angegeben – spezifische Fragestellungen oder „clinical pathways“ berücksichtigen.

**Angel Dust**

T. ARNDT

**Definition.** Straßenname/Deckname für ▶ **Phencyclidin** (▶ **Straßennamen von Drogen**: Phencyclidin)

**Angiotensin I**

▶ **Angiotensin-konvertierendes Enzym**; ▶ **Aldosteron**

**Angiotensin II**

▶ **Angiotensin-konvertierendes Enzym**; ▶ **Aldosteron**

**Angiotensin Converting Enzyme**

▶ **Angiotensin-konvertierendes Enzym**

**Angiotensin-konvertierendes Enzym**

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** ACE; EC 3.4.15.1; Angiotensin Converting Enzyme

**Englischer Begriff.** Angiotensin I-converting enzyme; ACE

**Definition.** Mit höchster Aktivität im Endothel der Lungenkapillaren vorkommende Dipeptidyl-Carboxypeptidase, die die Spaltung des Dekapeptids Angiotensin I zum vasokonstriktorisch sehr aktiven Oktapeptid Angiotensin II katalysiert und dadurch eine zentrale Rolle in der Blutdruckregulation einnimmt.

**Molmasse.** 130–160 kDa

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** ACE ist ein sowohl Zell-

membran-gebundenes als auch in freier Form vorkommendes Einzelkettenglykoprotein mit einem Kohlenhydratanteil von ~25 % und einer Molmasse von 130–160 kDa. Es ist hoch glykosyliert mit bis zu 20 Sialinsäureresten. Als Metallopeptidase enthält es Zink im aktiven Zentrum und wird in seiner katalytischen Aktivität durch metallbindende Agenzien (z. B. EDTA) inhibiert. Die Klonierung des ACE-Gens gelang im Jahr 1988. Es wurde ein Insertions (I)- sowie ein Deletions (D)-▶ **Polymorphismus** in einem Fragment von ca. 250 Basenpaaren im Intron 16 des ACE-Gens identifiziert. Drei ACE-Genotypen werden unterschieden: I/I, I/D und D/D. Die ACE-Aktivität des Genotyps D/D ist doppelt so hoch wie die des Genotyps I/I. Es kommt mit drei Genotypen (▶ **Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Genmutation**) vor, die höchste spezifische Aktivität weist die Niere mit etwa 5-mal höherer Aktivität als die Lunge auf. ACE ist weiterhin nachweisbar im Gehirn (z. B. Plexus chorioideus), Plazenta, Nebenniere, Retina und Testis. In löslicher Form ist ACE außer im Blut in Lympheflüssigkeit, Amnionflüssigkeit, Liquor, Seminalplasma und Augenflüssigkeit nachweisbar. In der Lunge befindet sich das Enzym an der luminalen Oberfläche der Kapillarendothelzellen, wo es auch seine katalytische Aktivität entfaltet hinsichtlich der Generierung von zirkulierendem Angiotensin II. ACE ist eine Dipeptidyl-Carboxypeptidase, die das durch ▶ **Renin** aus Angiotensinogen freigesetzte, funktionell inaktive Angiotensin I durch Abspaltung eines Dipeptids in das funktionell sehr aktive, kurzlebige Angiotensin II umwandelt (▶ **Abb. 1**). Angiotensin II ist ein potenter Vasokonstriktor und Stimulator der ▶ **Aldosteronsekretion** und damit ein entscheidender Regulator des Blutdrucks. Die proteolytische Aktivität von ACE richtet sich auch auf die Inaktivierung von Bradykinin (Verbindung zum ▶ **Kallikrein-Kinin-System**), ▶ **Substanz P**, LH-RH (▶ **Gonadotropin-Releasing-Hormon**) Enkephalin und ▶ **Neurotensin**.

**Funktion und Pathophysiologie.** Durch die zentrale Funktion von ACE im Renin-Aldosteronmechanismus spielt das Enzym in der Regulation des Blutdruckes und in der Pathogenese der Hypertonie eine wichtige Rolle. Sie ist Ziel antihypertensiver Therapie durch ACE-Inhibitoren (z. B. Captopril). Klinisch relevant sind Erhöhungen der ACE im Serum bei Sarkoidose, vermutlich durch erhöhte Expression in den Lymphknoten des betroffenen Lungengewebes.

Die drei Genotypen (I/I, I/D, D/D) der ACE haben unterschiedliche Wertigkeit für die Ausbildung eines ischämischen Herzinfarktes. Patienten mit dem D-Allel neigen signifikant häufiger zu koronaren Herzerkrankungen als die mit anderen ACE-Genotypen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Heparinplasma, (Liquor cerebrospinalis)

**Probenstabilität.** Die Aktivität ist stabil bis zu 30 Tagen bei 2–8 °C, bis zu 6 Monaten bei –20 °C. ACE-Inhibitoren (Captopril, Elanopril) müssen 4 Wochen vorher abgesetzt werden.

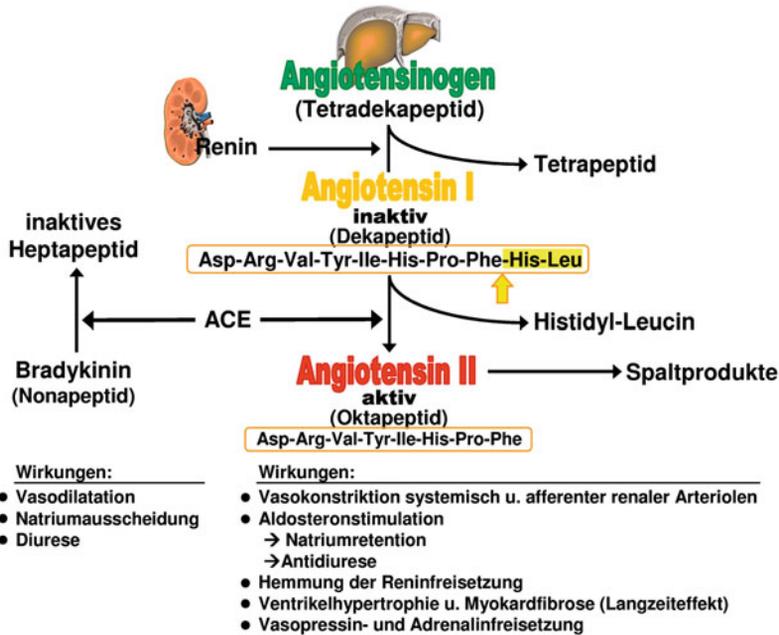
**Präanalytik.** EDTA als Antikoagulans blockiert die ACE-Aktivität (Metallopeptidase!).

**Analytik.** Neben Enzym- (▶ **Enzymimmunoassay**) oder ▶ **Radioimmunoassays** zur Bestimmung der immunreaktiven Konzentration stehen Aktivitätsbestimmungen im UV- oder sichtbaren Wellenlängenbereich zur Verfügung. Die Aktivitätsbestimmung erfolgt mit synthetischen Substraten wie Hippuryl-L-Histidyl-L-Leucin, Furylacrolyl-Phenylalanyl-glylylglyzin, Hippuryl-L-Histidyl-L-Leucin und 4-Aminoantipyrin. Die freigesetzte Hippursäure wird photometrisch bei 228, 340 bzw. 505 nm gemessen. Die Bestimmung kann auch mit einem radioaktiv markierten Substrat durchgeführt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Methodenabhängig. Jugendliche unter 18 Jahren haben signifikant höhere Aktivitäten als Erwachsene. Die immunreaktive ACE-Konzentration ist normalerweise sehr gering, in der Größenordnung von 0,4 mg/L ( $3 \times 10^{-9}$  mol/L). Unter den drei Genotypen hat der D/D Genotyp die relativ höchste ACE-Konzentration.

**Indikation.** Diagnose und Verlaufskontrolle der Sarkoidose (Serum) und Neurosarkoidose (Liquor)

**Interpretation.** Außer bei Sarkoidose treten erhöhte Serumaktivitäten bei Lepra, Hyperthyreose, Morbus Gaucher, Silikose, Berylliose



Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE). Abb. 1. Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II unter Abspaltung des Dipeptids His-Leu.

und Asbestose, diabetischer Retinopathie, akuter Hepatitis und Leberzirrhose, rheumatoider Arthritis, Tuberkulose und Pneumokoniosen auf.

Erniedrigungen sind vorhanden bei ARDS (adult respiratory distress syndrome), Hypothyreose und fortgeschrittenem Bronchialkarzinom (► Tab. 1).

**Literatur.** Bunting PS, Szalai JP, Katic M (1987) Diagnostic aspects of angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis. Clin Biochem 20:213–219

### Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Genmutation

H.M. SCHULTE, J. JACOBET

**Synonym(e).** ACE-Genmutation

**Englischer Begriff.** angiotensin I-converting enzyme mutation

**Struktur.** Gene map locus 17q23

**Funktion und Pathophysiologie.** Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist über vielfältige Mechanismen an der Pathogenese von Bluthochdruck und Herz-Kreislauf-Krankheiten beteiligt.

Alle Funktionen des Renins sind durch das Angiotensin II mediert, das aus dem zunächst gebildeten Angiotensin I durch das ► **Angiotensin-konvertierende Enzym** (ACE) gebildet wird. Die vasokonstriktorische Aktivität des Angiotensin II reguliert den Blutdruck im Gesamtkreislauf aber auch lokal.

Insbesondere Herz und Niere sind Zielgewebe für das Angiotensin II. Hemmer des ACE werden therapeutisch zur Behandlung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz eingesetzt.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** EDTA-Blut

**Analytik.** Nachweis des Deletions-/Insertions-Polymorphismus in Intron 16 nach ► **Polymerase-Kettenreaktion**

**Interpretation.** Das Gen für das Angiotensin konvertierende Enzym besteht aus 26 Exons und 25 Introns, ist also recht komplex aufgebaut. Im Intron 16 wurde ein Insertions-/Deletions-Polymorphismus entdeckt, der mit der zirkulierenden Konzentration des Enzyms korreliert. Es lassen sich folgende drei Genotypen des ACE-Gens unterscheiden:

- I/I
- I/D
- D/D

Patienten mit dem D/D-Genotyp haben höhere zirkulierende ACE-

**Angiotensin-konvertierendes Enzym. Tab. 1.** Differenzialdiagnostische Bewertung der ACE-Konzentrationen (Aktivitäten)

#### Konzentration von Angiotensin-konvertierendem Enzym

Erhöht	Erniedrigt
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sarkoidose</li> <li>– Hyperthyreose</li> <li>– Morbus Gaucher (Lipid-speicherkrankheit)</li> <li>– Diabetes mellitus mit Retinopathie</li> <li>– Leberzirrhose</li> <li>– Silikose, Asbestose</li> <li>– Tuberkulose</li> <li>– Schwangerschaft ab 7. Monat</li> <li>– Frühgeborene mit Respiratory-distress-Syndrom</li> <li>– HIV-Infektion</li> <li>– Lepra</li> <li>– Lupus erythematoses</li> <li>– Alkoholabusus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Akute und chronische Lungenschädigung</li> <li>– Hypothyreose</li> <li>– Chronisch lymphatische Leukämie</li> <li>– Akute myeloische Leukämie</li> <li>– Non-Hodgkin-Lymphom</li> <li>– Bronchialkarzinom</li> <li>– Akutes Nierenversagen</li> <li>– Therapie mit ACE-Hemmern (Blutdrucksenkung, z. B. Captopril, Efanopril)</li> </ul>

**Diagnostische Wertigkeit.** Etwa 80–90 % der Patienten mit aktiver Sarkoidose weisen erhöhte ACE-Aktivitäten im Serum auf. Besonders hohe Aktivitäten sind bei röntgenologisch nachgewiesener Vergrößerung hilärer Lymphknoten und Lungeninfiltraten festzustellen. Die Sensitivität wird mit 63 %, die Spezifität mit 93 %, der positive und negative prädiktive Wert mit 93 bzw. 74 % für die Lungensarkoidose angegeben. Unter der Therapie mit Glukokortikoiden tritt ein Abfall der ACE-Aktivität ein.

Konzentrationen als Personen mit I/D- oder I/I-Genotyp. Der D/D-Genotyp kommt mit einer Häufigkeit von 25 % in der westlichen Bevölkerung vor. Verschiedene Studien haben ergeben, dass Personen mit D/D-Genotyp ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt haben. Der I/D-Polymorphismus des ACE-Gens kann somit als unabhängiger Risikofaktor für den Herzinfarkt gewertet werden.

**Diagnostische Wertigkeit.** Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium zeigen häufiger ischämische, idiopathisch dilatative und klappenbedingte Kardiomyopathien, wenn sie den D/D-Genotyp besitzen. Die Bestimmung des Genotyps kann zur Präventionsberatung bei Patienten, die potentiell gefährdet sind Bluthochdruck und koronare Herzkrankheiten zu entwickeln, aber auch zur Verlaufseinschätzung bei akuten Erkrankungen genutzt werden. Darüber hinaus hat der D/D-Genotyp einen besonders starken Einfluss auf das Risiko für Bluthochdruck und koronare Herzkrankheiten bei Patienten mit Diabetes mellitus.

**Literatur.** Arbustini E, Grasso M, Fasani R, Klersy C, Diegoli M, Porcu E, Banchieri N, Fortina P, Danesino C, Specchia G (1995) Angiotensin converting enzyme gene deletion allele is independently and strongly associated with coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *Brit Heart J* 74:584–591  
Mattei M-G, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Roeckel N, Corvol P, Soubrier F (1989) Angiotensin-I converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet* 51:1041

## Ångstrom

A.M. GRESSNER

**Synonym(e).** Å

**Englischer Begriff.** Ångström unit

**Definition.** International in Biowissenschaften (z. B. Mikroskopie) und Technik (noch) gebräuchliches, jedoch nicht SI-konformes Längenmaß von  $1 \times 10^{-10}$  Meter.

**i** Das den Namen des schwedischen Astrophysikers Anders Jonas Ångström (1814–1874) tragende, international verbreitete Längenmaß hat vielfache Anwendung in den Natur- und technischen Wissenschaften gefunden, ist jedoch nicht Bestandteil der **► SI-Einheiten** (International System of Units). Deshalb wird die Ångstrom-Einheit zugunsten des international eingeführten, offiziellen SI-Einheitensystems zunehmend verlassen.  
Umrechnungen: 1 Å entspricht  $10^{-10}$  Meter (m),  $10^{-8}$  Centimeter (cm), 0,1 Nanometer (nm), 100 Picometer (pm).

## Anion

**► Nettoladung**

## Anionenaustausch-Chromatographie

**► Ionenaustauschchromatographie**

## Anionenlücke im Plasma

O. MÜLLER-PLATHE

**Englischer Begriff.** anion gap

**Definition.** Die Anionenlücke im Serum oder Plasma ist die Konzentrationsdifferenz zwischen dem wichtigsten Kation (Natrium) und der Summe der beiden wichtigsten Anionen (Chlorid und Bicarbonat).  
Anionenlücke (mmol/L) =  $c\text{Na}^+ - (c\text{Cl}^- + c\text{HCO}_3^-)$

**i** Der Ausdruck Anionenlücke darf nicht als ein Fehlen von Anionen missverstanden werden. Nach dem Gesetz der Elektroneutralität entsprechen kationische und anionische Ladung einander in jeder Situation. Die Zunahme normalerweise nicht gemessener Anionen bzw. organischer Säuren geht daher bei unverändertem Kationenbestand mit einer Abnahme von Bicarbonat und Chlorid einher und vergrößert somit die Anionenlücke. Zur Veranschaulichung s. Ionogramm des Plasmas im Stichwort **► Wasserhaushalt**, Abb. 2.

Die Anionenlücke beträgt normalerweise 8–16 mmol/L. Erhöhte Werte bei metabolischer Acidose (**► Acidose, metabolische**) durch erhöhte Konzentration organischer Anionen wie bei der Laktatacidose und Ketoacidose (**►  $\beta$ -Hydroxybutyrat**, **► Acetoacetat**), ferner durch Zunahme von Sulfat und Phosphat bei global-renal-er Acidose (nicht jedoch bei renal-tubulärer Acidose) und durch diverse Säureradikale bei Vergiftungen. Erniedrigte Werte bei ausgeprägter Verminderung anionischer Proteine (Hypalbuminämie) und Hämodilution. Die diagnostische Brauchbarkeit der Anionenlücke ist nur bei sehr exakter Elektrolytanalytik gegeben.

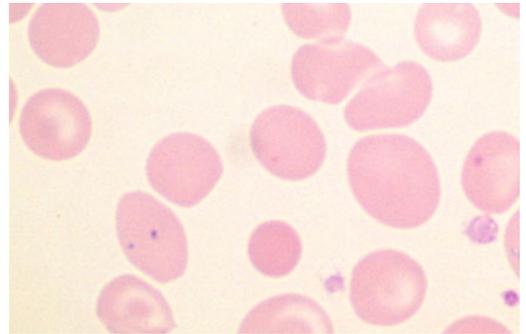
**Literatur.** Morimatsu H, Rocktaschel J, Bellomo R et al (2003) Comparison of Point-of-Care versus Central Laboratory Measurement of Electrolyte Concentrations on Calculations of the Anion Gap and the Strong Ion Difference. *Anesthesiology* 98:1077–1084

## Anisozytose

H. BAUM

**Englischer Begriff.** anisocytosis

**Definition.** Ungleiche Größe der Erythrozyten ohne Formveränderungen (**► Abb. 1**)



**Anisozytose.** Abb. 1. Anisozytose der Erythrozyten (1000  $\times$  May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

**i** Die Anisozytose beschreibt das Vorkommen von mehr als 10 % ungleich großer **► Erythrozyten**, also Mikro- und/oder **► Makrozyten** im Blutaussstrich. Die typische Form der Erythrozyten bleibt dabei erhalten. Die Anisozytose ist ein unspezifisches Zeichen einer gestörten **► Erythropoese** und wird bei verschiedenen Anämieformen gefunden.

**Literatur.** Koepfen KM, Heller S (1991) Differenzialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzelldiagnostik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 170

## ANNA

**► Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene**

## ANNA-1

**► Autoantikörper gegen Hu**

## ANNA-2

**► Autoantikörper gegen Ri**

## ANNA-3

**► Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3**

## Annahmehereich

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

**Synonym(e).** Nicht-Ablehnungsbereich

**Englischer Begriff.** acceptance region

**Definition.** Als Annahmehereich eines statistischen Tests (► **Test, statistischer**) wird der Bereich für die beobachteten Werte der Prüfgröße bezeichnet, für den unter der Gültigkeit der Nullhypothese die Nullhypothese beibehalten wird.

**i** Unter der Annahme der Richtigkeit der ► **Nullhypothese** ist man in der Lage, die Verteilung der ► **Prüfgröße** vor Beginn des Versuchs zu spezifizieren und einen Bereich zu bestimmen, in dem die Realisation der Prüfgröße mit einer, vor Versuchsbeginn festzulegenden (hohen) Wahrscheinlichkeit zu finden sein wird. Dieser so definierte Bereich wird als Annahmehereich bezeichnet. Fällt die Realisation der Prüfgröße in den Annahmehereich, so hat das Experiment keine gewichtigen statistischen Gründe geliefert, die Nullhypothese anzuzweifeln, die Nullhypothese wird nicht verworfen.

Im komplementären Bereich, dem sogenannten ► **Ablehnbereich**, realisiert sich die Prüfgröße unter der Gültigkeit der Nullhypothese nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit, der sogenannten ► **Irrtumswahrscheinlichkeit**. Fällt die Realisation der Prüfgröße in diesen Ablehnbereich, so ist ein Ereignis eingetreten, dem bei Zutreffen der Nullhypothese nur eine geringe Wahrscheinlichkeit zukommt. In diesem Falle wird man sich daher dafür entscheiden, die Nullhypothese zu verwerfen und die ► **Alternativhypothese** anzunehmen.

**Literatur.** Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Annealing

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Reannealing

**Englischer Begriff.** annealing, hybridisation

**Definition.** Generelle Bezeichnung für das Aneinanderlagern (Verschmelzen) von komplementären, einzelsträngigen ► **Nukleotidsequenzen** zu einem Doppelstrang.

**i** Die Bildung eines ► **Nukleinsäure**-Doppelstranges aus zueinander komplementären Nukleinsäure-Einzelsträngen kann sowohl zwischen DNA:DNA- als auch zwischen DNA:RNA-Molekülen erfolgen und erfolgt in Abhängigkeit von Temperatur und Ionenstärke. Experimentell bildet das Annealing von Nukleinsäuren die Grundlage für das Anlagern von ► **Primern** in einer Matrizen-abhängigen DNA-Polymerase (z. B. DNA- und RNA-► **Sequenzierung**, ► **Polymerase-Kettenreaktion**) oder zum spezifischen Nachweis von Nukleinsäuremolekülen mit einer ► **Gensonde** (z. B. ► **Southern Blot** oder ► **Northern Blot**).

## Annexin-A5-Antikörper

► Autoantikörper gegen Annexin A5

## Anode

T. ARNDT

**Synonym(e).** Pol, positiver

**Englischer Begriff.** anode

**Definition.** Bezeichnung für die positiv geladene Elektrode einer elektrolytischen Zelle, in die der Strom aus dem Elektrolyten eintritt (griech. anodos: aufwärts).

**i** In einer Elektrolytlösung wandern Anionen (negativ geladene Ionen) zur Anode. Sie geben dort Elektronen ab und werden oxidiert (ihre Oxidationszahl wird erhöht). Die Anode ist der Gegenpol zur negativ geladenen ► **Kathode**. Beide werden unter dem Begriff ► **Elektroden** zusammengefasst.

**Literatur.** Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1990) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Anomalie des Wassers

► Dichte (spezifische und relative)

## Anorganisches Phosphat

► Phosphat; ► Phosphat im Urin

## ANOVA

► Varianzanalyse

## ANP

► Natriuretisches Peptid, atriales

## Anpassung

► Adaption

## Ans

► Anserin

## Anserin

A.C. SEWELL

**Synonym(e).** Ans

**Englischer Begriff.** anserine

**Definition.** Imidazol-Aminosäure

**i** Anserin kommt in menschlichen Organen normalerweise nicht vor. Nach Genuss von größeren Mengen an weißem Fleisch (Geflügel, Kaninchen) treten erhöhte Anserin-Konzentrationen im Plasma und Urin bzw. bei Patienten mit Carnosinasemangel auf. Anserin hat antioxidative Wirkung und kann möglicherweise zur Reduzierung von Zuständen chronischer Müdigkeit eingesetzt werden.

**Literatur.** Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis, Urban & Schwarzenberg, Munich and Baltimore

## Anteil

► Fraktion

## Anti-aging-Dipeptide

► Carnosin

## Anti-Akute-Phase-Proteine

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Negative Akute-Phase-Proteine (Reaktanten)

**Englischer Begriff.** negative acute phase proteins (reactants)

**Definition.** Eine Untergruppe von ► **Akute-Phase-Proteinen** (APP), deren Konzentration im Plasma (Serum) um mindestens 25 % innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn einer Entzündung oder Gewebeschädigung abfällt (im Gegensatz zur größeren Gruppe der positiven APP mit entsprechendem Konzentrationsanstieg).

**i** APP sind in Hepatozyten synthetisierte Plasmaproteine, die im Rahmen einer unspezifischen systemischen Reaktion (Akute-Phase-Reaktion) des Körpers auf Störungen seiner Homöostase (Entzündungen) durch Infektionen, Gewebeschädigung, Neoplasien und Immunopathien vermehrt (positive APP) oder vermindert (negative APP, Anti-APP) synthetisiert werden. Eine mindestens 25-%ige Änderung der Konzentration innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn einer Entzündung oder Gewebeschädigung wird von einem APP ge-

fordert. Anti-APP sind wesentlich seltener als positive APP und beinhalten folgende Einzelproteine (► **Akute-Phase-Reaktion**):

- ► Albumin
- ► Transferrin
- ► Transthyretin (► Präalbumin)
- ►  $\alpha_2$ -HS-Glykoprotein
- ►  $\alpha_1$ -Fetoprotein
- ► Thyroxin-bindendes Globulin
- ► Insulin-like growth factor I
- ► Gerinnungsfaktor XII

Die Anti-APP haben keine diagnostische Bedeutung, jedoch muss ihre Verminderung im Rahmen von Entzündungen und sonstigen Gewebeschädigungen differenzialdiagnostisch bei der Befundinterpretation berücksichtigt werden.

**Literatur.** Gabay C, Kushner I (1999) Acute-Phase Proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448–454

### Anti-AMPA-Rezeptor-Antikörper

- Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ AMPA

### Antiatelektasefaktor

- Surfactantfaktor

### Anti-Beriberi-Vitamin

- Vitamin B1

### Anti-Betarezeptoren-Antikörper

- Autoantikörper gegen herzspezifische Antigene

### Antibiogramm

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Englischer Begriff.** Antibiogram

**Definition.** Ergebnis einer Antibiotika-Resistenzbestimmung von Krankheitskeimen

Bei der standardisierten Resistenzbestimmung mit dem Agar-Diffusionstest werden die zu testenden Bakterien in Suspension auf einem Nährboden ausgestrichen. Dann werden Papierplättchen aufgelegt, die verschiedene ► **Antibiotika** enthalten. Nach mehrstündiger Bebrütung bildet sich ein Bakterienrasen, der im Bereich der wirksamen Antibiotika unterschiedlich große Hemmhöfe aufweist, je nach Empfindlichkeit der Bakterien. Die Einteilung der Ergebnisse erfolgt in:

- sensibel,
- mäßig empfindlich,
- resistent (kein Hemmhof).

Bei der Agar-Dilutionsmethode werden standardisierte Bakterienkulturen auf die Oberfläche von Agarplatten aufgebracht, die definierte Antibiotika-Konzentrationen enthalten.

Alternativ setzt man Suspensionskulturen ein, bei denen die Hemmwirkung zugesetzter Antibiotika auf das Bakterienwachstum durch eine Trübungsmessung ermittelt wird.

Eine weitere Methode, die zwar exakte Ergebnisse liefert, jedoch kostenintensiv ist, verwendet mit einem Antibiotikum-Gradienten versehene Filterpapier-Streifen, die auf die ► **Agar-Oberfläche** aufgelegt werden.

Als Maß für die Wirksamkeit eines Antibiotikums gegenüber einem Bakterium gilt die „minimale Hemmkonzentration“ (MHK), also die Mindestkonzentration einer Substanz, die gerade noch ausreicht, das Bakterienwachstum zu hemmen. Zur Bestimmung der MHK eines bestimmten Antibiotikums werden auf einen Nährboden mit ausgestrichener Bakterienkultur Testplättchen aufgebracht, die unterschiedliche Mengen des Wirkstoffs enthalten (oder Teststreifen mit einem Konzentrationsgradienten). Die Bebrütung erfolgt wie beim

Agar-Diffusionstest, dann wird registriert, ab welcher Konzentration das Bakterienwachstum gehemmt wird.

Die „minimale bakterizide Konzentration“ (MBK) ist die Konzentration, die erforderlich ist, um 99,9 % der Keime abzutöten. Sie wird im Reihenverdünnungstest (► **Verdünnungsreihe, arithmetische**) ermittelt.

Anstatt die Hemmwirkung der Antibiotika auf das Wachstum der Bakterien zu messen, kann man heute auch phänotypische (► **Phänotyp**) oder genotypische (► **Genotyp**) Eigenschaften eines spezifischen Resistenzmechanismus untersuchen. Beispiele hierfür sind die Bestimmung der  $\beta$ -Laktamase-Aktivität mittels eines chromogenen Cephalosporin-Tests, ein Agglutinationstest zum Nachweis des Penicillin-Binding-Proteins und der PCR-Nachweis (► **Polymerase-Kettenreaktion**) des *mecA*-Gens im Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (► **MRSA**).

**Literatur.** Genné D, Siegrist H (2003) Vom Antibiogramm zur Wahl eines Antibiotikums. *Schweiz Med Forum* 20:464–468

### Antibiotika

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Antibiotikum

**Englischer Begriff.** antibiotics

**Definition.** Von Mikroorganismen (oder auch von einigen höheren Pflanzen und Tieren) produzierte niedermolekulare Schutzsubstanzen, die bereits in geringen Mengen Wachstumsprozesse von anderen Mikroorganismen hemmen.

Der Begriff Antibiotika (griech. anti: gegen und biotikos: zum Leben gehörig) wurde erstmals von Selman Waksman (1888–1973) im Jahr 1941 geprägt und. Heute wird der Begriff auch für Substanzen verwendet, die von natürlich ausgehenden Antibiotika durch Partialsynthese so modifiziert werden, dass sie teilweise verbesserte Eigenschaften erhalten. Seit der Entdeckung des Penicillins durch Alexander Fleming (1881–1955) sind bis heute mehrere tausend Antibiotika beschrieben worden, von denen allerdings die wenigsten therapeutisch brauchbar sind. Die wichtigsten molekularen Angriffspunkte von Antibiotika sind die Hemmung der Zellwand-Biosynthese, die Erhöhung der Permeabilität der Zytoplasmamembran, die Blockierung von ► **Transkription**, ► **Translation**, ► **Replikation** oder des Atmungsstoffwechsels. Die erworbene Unempfindlichkeit gegenüber einem Antibiotikum wird als Antibiotikaresistenz bezeichnet. Wichtigste Resistenzmechanismen sind das Vorkommen bestimmter Enzyme (Resistenzgene), die Antibiotika chemisch inaktivieren oder der Erwerb von ► **Mutationen**, die zu einer veränderten Aufnahme oder zu einem Verlust des Wirkortes führen. Die unkritische Verwendung von Antibiotika kann dazu führen, dass pathogene Bakterien bei entsprechender Selektion (Hospitalismus) sehr schnell verschiedene Resistenzgene erwerben, sie werden multiresistent.

**Literatur.** Mutschler E (2001) Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

### Antibiotikum

- Antibiotika

### Anti-BPI-Antikörper

- Autoantikörper gegen BPI

### Antibody-capture assay

T. ARNDT

**Synonym(e).** Antikörper-capture-Assay; m-capture assay;  $\mu$ -capture assay

**Englischer Begriff.** antibody capture assay

**Definition.** Variante des heterogenen ▶ **Immunoassays** zum Nachweis von Antikörpern

**i** Die Durchführung erfolgt als Sandwich-Assay. An eine Festphase (z. B. Röhrchenwand oder ▶ **Mikrotiterplattenkavität**) ist entweder das zu dem bestimmenden ▶ **Antikörper** korrespondierende Antigen oder ein Fänger-Antikörper fixiert. Letzterer hat die Aufgabe, entweder alle Immunglobuline des Patientenserums oder alle Immunglobuline einer Klasse zu binden. Bei der Bindung von IgM spricht man von einem m- oder  $\mu$ -capture assay.

- Bei Verwendung Antigen-beschichteter Reaktionsgefäße wird der zu bestimmende (für das Antigen spezifische) Antikörper aus dem Patientenserum gebunden. Nach einem Waschschrift wird mit enzymmarkierten Anti-Human-Immunglobulin-Antikörper oder mit einem Anti-Human-Schwerketten-spezifischen Antikörper (z. B. gegen Anti-Human-IgM zur Bestimmung des spezifischen IgM-Antikörpers) inkubiert.
- Bei der Verwendung von Fänger-Antikörper-beschichteten Reaktionsgefäßen sind nach der Seruminkubation die zu bestimmenden Antikörper neben anderen Antikörpern gebunden. Spezifität wird durch die folgende Inkubation mit einem zum zu bestimmenden Antikörper korrespondierenden Antigen hergestellt. Abschließend erfolgt eine Inkubation mit einem enzymmarkierten Antikörper gegen das gebundene Antigen. Die Reaktion kann vereinfacht werden, wenn das Antigen selbst enzymmarkiert wird (sog. Enzyme-labelled-antigen assay).

Den einzelnen Assayschritten sind Waschschriffe (▶ **Washer**) zur Entfernung unspezifischer und ungebundener Probenbestandteile zwischengelagert. Das gekoppelte Enzym kann z. B. eine Phosphatase oder Peroxidase sein, die in der Lage sind, durch Substratumsatz eine Änderung der Farbe oder der Farbintensität des Reaktionsansatzes herbeizuführen. Diese ist direkt proportional zur Menge des zu bestimmenden Antigens.

**Literatur.** [www.mikrobio.med.tu-muenchen.de/diagnose/nachweis/immunreaktion3.html](http://www.mikrobio.med.tu-muenchen.de/diagnose/nachweis/immunreaktion3.html)

## Anti-CAP 57

- ▶ Autoantikörper gegen BPI

## Anti-Centromer-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Zentromere

## $\alpha_1$ -Antichymotrypsin

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Glykoprotein 68; GP 68; ACT

**Englischer Begriff.**  $\alpha_1$ -antichymotrypsin; glycoprotein 68; gp 68

**Definition.** Plasma-Glykoprotein mit der Eigenschaft eines sensitiven ▶ **Akute-Phase-Proteins**, das als Serin-Proteinaseinhibitor (Serpin-Superfamilie) und antioxidativ wirksames Protein bedeutende antiinflammatorische Eigenschaften besitzt.

**i** ACT ist ein vorwiegend in den Hepatozyten, aber auch in einigen extrahepatischen Zellen (Bronchial- und Brustepithelzellen, aktivierten Astrozyten, Monozyten, epididymalen Zellen) synthetisiertes Glykoprotein der Molmasse 55–68 kDa und einem Kohlenhydratmassenanteil von 25 %. Dessen Heterogenität führt zur Variation der Molmasse. Genlokalisierung auf Chromosom 14q32. Als positives Akute-Phase-Protein steigt die Konzentration mehr als 5-fach bei akuten Entzündungen unter der stimulierenden Wirkung von ▶ **Interleukin 6**, ▶ **Interleukin 1** und Glukokortikoiden (▶ **Kortisol**) an. Funktionen:

- Bindung und Inaktivierung spezifisch der Serin-Proteinasen, z. B. Katherpsin G der neutrophilen Granulozyten, Mastzellenchymase, pankreatisches Chymotrypsin, Prostata-Proteinase der Kallikreinfamilie (Prostata-spezifisches Antigen, PSA) Mit diesen Eigenschaften gehört ACT in die Superfamilie der Serpine (Serin-

Proteinaseinhibitoren), die überexprimierte Proteinaseaktivität, z. B. bei Entzündungen inhibieren. Mutationen der Serpine führen zur Abnahme der inhibitorischen Aktivität und damit zur Hyperaktivität entsprechender Proteinase, was pathogenetisch bedeutsam für Emphyse, Leberzirrhosen und Demenz sein kann.

- Antioxidative Eigenschaften mit Hemmung der Superoxidbildung in Granulozyten ACT-Chymotrypsin-Komplex hemmt membran-gebundene NADPH-Oxidase der neutrophilen Granulozyten und damit die Superoxidzeugung
- Bindungsaktivität an DNA mit Hemmung der DNA-Synthese durch Interaktion mit DNA-Polymerase und/oder DNA-Primase.

Mit diesen Funktionen erweist sich ACT als potentes antiinflammatorisches Protein und unterstützt somit den endogenen Protektionsmechanismus bei Entzündungen.

Konzentration im Serum: 0,3–0,6 g/L

Pathogenetische Relevanz besitzt ACT für neurodegenerative Erkrankungen vom Typ der Alzheimer-Erkrankung (u. a. beschleunigt es die Polymerisation von  $\beta$ <sub>1-42</sub> in die fibrilläre Form, ▶  **$\beta$ -Amyloidpeptid**).

Klinische Indikationen zur Bestimmung von ACT im Serum/Plasma oder Liquor bestehen zurzeit (noch) nicht. ACT-Bestimmungen dienen überwiegend wissenschaftlichen Zwecken.

**Literatur.** Zhang S, Janciauskiene S (2002) Multifunctional capability of proteins:  $\alpha_1$ -antichymotrypsin and the correlation with Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Disease* 4:115–122

## Anti-Cyclin I

- ▶ Autoantikörper gegen PCNA

## Antidepressiva, trizyklische

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

**Synonym(e).** TCA

**Englischer Begriff.** tricyclic antidepressants

**Definition.** Pharmaka mit 3-Ring-Struktur und antidepressiver Wirkung

**Struktur.** Zu den TCA im engeren Sinne gehören Amitriptylin (▶ **Abb. 1**), Clomipramin, Desipramin (▶ **Abb. 2**), Dosulepin (Dothiepin), Doxepin, Imipramin (▶ **Abb. 3**), Lofepramin, Nortriptylin (▶ **Abb. 4**), Protriptylin. Molmassen ▶ **Tab. 1**.

Maprotilin und Mianserin gehören zu den tetrazyklischen Antidepressiva.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die folgenden Angaben beziehen sich in erster Linie auf Amitriptylin/Nortriptylin und Imipramin/Desipramin. Nach oraler Gabe werden die Pharmaka gut enteral resorbiert und im Gewebe angereichert. Amitriptylin wird zu Nortriptylin und Imipramin zu Desipramin metabolisiert. Im weiteren werden die Verbindungen am Stickstoff demethyliert, hydroxyliert und als Konjugate renal eliminiert.

**Halbwertszeit.** ▶ **Tab. 1**.

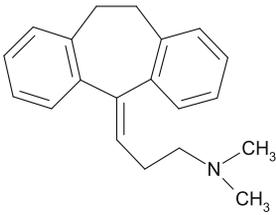
**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Intoxikation sind Körpertemperatur und Blutdruck oft erhöht. Es treten Arrhythmien und Krämpfe auf, sowie schließlich Atemdepression und Koma.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma, Serum

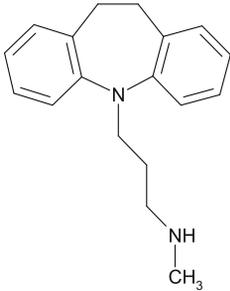
**Analytik.** ▶ **Immunoassay** (Gruppennachweis), HPLC, GC, GC-MS, LC-MS/MS

**Diagnostische Wertigkeit.** Verdacht auf Intoxikation, therapeutisches Drug Monitoring.

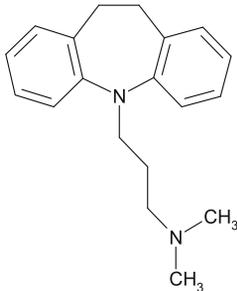
**Literatur.** Degel F, Birkhahn HJ, Demme U et al (2009) Neuroleptic drugs and antidepressants. In: Külpmann WR (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 393–453



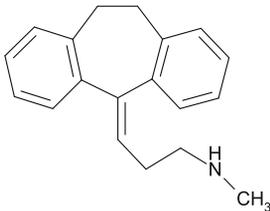
Antidepressiva, trizyklische. Abb. 1. Strukturformel Amitriptylin



Antidepressiva, trizyklische. Abb. 2. Strukturformel Desipramin



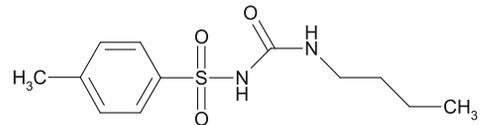
Antidepressiva, trizyklische. Abb. 3. Strukturformel Imipramin



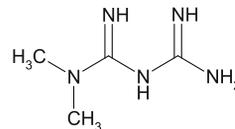
Antidepressiva, trizyklische. Abb. 4. Strukturformel Nortriptylin

Antidepressiva, trizyklische. Tab. 1. Molmassen, Plasmahalbwertszeiten und Plasmakonzentrationen

	Molmasse [g]	t <sub>1/2</sub> [h]	Plasmakonzentrationen [mg/L]		
			therapeutisch	toxisch	koma-tös-letal
Amitriptylin	277,4	17–40	0,05–0,3	> 0,5	> 1,5
Clomipramin	314,9	20–37	0,02–0,25	> 0,4	> 1,0
Desipramin	266,4	15–48	0,01–0,5	> 0,5–1,0	> 3,0
Dosulepin	295,5	11–40	0,02–0,3	> 0,8	> 1,0
Doxepin	279,4	8–25	0,01–0,2	> 0,5–1,0	> 2,0–4,0
Imipramin	280,4	6–20	0,05–0,35	> 0,5	> 1,5–2,0
Nortriptylin	263,4	18–56	0,02–0,2	> 0,5	> 1,0
Protriptylin	263,4	50–200	0,05–0,3	> 0,5	> 1,0



Antidiabetika, orale. Abb. 1. Strukturformel Tolbutamid



Antidiabetika, orale. Abb. 2. Strukturformel Metformin

benclamid beträgt die Bioverfügbarkeit über 90 %. Glibenclamid wird hepatisch metabolisiert, sodass sich im Urin fast ausschließlich Metabolite finden. Bei oraler Gabe von Metformin beträgt die Bioverfügbarkeit 50–60 %. Metformin wird unverändert renal eliminiert.

**Halbwertszeit.** ▶ Tab. 1.

### Funktion und Pathophysiologie.

Glibenclamid:

Hypoglykämie kann auftreten bei:

- Überdosierung
- verlangsamttem Abbau von Glibenclamid bedingt durch Kompetition um die entsprechenden Enzyme bei Komedikation
- Freisetzung aus der Proteinbindung (> 98 % gebunden) durch andere Medikamente (z. B. Sulfonamide, Phenylbutazon, Phenprocoumon)
- verlangsamtter renaler Elimination

Metformin:

Metformin senkt die Blutglukose bis zur Normoglykämie bei Anwesenheit von Insulin. Es besteht die Gefahr der Laktacidose, u. a. bei Niereninsuffizienz, Hypoxie, gestörter Leber- und Pankreasfunktion, Alkoholismus.

## Antidermitisfaktor

▶ Pantothenensäure

## Antidiabetika, orale

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

**Englischer Begriff.** oral antidiabetic

**Definition.** Oral wirksame Antidiabetika

**Struktur.** Sulfonylharnstoffderivate, z. B. Tolbutamid (▶ Abb. 1), Glibenclamid; Biguanide, z. B. Metformin (▶ Abb. 2)

**Molmasse.** Tolbutamid: 270,35 g; Metformin: 129,17 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Bei oraler Gabe von Gli-

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Plasma**Analytik.** HPLC; ▶ Tab. 1.**Antidiabetika, orale.** Tab. 1. Molmassen, Plasmahalbwertszeiten und Plasmakonzentrationen

	Molmasse [g]	t <sub>1/2</sub> [h]	Plasmakonzentrationen [mg/L]		
			therapeutisch	toxisch	koma-tös-letal
Gilbenclamid	494,0	4–12	0,1–0,2	> 0,6	> 2,0
Tolbutamid	270,4	4–12	50–100	> 400	> 640
Metformin	129,2	0,7–2,7	0,1–1,0	> 5	> 85

**Diagnostische Wertigkeit.** Verdacht auf Intoxikation, Prüfung der Compliance. In der Regel wird die Einstellung an Hand der Glukosekonzentration im Plasma bzw. der HbA<sub>1c</sub>-Konzentration im Blut überprüft (▶ Insulin).

**Literatur.** Hallbach J, Rentsch K (2009) Antidiabetics. In: Külpmann WR (ed) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, pp 613–621

**Antidiuretisches Hormon**

H.M. SCHULTE, J. JACOBETT

**Synonym(e).** ADH; (Arginin-)Vasopressin; Aduretin**Englischer Begriff.** antidiuretic hormone; vasopressin

**Struktur.** Zyklisches Hexapeptid mit einer Tripeptid-Seitenkette, Napeptidhormon, 9 Aminosäuren.

Desmopressin ist ein synthetisches Analogon 1-Desamino-8-D-Arginin-vasopressin (Abk. DDAVP); mit stärkerer und längerer antidiuretischer Wirkung; bewirkt auch Freisetzung des von Willebrand-Faktors aus dem Endothel.

**Molmasse.** 1060 kDa

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** ADH wird in den supraoptischen und paraventriculären Kernen des Hypothalamus gebildet und im Hypophysenhinterlappen gespeichert.

Die ADH-Sekretion wird durch Erhöhung des effektiven osmotischen Drucks, Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, Durst, bestimmte Medikamente (z. B. Barbiturate) und emotionale Einflüsse gefördert. Durch niedrigen effektiven osmotischen Druck, erhöhtes extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen und Alkohol wird ADH-Sekretion verringert.

Die Wirkung erfolgt über einen „second messenger“ besonders an den distalen Tubuli und Sammelrohren der Niere, Wasserretention und Harnkonzentrierung durch Permeabilitätssteigerung; Vasokonstriktion und Förderung der Hämostase durch gesteigerte Synthese von Blutgerinnungsfaktor VIII.

**Halbwertszeit.** 10–20 min

**Funktion und Pathophysiologie.** Peptide mit ADH-Wirkung sind ektope bei Bronchial-, Pankreas-, NNR-, Prostata-, Corpuskarzinom und Hodgkin-Lymphom nachweisbar.

Es besteht eine zirkadiane Rhythmik mit hohen Werten in der Nacht und niedrigen Werten am Tage.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum oder EDTA-Plasma

**Probenstabilität.**

Serum/Plasma:

6 Tage bei 4–8 °C

1 Tag bei 20–25 °C

Plasma stabil für 4 Wochen bei –20 °C oder bis zu 3 Monate nach dem Zusatz von 500 kIU Trasylol (Bayer) pro ml Blut.

Die Blutprobe soll innerhalb von 30 min nach Abnahme abzentrifugiert und das Plasma eingefroren werden. ADH wird sonst durch Peptidasen zerstört.

**Präanalytik.** EDTA-Plasma empfohlen; Blutentnahme in gekühlten Röhrchen, Zentrifugation innerhalb 30 min bei 4 °C, Plasma entfernen und bei mindestens –20 °C tiefrieren. Serum ergibt niedrigere Werte.

**Analytik.** RIA (▶ Radioimmunoassay) nach Extraktion der Probe zum Beispiel in einer Sep-Pak C<sub>18</sub>-Säule.

Die kommerziell verwendeten Kits sind gegen den 1<sup>st</sup> International Standard für Arginin-Vasopressin kalibriert.

**Konventionelle Einheit.** ng/L**Internationale Einheit.** pmol/L**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** ng/L × 0,93 = pmol/L**Referenzbereich — Erwachsene.** < 7,80 ng/L

**Indikation.** Differenzialdiagnose der Polyurie. ADH wird auch als Tumormarker eingesetzt.

**Interpretation.** ↑ Tumoren mit Sekretion von Peptiden mit ADH-Wirkung (besonders beim kleinzelligen Bronchialkarzinom)

→ primäre (psychogene) Polydipsie

→ renaler Diabetes insipidus

↓ Diabetes insipidus centralis

Die Bestimmung erfolgt auch im Rahmen eines Durstversuchs

**Diagnostische Wertigkeit.** Die basale ADH-Konzentration in der Peripherie liegt häufig unterhalb der Nachweisgrenze. Relevanz bei ADH-Funktionstest, Desmopressin-Test und Durstversuch.

**Literatur.** Robertson GL (1994) The Use of Vasopressin Assays in Physiology and Pathophysiology. Semin Nephrol 14:368–383

Robertson GL (2001) Antidiuretic Hormone. Normal and Disordered Function. Endocrinol Metab Clin North Am 30:671–694

**Anti-D-Prophylaxe**

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** Rhesus-Prophylaxe**Englischer Begriff.** anti-D prophylaxis

**Definition.** Verabreichen eines Anti-D-Immunglobulins an Frauen mit negativem ▶ Rhesusfaktor während der Schwangerschaft und nach der Geburt eines Kindes mit positivem Rhesusfaktor. Einer Sensibilisierung durch Bildung von Rhesusantikörpern gegen die kindlichen Blutkörperchen, die eine Gefahr für eine erneute Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind bildet, wird dadurch vorgebeugt.

ⓘ Neben den ▶ Blutgruppen A, B und 0 existieren weitere Blutgruppenmerkmale, wie z. B. das ▶ Rhesus-Blutgruppensystem. Man unterscheidet hier Rhesus-positive Menschen, deren ▶ Erythrozyten das Rhesusmerkmal D tragen (Rh-pos. oder D+) von Rhesus-negativen Menschen, deren Erythrozyten das D-Merkmal fehlt (Rh-neg., D-neg. oder D-). Durch Vererbung kommt es vor, dass Rhesus-D-negative Mütter, die von einem Rhesus-D-positiven Vater schwanger wurden, ein Rhesus-D-positives Kind bekommen.

Gelangt Blut von diesem Rhesus-positiven Kind in den Blutkreislauf der Mutter, erkennt ihr Immunsystem die Erythrozyten des Kindes als Fremdkörper und bildet ▶ Antikörper gegen sie (Rhesusunverträglichkeit). Diese Antikörper führen dann zum Abbau der „fremden“ Erythrozyten des Kindes im Körper der Mutter.

Die Übertragung von kindlichem Blut kann während der Schwangerschaft oder, häufiger, während der Geburt vorkommen. Die kindlichen Erythrozyten bleiben etwa 80 Tage im Blutkreislauf der Mutter, ehe sie ganz normal abgebaut werden. In dieser Zeit kann es sein,

dass der Körper einer Rhesus-D-negativen Mutter Antikörper gegen das D+-Antigen bildet, die zur Zerstörung der Erythrozyten führen (Rhesus-Sensibilisierung).

Findet die Rhesus-Sensibilisierung während der Schwangerschaft statt, sind die Auswirkungen auf die bestehende Schwangerschaft fast immer sehr gering. Möglicherweise werden in geringem Maße Erythrozyten im Kind zerstört, was die typischerweise nach der Geburt auftretende leichte Gelbsucht etwas verstärken kann.

Wesentlich schwerwiegender sind die Folgen für eine nachfolgende Schwangerschaft. Hat eine Rhesus-Sensibilisierung der Mutter stattgefunden, so gelangen bei einer nachfolgenden Schwangerschaft die gebildeten Antikörper über die Plazenta in den Blutkreislauf des Kindes.

Ist das Kind Rhesus-D-positiv, führen diese Antikörper zum Abbau der Erythrozyten im Kind. Die Folgen können Blutarmut, Gelbsucht, Wassersucht, Krämpfe oder sogar schwere Missbildungen sein (► **Morbus haemolyticus neonatorum**).

Da sich die Sensibilisierung nicht mehr rückgängig machen lässt, muss sie während jeder Schwangerschaft verhindert werden. Deshalb wird Rhesus-D-negativen Schwangeren zur Vorsorge in der 28.–30. Schwangerschaftswoche eine Dosis Anti-D-Immunglobulin (Anti-D-Antikörper, 300 µg) verabreicht. Dadurch werden die kindlichen Erythrozyten mit dem Rhesus-D-Merkmal bei einem Übertritt in den Kreislauf der Mutter entfernt, bevor sie das Immunsystem der Mutter aktivieren können.

Nach jeder Geburt eines Rhesus-D-positiven Kindes, nach Fehlgeburten, extrauteriner Gravidität, Schwangerschaftsabbruch und jedem anderen Eingriff, der zu einer Einschwemmung von fetalen Erythrozyten in den Kreislauf der Mutter führen kann, erhält sie erneut eine Dosis Anti-D-Immunglobulin. Das Immunglobulin soll innerhalb 2–72 h nach der Geburt appliziert werden, aber auch nach Ablauf von 72 h soll auf eine Anti-D-Gabe nicht verzichtet werden.

**Literatur.** Bundesärztekammer (2005) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie), Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, Gesamtnovelle 2005, Deutscher Ärzteverlag, Köln

## Anti-ENA

► Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene

## Anti-Endomysium-Antikörper

► Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase

## Anti-F2a-Aktivität

P. KIEFER, T. STIEF

**Englischer Begriff.** anti-F2a-assay

**Definition.** Die Bestimmung der Anti-F2a-Aktivität kann zur Überwachung therapeutischer Blutkonzentrationen von unfractioniertem Heparin eingesetzt werden (aktivierter Gerinnungsfaktor IIa).

ⓘ Zur Messung von unfractioniertem Heparin wird dem Patientenplasma zu einer bekannten im Überschuss vorliegenden Menge an Thrombin, ein Überschuss an Antithrombin zugegeben. Heparin im Plasma bindet an Antithrombin und beschleunigt die Bindung und Hemmung von Thrombin durch ► **Antithrombin**. Die Menge des verbliebenen aktiven Thrombins ist umgekehrt proportional zu der Menge an Heparin im Plasma des Patienten. Die Restaktivität der ungehemmten Protease wird durch Zugabe eines chromogenen Peptidsubstrats gemessen. Thrombin setzt durch die Spaltung des synthetischen Peptids ein Chromophor (p-Nitroanilin) frei, das photometrisch erfasst wird.

## Anti-GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Antikörper

► Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren

## Anti-GBV-C

► Hepatitis-G-Virus-Antikörper

## Antigen

H. RENZ, B. GIERTEN

**Synonym(e).** Immunogen

**Englischer Begriff.** antigen; immunogen

**Definition.** Molekül, das über die Stimulation von B- oder T-Zellen eine Immunantwort auslöst und mit deren Produkten (Immunglobulin, T-Zellrezeptor) reagiert.

ⓘ Antigene müssen, um der Definition zu genügen, bestimmte Eigenschaften besitzen:

- Molekülgröße: Die meisten Antigene haben Molmassen > 10 kDa. Aber auch kleinere Moleküle können eine Immunantwort auslösen. Als Hapten bezeichnet man Moleküle, die aufgrund der zu geringen Molmasse nicht dazu in der Lage sind, das Immunsystem zu stimulieren. Sie können jedoch, an Trägermoleküle gebunden, durchaus antigen wirksam sein.
- Komplexität: Zusätzlich zu einer gewissen Größe müssen antigenwirksame Moleküle auch über eine Komplexität verfügen. Lineare, gleichförmig strukturierte Ketten lösen keine Antikörperbildung aus. Proteinantigene enthalten meist mindestens 20 verschiedene ► **Aminosäuren**, die Sekundär- und Tertiärstrukturen bilden.
- Digestion durch phagozytäre Enzyme: Eine weiteres wichtiges Charakteristikum von Antigenen ist ihre Verdauung durch phagozytäre Enzyme. Sie ermöglicht erst ihre Präsentation auf der Zelloberfläche und löst beispielsweise über den T-Zellrezeptor eine Immunantwort aus.
- Erkennung als „fremd“: Die Präsentation prozessierter Antigene über den T-Zellrezeptor hilft dem Organismus, diese als eigen oder fremd zu erkennen. Über klonale Selektion auf der Ebene der immatures B-Zellen findet ein Lernprozess statt, der eine Immunreaktion gegen eigene Stoffe unterdrückt.

Wichtige Begriffe:

- ► **Autoantigene:** Autoantigene kommen in der Regel als Proteine oder Glykoproteine vor, die von Antigen-präsentierenden Zellen phagozytiert und präsentiert werden. Extrazelluläre Antigene werden über MHC-II-Moleküle den CD4-positiven T-Zellen präsentiert. Virale und intrazelluläre Antigene werden über MHC I-Moleküle CD8-positiven T-Zellen präsentiert. Beide Arten von Antigenen induzieren T- und B-Zell-Antworten
- Superantigen: Bakterielle (Exo-)Toxine, die nicht klassisch prozessiert/präsentiert werden, können direkt an MHC-II-Moleküle binden und T-Zellen aktivieren. Aktiviert werden die T-Zell-Klone, die Vβ-Elemente exprimieren können. Beispiele für Superantigene sind: Staphylokokken-Exotoxine A, G, TSST-1, aber auch Toxine von anderen Bakterien. Auch einige virale Proteine mit Superantigen-Aktivität sind beschrieben (z. B. HIV 1).

**Literatur.** Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of Immunology. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Antigen-capture-Assay

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** antigen capture assay

**Definition.** Variante des heterogenen Immunoassays zum Nachweis von Antigenen

ⓘ Die Durchführung erfolgt als ► **Sandwich-Assay**. Ein für das zu bestimmende ► **Antigen** spezifischer ► **Antikörper** ist an eine Festphase (Röhrchenwand oder Mikrotiterplattenkavität) fixiert. Nach Zugabe der ► **Patientenprobe** bindet das in ihr enthaltene Antigen an diesen Antikörper. Nach einem Spülschritt wird ein zweiter, gegen das Antigen gerichteter, markierter (z. B. mit einem Enzym oder radioak-

tiven Isotop oder mit einer fluoreszierenden oder chemilumineszierenden Gruppe) Antikörper zugegeben.

Dieses Prinzip ist in vielen ▶ **Immunoassays** verwirklicht, z. B. dem immunoradiometrischen Assay (▶ **Immunoradiometrischer Assay**; IRMA), dem ▶ **Enzyme-linked immunosorbent assay** (ELISA) oder dem immunoluminometrischen Assay (ILMA). Detektierbar sind mit dem Antigen-capture Assay nur Antigene, die mindestens zwei antigene Determinanten aufweisen, also in der Lage sind, zwei Antikörper zu binden.

Den einzelnen Assayschritten sind Inkubationszeiten und Waschschritte zur Entfernung unspezifischer und ungebundener Probenbestandteile zwischengelagert. Das an den Antikörper gekoppelte Enzym kann z. B. eine Phosphatase oder Peroxidase sein, die in der Lage sind, durch Substratsatz eine Änderung der Farbe oder der Farbintensität des Reaktionsansatzes herbeizuführen (ELISA). Diese ist, wie die Radioaktivität (▶ **Radioimmunoassay**), ▶ **Chemilumineszenz** oder ▶ **Fluoreszenz** direkt proportional zur Menge des zu bestimmenden Antigens.

**Literatur.** www.mikrobio.med.tu-muenchen.de/diagnose/ nachweis/immunreaktion3.html

## Antigene Determinante

▶ Epitop

## Antigenexzess

▶ Antigenüberschuss

## Antigen-Mimikry

▶ Mimikry, molekulares

## Antigenpräsentierende Zellen

H. RENZ, B. GIERTEN

**Synonym(e).** APC

**Englischer Begriff.** antigen presenting cells; (myeloid) dendritic cells; makrophages; B-cells

**Definition.** Antigenpräsentierende Zellen nehmen Antigene auf und präsentieren Peptide an MHC-Molekülen auf ihrer Zelloberfläche den T-Zellen. Sie sind somit Teil des adaptiven Immunsystems. Außerdem produzieren sie auf Antigenreiz hin Signalstoffe, die Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten beeinflussen.

**i** Zu den antigenpräsentierenden Zellen zählen die dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten.

### 1. Dendritische Zellen:

Zu den wichtigen physiologischen Funktionen von ▶ **dendritischen Zellen** zählt die Präsentation von Antigenen für naive CD4- und CD8-T-Zellen. Die an MHC-I gebundenen Antigene werden von CD8-positiven Zellen erkannt, während die an MHC-II gebundenen Peptide von CD4-positiven T-Zellen erkannt werden. Neben der Antigenpräsentation sezernieren sie Zytokine (▶ **Interleukin 1**, ▶ **Interleukin 6**, ▶ **Interleukin 8**, ▶ **Tumornekrosefaktor α**). Als zusätzliche wichtige Differenzierungsreize exprimieren dendritische Zellen weitere akzessorische Moleküle (B7-1, B7-2, LFA-3), die für die Aktivierung der T-Zellen eine essenzielle Rolle spielen. Naive T-Zellen werden aktiviert, sie proliferieren und differenzieren zu Effektor-T-Zellen.

Dendritische Zellen sind monozytärer Herkunft und werden auch als myeloide oder plasmazytoide dendritische Zellen bezeichnet. Sie werden in epithelalem Gewebe von Haut sowie Respirations- und Gastrointestinaltrakt nachgewiesen, kommen aber auch in lymphatischem Gewebe sowie im peripheren Blut vor. Nach Antigenkontakt und Aktivierung durch proinflammatorische ▶ **Zytokine** verlassen die Vorläufer der dendritischen Zellen ihren Standort und werden über Lymphgefäße zu regionären Lymphknoten transportiert. Auf diesem Weg findet eine Reifung zu antigenpräsentierenden Zellen statt, die im Kortex der regionären Lymphknoten auf naive T-Zellen treffen. Die Erkennung eines Antigens als Fremddantigen in Verbindung mit

MHC-Molekül/TCR dient der Diskriminierung zwischen Fremd und Eigen. Ohne die Interaktion mit den kostimulatorischen Molekülen findet keine Aktivierung statt und die T-Zelle geht unter.

### 2. Makrophagen:

Eine der Funktionen von Makrophagen ist die Antigenpräsentation in erster Linie für CD4- und CD8-Effektor-T-Zellen. Ebenso wie dendritische Zellen entstammen sie der monozytären Zellreihe.

Naive T-Zellen differenzieren nach Interaktion mit APC je nach Zytokinmuster zu Th1- oder Th2-Effektor T-Zellen. CD4-Th1-Lymphozyten sezernieren Zytokine wie IFN- $\gamma$  (▶ **Interferon  $\gamma$** ), IL-2 (▶ **Interleukin 2**), und TNF- $\alpha$ . Sie interagieren über ihren CD4/TCR-Komplex mit dem an MHC-II gebundenen Antigen auf der Zellmembran der Makrophagen. Zusätzlich entsteht eine Interaktion über kostimulatorische Moleküle auf CD4-Zellen (CD40) und den Liganden (B7, CD40L) auf Makrophagen. IFN- $\gamma$  bindet an den zellständigen Rezeptor und aktiviert die Makrophagen. IL-2 und TNF- $\alpha$  fördern die Proliferation und Differenzierung von CD4-, CD8- und B-Lymphozyten.

### 3. B-Zellen:

B-Zellen erkennen Antigene über membranständige Immunglobuline. Dabei reichen geringe Antigen-Konzentrationen aus, die internalisiert und auf MHC-II-Molekülen präsentiert werden. Die Zellen kooperieren bei der Präsentation auf MHC-II-Molekülen vor allem mit CD4-Effektor-T-Zellen, die zu Th2-Zellen differenzieren. Die T-Zellen binden mit dem CD4/TCR-Komplex an die MHC-II-Moleküle auf der B-Zelle. Die kostimulatorischen Moleküle (CD 28, CD 40) auf den T-Zellen binden ihre Liganden (B7, CD40L) auf den B-Zellen und aktivieren die ▶ **CD4-Effektorzellen** zur Sekretion von verschiedener ▶ **Zytokine**. IL-4, IL-5, IL-6 der Th2 Zellen stimulieren und aktivieren die B-Zellen zusammen mit IL-1 der Th1-Zellen zur Proliferation, Differenzierung zu Antikörper-sezernierenden Plasmazellen und ermöglichen eine Änderung der produzierten Immunglobulinklasse.

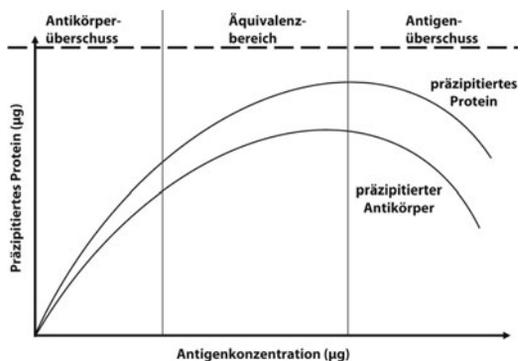
**Literatur.** Klein J, Horejsi V (1997) Immunology, 2nd edn. Blackwell Sciences, Oxford, pp 466–468

## Antigenüberschuss

H. RENZ, B. GIERTEN

**Synonym(e).** Antigenexzess

**Definition.** Konzentrationsbereich, in dem ▶ **Antigene** nur zum Teil durch vorliegende ▶ **Antikörper** gebunden sind. Es liegen lösliche ▶ **Immunkomplexe** vor (▶ **Abb. 1**).



**Antigenüberschuss.** Abb. 1. Heidelberger Kurve (nach Heidelberger und Kendall 1935). Messungen sollten in Konzentrationsbereichen, die im linearen Teil der Kurve („Antikörperüberschuss“) liegen, stattfinden.

**i** In immunchemischen Untersuchungsansätzen liegen Antigene und Antikörper in unterschiedlichen Mengenverhältnissen vor. Übersteigt die Menge des Antigens bei weitem die Anzahl der Antikörperbindungsstellen, so liegt ein Antigenüberschuss vor. Die vorhandenen Antikörper binden an die Antigene und bilden lösliche Immunkomplexe, es liegen jedoch noch freie Antigene vor. Durch

Immunturbidimetrie/Immunnephelometrie werden nur die Immunkomplexe erfasst, die noch freien Antigenen entgegen der Messung (► **High-dose-hook-Effekt**). Um die der wahren Antigenkonzentration entsprechende Lichtstreuung/-absorption zu erhalten, muss bei konstanter Antikörperkonzentration die Probe so stark verdünnt werden, dass ein Antikörperüberschuss vorliegt. Es entstehen auch dann lösliche Immunkomplexe, allerdings mit freien Antikörperbindungsstellen. An diese wiederum kann vermehrt vorhandenes Antigen binden und durch Bildung zusätzlicher Immunkomplexe die Lichtstreuung/-absorption bei der Messung erhöhen.

**Literatur.** Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1918f  
Heidelberger M, Kendall FE (1935). A quantitative theory of the precipitin reaction: III. The reaction between crystalline egg albumin and its homologous antibody. J Exp Med 62:697–720

## Anti-Gliadin

► Antikörper gegen Gliadin

## Anti-Gliankleäre-Antikörper

► Autoantikörper gegen Glianzell-Nuclei

## Antiglobulinserum

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** Antihumanglobulin; AHG; Coombsserum

**Englischer Begriff.** Anti-human globulin

**Definition.** Antiglobulinserum wird im Antihumanglobulintest (► **Coombs-Test**) eingesetzt. Antiglobulinserum ist ein gegen menschliche Immunglobuline und Komplementfaktoren gerichtetes Antiserum. Als Antiglobulinserum können polyspezifische Antiseren gegen humanes IgG, IgA, IgM und C3d oder monospezifische ► **Antikörper** gegen die einzelnen Komponenten verwendet werden.

**Literatur.** Coombs RRA, Mourant AE, Race RR (1945) A new test for the detection of weak and „incomplete Rh agglutinins“. Br J Exp Pa-thol 26: 255–266

## Antiglobulintest

► Coombs-Test

## Antiglobulintest, direkter und indirekter

► Coombs-Test

## Anti-GLR-Antikörper

► Autoantikörper gegen Glycinrezeptoren

## Anti-Glycinrezeptor-Antikörper

► Autoantikörper gegen Glycinrezeptoren

## Anti-GlyR-Antikörper

► Autoantikörper gegen Glycinrezeptoren

## Anti-GMA

► Autoantikörper gegen Granulozytenmembran

## Anti-Golgi-Apparat-Antikörper

► Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene

## Anti-GP210-Antikörper

► Autoantikörper gegen Glykoprotein 210

## Anti-Granulozytenmembran-Antigen

► Autoantikörper gegen Granulozytenmembran

## Antihämophiles Globulin A

► Gerinnungsfaktor VIII

## Antihämophiles Globulin B

► Gerinnungsfaktor IX

## Antihämorrhagisches Vitamin

► Vitamin K

## Anti-HAV-Antikörper

► Hepatitis-A-Virus-Antikörper

## Anti-HAV-IgM-Antikörper

► Hepatitis-A-Virus-IGM-Antikörper

## Anti-HBc-Antikörper

► Hepatitis-B-Virus-core-Antigen-Antikörper

## Anti-HBc-IgM-Antikörper

► Hepatitis-B-Virus-core-Antigen-IGM-Antikörper

## Anti-HBe-Antikörper

► Hepatitis-B-Virus-envelope-Antigen-Antikörper

## Anti-HBs-Antikörper

► Hepatitis-B-Virus-surface-Antigen-Antikörper

## Anti-HCV-Antikörper

► Hepatitis-C-Virus-Antikörper

## Anti-HDV-Antikörper

► Hepatitis-D-Virus-Antikörper

## Anti-Heparin/PF4

► Antikörper gegen Heparin/PF4

## Anti-HEV-Antikörper

► Hepatitis-E-Virus-Antikörper

## Anti-HGV-Antikörper

► Hepatitis-G-Virus-Antikörper

## Anti-HLA-Antikörper

► HLA-Antikörper

## Anti-hLAMP-2-Antikörper

► Autoantikörper gegen LAMP-2 (Granulozyten)

## Anti-HPA

► Autoantikörper gegen Thrombozyten

## Anti-HSP-(Auto-)Antikörper

► Autoantikörper gegen Hitzeschockproteine



**Antihumanglobulintest**

► Coombs-Test

**Anti-IgA**

► Autoantikörper gegen IgA

**Antikoagulanzen in vitro**

W.G. GUDER

**Synonym(e).** Gerinnungshemmer

**Englischer Begriff.** anticoagulants

**Definition.** Stoffe, die durch ihre Wirkungen die Gerinnung des Blutes verhindern, hemmen oder verzögern (► Tab. 1). In vitro werden sie hauptsächlich zur Gerinnungshemmung von Blut bei der Gewinnung von Plasma eingesetzt.

**i** Wenn eine entnommene Blutprobe nach der Entnahme gerinnt, kann sie in ein solides Gerinnsel und eine flüssige Phase separiert werden. Die flüssige Phase nennt man Serum. Wenn ein Antikoagulans, z. B. Heparin, zugesetzt wird, wird die flüssige Phase als Plasma bezeichnet. Im Vergleich zu Plasma fehlt Serum Fibrinogen und weitere ► **Gerinnungsfaktoren** und das Gesamtprotein ist demzufolge ca. 3 g/L niedriger. Während des Gerinnungsprozesses wird ► **Kalium** aus ► **Thrombozyten** freigesetzt, sodass Kalium im Serum um 0,2–0,3 mmol/L höher als im Plasma ist. Im Plasma ist die Phosphatkonzentration um 2 mg/L niedriger. Heparinisiertes Plasma kann sofort nach der Entnahme separiert werden und eignet sich daher für Notfalluntersuchungen. Heparinisiertes Plasma wird für kardiologische Notfallmarker von der National Academy for Clinical Biochemistry,

USA empfohlen. Nachteilig ist, dass Heparin beispielsweise Thyroxin aus seiner Proteinbindung verdrängen kann und damit falsche Werte liefert. Ebenso eignen sich natürlich heparinisierte Plasmen nicht zur Bestimmung, wenn das entsprechende Kation, dessen Heparinsalz man als Antikoagulans benutzt hat, gemessen werden soll (Lithium, Ammonium).

EDTA komplexiert divalente Kationen (Chelatbildner) und wird als EDTA-Vollblut in der Hämatologie eingesetzt. EDTA inhibiert aber auch Enzyme, die in vitro die Werte für Lipide, Nukleinsäuren oder Peptidhormone verändern können. EDTA Kontaminationen können zu fehlerhaften Bestimmungen führen, in Gerinnungsproben kann die Gerinnungszeit verlängert und Kaliumkonzentrationen erhöht gemessen werden. EDTA stört colorimetrische Tests für Calcium und ► **Magnesium** und reduziert die Aktivität von Enzymen wie ► **Kreatinkinase** oder alkalische Phosphatase (► **Phosphatase, alkalische**). Deshalb sollten EDTA-Röhrchen am Ende einer Blutentnahme befüllt werden.

— **EDTA-Plasma** ist für Gerinnungsmessungen nicht geeignet, da EDTA zu einer raschen Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren V und VIII führt und die Fibrinpolymerisation stört. So ist für die Assoziation der schweren und leichten Kette des Faktors VIII die Gegenwart von Kupferionen erforderlich. Werden diese durch EDTA komplexiert, verliert der Gerinnungsfaktor VIII seine Aktivität. Dieser Aktivitätsverlust scheint für Gerinnungsfaktor V reversibel zu sein, für Gerinnungsfaktor VIII jedoch nicht [Bihoreau (1994)]. Dagegen führt EDTA nicht zu der für Citrat bekannten Erythrozytenschumpfung (s. unten). EDTA ist deshalb das für hämatologische Untersuchungen präferierte Antikoagulans.

— **Citratplasma** ist für hämatologische Untersuchungen nicht geeignet, da Citrat (im Unterschied zu EDTA) zu einer erheblichen Schumpfung der Erythrozyten führt. Dennoch ist der Einsatz von Citratplasma sinnvoll, wenn EDTA-induzierte Antikörper zu

**Antikoagulanzen in vitro. Tab. 1.** Konzentrationen und Anwendungsbereiche

Antikoagulans	Konzentration	Buchstaben-Code	Farb-Codes	Anwendungsbereiche
EDTA Salze der Ethylendiamintetraessigsäure In Europa wird K <sub>2</sub> -EDTA bevorzugt	1,2–2,0 mg/mL Blut (4,1–6,8 mmol/L Blut), bezogen auf wasserfreies EDTA als Dikalium-, (Trikalium-) oder Dinatriumsalz	K2E (K3E) N2E	lila, rot	hämatologische Untersuchungen, EDTA-Plasma zur Stabilisierung durch Hemmung von Metalloproteinasen (z. B. Proteohormonmessungen)
Citrat Trinatriumcitrat	0,100–0,136 mol/L Citronensäure Gepuffertes Citrat pH 5,5–5,6: 84 mmol/L Na <sub>3</sub> -Citrat plus 21 mmol/L Citronensäure 0,109 mol/L (3,2 %) wurde zur Erreichung der Standardisierung empfohlen	4NC  9NC	hellblau, grün schwarz	Für Gerinnungsuntersuchungen wird eine Mischung von 1 Volumenanteil Citrat mit 9 Volumenanteilen Blut empfohlen. Zur Bestimmung der Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit werden 1 Volumenanteil Citrat mit 4 Volumenanteilen Blut gemischt
Heparinate Natrium-, Lithium- oder Ammoniumsalze von sogenanntem unfraktioniertem Heparin (Molmasse von 3–30 kDa)	12–30 internationale Einheiten/mL Blut zur Gewinnung von Heparinplasma. Für die Bestimmung von ionisiertem Calcium wird calciumtitriertes Heparin empfohlen in einer Konzentration von 40–60 IU/mL Blut bei Trockenheparinisierung und 8–12 IU/mL Blut bei Flüssigheparinisierung	NH LH	hellgrün, orange	Klinisch chemische Untersuchungen, ionisiertes Kalzium
Hirudin Ein Antithrombin aus Blutegel, das gentechnisch in reiner Form als Antikoagulans erprobt wird, bindet Thrombin zu einem 1:1 Hirudin-Thrombin-Komplex	10 mg/L		dunkelgrün	Alternative für Heparinate, Thrombozytenfunktionsdiagnostik
Oxalat/Fluorid-Mischung von K <sub>2</sub> - oder NH <sub>4</sub> -Oxalat mit Na-Fluorid	2–3 g/L Blut Oxalat mit 2 g/L Fluorid	FX, FE, FH	grau, gelb	Kombination zur Hemmung der Glykolyse (Glukose und Laktat)

Pseudothrombozytopenien führen. Dann müssen die Thrombozytenwerte allerdings wegen der Verdünnung des Plasmas durch den Citratzusatz (1 Volumenanteil auf 10) mit dem Faktor 1,111 multipliziert werden, um die für EDTA-Plasma repräsentativen Referenzbereiche anwenden zu können. Wird anstelle von reiner Citratlösung eine ACD-Mischung als Antikoagulum verwendet, tritt der Schrumpfungseffekt nicht auf [Rosenblum [1968]]. Da Citrat nicht zur Inaktivierung von Gerinnungsfaktoren führt, ist es das für Gerinnungsuntersuchungen zu bevorzugende Antikoagulum.

Gebräuchlich sind sowohl 0,105-molare als auch 0,129-molare Citratlösungen, die in Abhängigkeit von den eingesetzten Testreagenzien zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Unterfüllung des Teströhrchens führt zu fälschlich verlängerten Gerinnungszeiten. Ebenso werden, wenn die vorgelegte Menge an Citratlösung für Proben mit einem ▶ **Hämatokrit** > 0,60 L/L nicht korrigiert wird, verlängerte Gerinnungszeiten in den Gruppentests gemessen.

Das optimale Volumen der Citratlösung (S) berechnet sich nach der Formel von Komp und Sparrow:

$$S = V (1 - \text{HK}) / (6,4 - \text{HK})$$

V: Volumen der Blutprobe (Blut und Citratanteil)

HK: Hämatokrit (▶ **SI-Einheiten**)

- **Oxalatplasma** ist für hämatologische Untersuchungen wegen der für Citrat beschriebenen Schrumpfung der Erythrozyten nicht geeignet.

**Literatur.** Bihoreau N et al (1994) Copper-atom identification in the active and inactive forms of plasma-derived FVIII and recombinant FVIII-delta II. *Eur Biochem* 222:41–48

Rosenblum WI (1968) In vitro measurements of the effects of anticoagulants on the flow properties of blood: the relationship of these effects to red cell shrinkage. *Blood* 31:234–241  
 CLSI Document H1-A6 (2010) Tubes and additives for venous and capillary blood specimen collection; approved standard  
 EN/DIN 14820 (2004) Gefäße zur einmaligen Verwendung für die venöse Blutabnahme beim Menschen. Beuth-Verlag, Berlin

## Antikörper

H. RENZ, B. GIERTEN

**Synonym(e).** Immunglobulin; Ig; AK

**Englischer Begriff.** antibody; immunoglobulin; Ig

**Definition.** Heterogene Gruppe von Proteinen, die spezifisch eine Vielzahl unterschiedlicher Antigene binden können

### ▶ Immunglobuline

Spezielle Begriffe:

- **Monoklonale Antikörper:** Antikörper einer Immunglobulinsubklasse, die von einem einzigen B-Zell-Klon gegen ein einzelnes Epitop eines Antigens gerichtet sind
- **Polyklonale Antikörper:** Antikörper, die von mehreren B-Zell-Klonen synthetisiert werden und verschiedene Epitope eines Antigens erkennen
- **Heterophile Antikörper:** Antikörper, die gegen Immunglobuline verschiedener Tierspezies gerichtet sind. Sie treten u. a. nach bestimmten Virusinfektionen auf und wurden historisch zur Diagnose dieser Infektionen z. B. im Rahmen des Paul-Bunnell-Tests bei Epstein-Barr-Virus-Infektion genutzt. Heute spielen Antikörper gegen Nager-Immunglobuline als Störfaktoren bei immunologischen Assays eine Rolle. Sie reagieren mit den zum Antigen nachweis häufig in Nagern (Mäusen) produzierten diagnostischen Antikörpern und können falsch hohe Substratkonzentrationen vortäuschen. Erkennbar sind die meist hochtitrig vorliegenden heterophilen Antikörper in einer Probenverdünnungsreihe. Im Gegensatz zu real vorliegenden hohen Substratkonzentrationen wird man kein lineares Verhältnis zwischen Verdünnung und Substratkonzentration nachweisen können.

**Literatur.** ▶ **Immunglobulin-Subklassen**

## Antikörper, heterophile

H. RENZ, B. GIERTEN

**Synonym(e).** Humane anti-Maus-Antikörper; HAMA

**Englischer Begriff.** heterophilic antibodies; HAMA

**Definition.** Humane Antikörper, die mit Immunglobulinen anderer Spezies reagieren

**i** Heterophile Antikörper reagieren oft mit mehreren Spezies. Ihr Ursprung ist meist unbekannt. Erhöhte Inzidenz wird allerdings bei Menschen mit regelmäßigem Tierkontakt berichtet. Eine weitere Ursache für das Auftreten heterophiler Antikörper ist die Applikation von monoklonalen Anti-Maus-Antikörpern im Rahmen bildgebender Verfahren (Immunszintigraphie) und bei Immuntherapien. Diese Antikörper werden dann oft als humane anti-Maus-Antikörper (HAMA) bezeichnet, obwohl sie auch mit anderen tierischen Immunglobulinen kreuzreagieren können.

Für immunologische Bindungsassays spielen heterophile Antikörper eine wichtige Rolle als Störfaktoren. Sie können an die eingesetzten Sekundäntikörper binden und zu Interferenzen und falschen (meist stark erhöhten) Messergebnissen führen.

## Antikörper, monoklonale

▶ **Antikörper**

### Antikörper, monoklonale Erzeugung

H. RENZ, B. GIERTEN

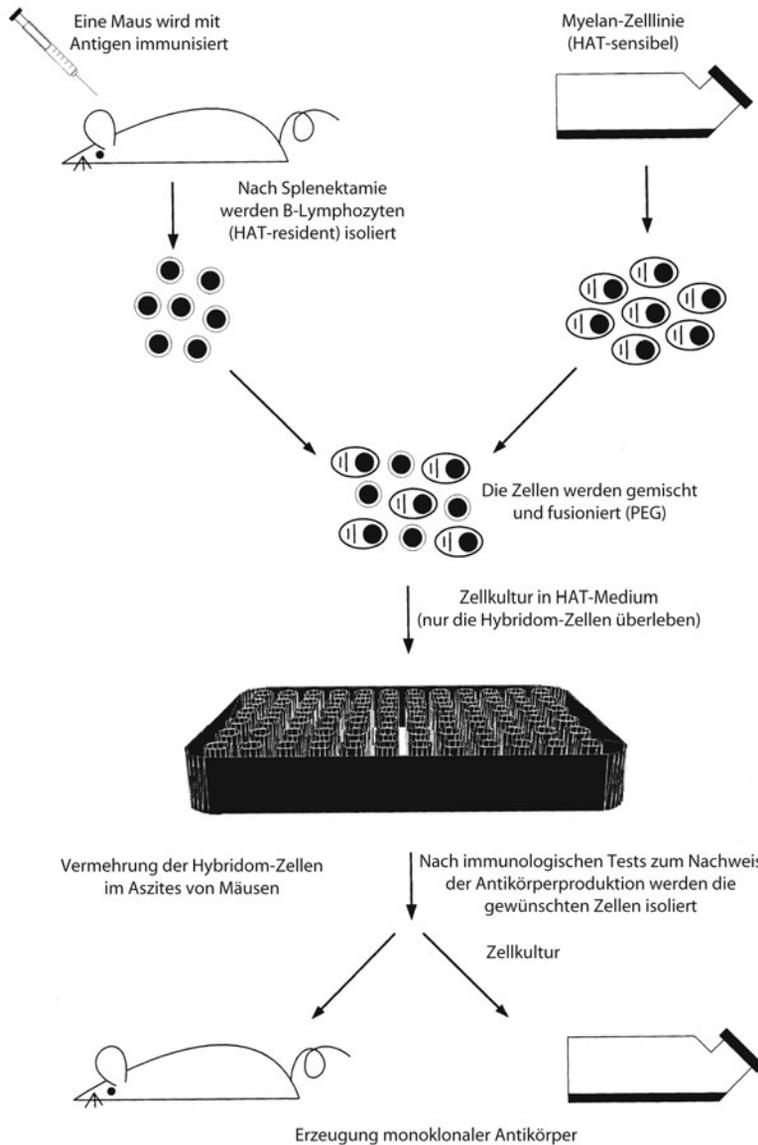
**Englischer Begriff.** production of monoclonal antibodies

**Definition.** Von einem B-Zell-Klon produzierte monoklonale Antikörper (▶ **Abb. 1**)

**i** Monoklonale Antikörper werden von einem B-Zell-Klon produziert. Daher sind Immunglobulin (Sub-)klasse und Antigenspezifität identisch.

Für die von den Nobelpreisträgern Köhler und Milstein ausgearbeitete Herstellung solcher Antikörper wird zunächst ein Tier mit einem spezifischen Antigen immunisiert (▶ **Köhler, Georges**; ▶ **Milstein, Cesar**). Anschließend werden Plasmazellen dieses Tieres isoliert und mit Zellen einer nicht-Antikörper-produzierenden Myelom-Zelllinie derselben Tierart, die einen bestimmten Enzymdefekt (Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase-Mangel) hat, inkubiert. Dem Inkubationsansatz werden eine oberflächenaktive Substanz (z. B. Polyethylenglykol) und ein Virus (z. B. Sendai-Virus) zugesetzt. Unter Wirkung dieser Reagenzien fusionieren zunächst Zell-, später auch Kernmembranen der beiden unterschiedlichen Zellarten. Obwohl viele dieser ▶ **Hybridzellen** Erbinformationen verlieren, bestehen doch einige Zellen mit den genetischen Informationen sowohl der Antikörperproduktion als auch der Malignität (Immortalisierung) fort. In einem weiteren Schritt müssen die proliferierenden immortalisierten (antikörperproduzierenden) Zellen von den Übrigen getrennt werden. Dazu kultiviert man sie in einem speziellen Zellkulturmedium, das Hypoxanthin, Aminopterin und Thyminid (HAT) enthält. Nur die Zellen, die den Enzymdefekt haben (also auch Antikörper produzieren) und gleichzeitig proliferieren, sind in diesem Medium überlebensfähig. Vorhandene Plasmazellen sterben durch Hemmung der Purinsynthese ab. Die nun entstandenen Hybridomklone werden voneinander getrennt und mit immunologischen Tests (z. B. ▶ **Enzyme-linked immunosorbent assay**) auf vorhandene Antikörperproduktion und deren Spezifität getestet. Nach Isolation eines gewünschten Zellklons können nun große Mengen Antikörper hergestellt werden solange die Zelllinie die genetische Information enthält. Da monoklonale Antikörper mittlerweile neben dem breiten Einsatz in immunologischen Testsystemen auch zur Diagnostik und Therapie humaner Tumoren eingesetzt werden, besteht der Bedarf von humanen oder humanisierten monoklonalen Antikörpern.

Eine Methode zur Herstellung humaner monoklonaler Antikörper bedient sich bestimmter Stämme von knock-out Mäusen, denen die Gene zur endogenen Produktion von Immunglobulinen fehlen. Inte-



**Antikörper, monoklonale Erzeugung.** Abb. 1. Schematische Darstellung der Erzeugung monoklonaler Antikörper, HAT Hypoxanthin, Aminopterin, Thymidin, PEG Polyethylenglycol

griert man die Gene zur Herstellung humaner Schwer- und Leichtketten in bestimmte Hefen, kann diese Information über die Hefechromosomen in Mäuse eingebracht werden. Es entstehen transgene Tiere. Die B-Zellen dieser Mäuse exprimieren dann humane Immunglobulingene, sind jedoch nicht tolerant gegenüber den meisten humanen Proteinen. Somit sind sie zur Produktion monoklonaler Antikörper gegen Epitope oder Proteine humaner Zellen fähig.

Seit kurzer Zeit besteht eine weitere Möglichkeit humane monoklonale Antikörper mit gentechnologischen Methoden herzustellen. Dazu werden die für die antigenbindende  $v$ -Region von Immunglobulinmolekülen kodierenden Gene mit Genen für Hüllproteine von **Bakteriophagen** fusioniert. Zur Vermehrung der Phagen werden Bakterien infiziert, die Phagenpartikel, deren Hüllen auch die antikörperähnlichen Strukturen aufweisen, produzieren (phage display library). Mittels immunologischer Methoden werden die Phagen

analog der Hybridomzellen auf die Spezifität der antikörperähnlichen Moleküle untersucht. Nach Isolation der betreffenden Phagen werden diese weiter in Bakterien vermehrt und die DNA isoliert. Aus den entsprechenden Bruchstücken der Phagen-DNA und in ähnlicher Weise produzierten DNA-Fragmenten, die für konstante Regionen (humaner) Immunglobulinmoleküle kodieren, werden Antikörper-Gene konstruiert und analog zu den in Tieren produzierten Antikörpern in entsprechende Zelllinien überführt.

Humanisierte monoklonale Antikörper werden unter Verwendung von murinen  $v$ -Regionen, die mit konstanten Bruchstücken humaner Antikörper gekoppelt werden, hergestellt.

**Literatur.** Köhler G, Milstein C (1975) Continuous Cultures of Fused Cells Secreting Antibody of Predefined Specificity. *Nature* 256, 495-497

Janeway CA et al (2001) Immunobiology. 5th edn. Churchill Livingstone, London, p 626  
 McClatchey KDA (2002) Clinical Laboratory Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 1350

## Antikörper, polyklonale

▶ Antikörper

## Antikörper, präzipitierende

H. RENZ, B. GIERTEN

**Synonym(e).** allergenspezifisches IgG

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei längerfristiger Inhalation von 3–5 µm großen Partikeln in Bronchiolen bzw. Alveolen kann eine immunologische Reaktion vom Typ III ausgelöst werden. Auf den Antigenreiz hin werden spezifische Immunglobulin-G-Moleküle (▶ **Immunglobulin G**) gebildet, die Antigene präzipitieren. Die resultierenden Immunkomplexe aktivieren das Komplementsystem und locken ▶ **Makrophagen** an. Auch T-Helferzellen und NK-Zellen werden an den Ort der Entzündung rekrutiert (Sie können in der broncho-alveolären Lavageflüssigkeit nachgewiesen werden). Es entsteht eine Entzündungsreaktion in Alveolen und Lungenparenchym (nicht der Atemwege wie beim allergischen Asthma bronchiale), die Exogen-allergische Alveolitis. Die verursachenden Antigene kommen bevorzugt in organischen Stäuben vor.

Allergische Typ-I-Reaktionen, die auf Bildung von IgG-Antikörpern (häufig IgG4-)beruhen, werden häufig durch Insektengifte ausgelöst. Dabei zeigen sie lediglich eine immunologische Sensibilisierung mit unklarer klinischer Relevanz an.

Ausgewählte Allergene, Vorkommen und Krankheitsbild bei exogen allergischer Alveolitis ▶ **Tab. 1**.

Antikörper, präzipitierende. Tab. 1. Allergene, Vorkommen und Krankheitsbild bei exogen allergischer Alveolitis		
Allergen	Vorkommen	Krankheitsbild
<i>Bakterien</i>		
Saccharopolyspora Thermolactente Bakterien	Schimmeliges Heu Klimaanlagen	Farmerlunge Befeuchterlunge
Thermoactinomyces Bacillus subtilis Botrytis cinerea	Schimmeliges Zuckerrohr Waschmittelenzym Weintraube	Bagassosis  Waschmittellunge Winzerlunge
<i>Tierische Proteine</i>		
Vogelkot Fischmehl	Tauben, Hühner, Wellensittiche Fische	Vogelhalterlunge Fischmehlarbeiterlunge
<i>Pilze</i>		
Aspergillus Penicillium casei	Schimmeliges Getreide oder Obst Schimmelige Käse- rinde	Malzarbeiter- oder Obstbauerlunge Käsewäscherlunge
<i>Chemikalien</i>		
Isozyanate Kupfersulfat	Chemische Industrie Winzer	Isozyanatlung  Weinbergspritzerlunge

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum

**Analytik.** ▶ **Immunelektrophorese**, ▶ **Immunfluoreszenz**, Doppelim-mundiffusion nach Ouchterlony

### Indikation.

- Staubexposition mit Verdacht auf Exogen-allergische Alveolitis
- Allergie gegen Insektengift.

**Interpretation.** Ein Nachweis spezifischer IgG zeigt eine Sensibilisierung an, die klinische Relevanz bezüglich einer allergischen Sofortreaktion ist jedoch unklar.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die diagnostische Aussagekraft wird durch Mehrfachbestimmungen und eine Dynamik der IgG-Antikörper erhöht.

Die Auswahl der Antigene ist zur Beurteilung des Testergebnisses wichtig, da in dieser Präparation die entscheidenden antigenen Determinanten enthalten sein müssen.

**Literatur.** Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1121f

## Antikörper als Störgrößen

W.G. GUDER

**Englischer Begriff.** antibodies as interference factors

**Definition.** Antikörper treten als Störgrößen auf, wenn sie in vitro mit der Analytik eines anderen Blutbestandteils interferieren

**Pathophysiologie.** Störende Antikörper können in Normalpersonen oder durch Krankheiten im Blut der zu untersuchenden Person entstehen (z. B. Anti-Maus-Antikörper (HAMA) bei Behandlung mit Maus-Immunglobulinen) oder durch Therapie eingebracht werden (z. B. durch Transfusion eines Blutes mit spezifischen Antikörpern gegen die zu messende ▶ **Messgröße**).

Beispiele: Polyagglutination bei der Blutgruppenbestimmung bei monoklonaler Gammopathie, falsch hohe oder niedrige Messergebnisse bei Verwendung von Mausantikörpern im ▶ **Immunoassay** und Vorhandensein von Humanen Anti-Maus-Antikörpern (▶ **Human anti-mouse antibodies**; HAMA) in der Patientenprobe, Störungen in der infektionserologischen Bestimmung von Antikörpern durch Rheumafaktor.

## Antikörper gegen Acetaldehydaddukte

▶ Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

## Antikörper gegen γ-Aminobuttersäure-Typ-B-Rezeptoren

▶ Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren

## Antikörper gegen desamidierte Gliadinpeptide

▶ Antikörper gegen Gliadin

## Antikörper gegen endokrines Pankreasgewebe

▶ Autoantikörper gegen Pankreasinseln

## Antikörper gegen Gliadin

W. STÖCKER

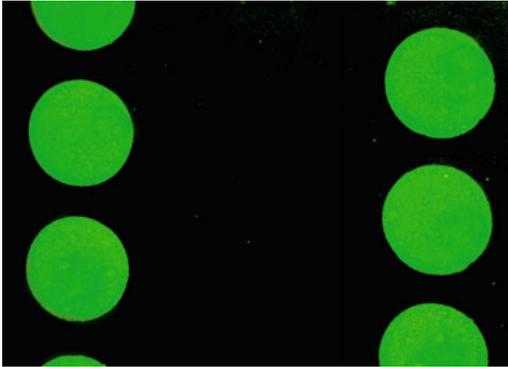
**Synonym(e).** Gliadin-Antikörper; Z-AGFA; Zöliakie-assoziierte Anti-Gliadinfragmente-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies to gliadin

**Definition.** Antikörper gegen Gliadin sind eng mit der Gluten-sensitiven Enteropathie und der Dermatitis herpetiformis Duhring (DHD) assoziiert. Sie werden in der Regel parallel zu den ▶ **Autoantikörpern gegen Gewebstransglutaminase** untersucht.

Gliadin ist Bestandteil des Kleberproteins (Gluten) mehrerer Getreidesorten (Weizen, Roggen, Gerste). Die Bezeichnung Gliadin umfasst 50 verschiedene Proteine, von denen für die Auslösung einer Gluten-

sensitiven Enteropathie das Alpha-Gliadin die entscheidende Bedeutung hat.



Antikörper gegen Gliadin. Abb. 1. Substrat Gliadin-Antigen

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Patienten mit einer Gluten-sensitiven Enteropathie (Kleinkinder: Zöliakie, Erwachsene: einheimische Sprue) wird durch Verzehr glutenhaltiger Getreideprodukte eine Schädigung der Dünndarmschleimhaut hervorgerufen. Es kommt zu einer Zottenatrophie und zu funktionellen Störungen. Das klinische Bild ist geprägt von Diarrhoe und den Folgen der Malabsorption – Gewichtsverlust, Avitaminose, bei Kindern Wachstumsretardierung. Bei einigen Patienten mit Gluten-sensitiver Enteropathie besteht zusätzlich eine DHD: Eine chronische, mit Blasenbildung einhergehende Hauterkrankung.

Die (nichtinvasive!) Untersuchung der Antikörper gegen Gliadin und Endomysium (Gewebstransglutaminase) liefert einen wichtigen Beitrag zur Diagnostik der Gluten-sensitiven Enteropathie und der Dermatitis herpetiformis Duhring. Es besteht eine enge funktionelle Beziehung beider Zielantigene: Bei der Verdauung freigesetzte Gliadinpeptide sind die Substrate der Gewebstransglutaminase.

**Analytik.** Antikörper gegen Gliadin lassen sich durch indirekte Immunfluoreszenz (► Immunfluoreszenz, indirekte) (Einstiegsverdünnung 1:10, Substrat: auf Objektträger gespottetes Antigen oder Ausstriche Antigen-beschichteter Erythrozyten, nach Stern und Grüttner) oder durch ELISA (► Enzyme-linked immunosorbent assay) untersuchen (► Abb. 1). Allerdings ist die Bestimmung der IgG-Antikörper gegen Voll-Gliadin mit herkömmlichen Tests für die Diagnose Zöliakie nutzlos, da ein Viertel der Normalbevölkerung im IgG positiv reagiert. Man konnte sich also bisher nur auf das IgA verlassen, und Patienten mit selektivem IgA-Mangel fielen durch das Raster – eine Disposition, die überdurchschnittlich häufig mit der Zöliakie assoziiert ist.

Für die Bestimmung der Antikörper gegen Gliadin werden daher heute „Designer-Antigene“ eingesetzt, beispielsweise ein rekombinantes „Gliadin-analoges Fusionspeptid“, das nahezu ausschließlich bei Patienten mit Zöliakie und DHD eine positive Reaktion zeigt, nicht aber bei Gesunden oder Patienten mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen.

Das Fusionspeptid besteht aus zwei Komponenten: Einem künstlichen Gliadinfragment-analogen Nonapeptid, das im Hinblick auf die Reaktivität mit Zöliakie-Seren empirisch aus tausenden artifizierlicher Varianten ausgesucht wurde, und einem durch Transglutaminase desamidierten (Glutamin zu Glutaminsäure) Nonapeptid-Abschnitt des Gliadinverdaus, der wahrscheinlich für die Zöliakie pathophysiologische Relevanz besitzt und nicht mehr als 2 % der Gesamtgröße des Gliadins ausmacht. Die restlichen 98 % des Gliadinmoleküls werden im ELISA nicht verwendet – immunologischer Ballast, der überwiegend nur ein Ziel für unspezifische Reaktionen abgibt. Dadurch erreicht man einen enormen Zuwachs an Spezifität. Das Konstrukt wird zudem zur Steigerung der Sensitivität in trimerer Form exprimiert.

**Indikation.** Bis zum Jahr 1990 stützte sich die definitive Diagnose der Zöliakie entsprechend den Kriterien der „European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition“ auf drei zu unterschiedlichen

Zeitpunkten vorgenommene Dünndarmbiopsien: Vor und während einer diätetischen Therapie, eine dritte nach explorativer Exposition. Wenn sich Gastroenterologen kooperativ zeigten, könnte man den Patienten heute durch den Nachweis eines diätabhängigen Absinkens bzw. Anstiegs der Antikörpertiter gegen Gliadin und Endomysium eine (erste), zweite oder dritte Dünndarmspiegelung ersparen. Während Antikörper der Klasse IgA gegen Gliadin und Transglutaminase bei Gesunden und Patienten mit anderen Darmkrankheiten praktisch nicht vorkommen, beträgt deren Prävalenz sowohl bei der nicht behandelten Gluten-sensitiven Enteropathie, wie auch bei DHD zusammengenommen nahezu 100 %. Meist treten beide Antikörper gleichzeitig auf, doch sind sie nicht identisch und auch nicht vollständig miteinander korreliert.

Abgesehen von der Rolle der Antikörper gegen Gliadin bei der Primärdiagnose einer Gluten-sensitiven Enteropathie eignet sich ihr Nachweis zu Verlaufskontrolle und Überwachung einer Gluten-freien Diät oder eines Gluten-Belastungstests.

Der Nachweis von Antikörpern gegen Gliadin und gegen Gewebstransglutaminase sichert die klinische Diagnose ab, wird aber auch bei Verwandten von Zöliakie-Patienten durchgeführt, um eine Disposition für die Gluten-sensitiven Enteropathie aufzudecken. Zeigen sich bei Verdacht auf eine Gluten-sensitiven Enteropathie keine IgA-Antikörper gegen Gliadin oder Endomysium im Serum, sollte an die Möglichkeit eines IgA-Mangels gedacht und das Gesamt-IgA bestimmt werden. In diesem Fall treten Antikörper der Klasse IgG in den Vordergrund. Solche Patienten sind vor Transfusionen zu warnen. Selektiver IgA-Mangel tritt überdurchschnittlich häufig bei Gluten-sensitiven Enteropathie auf.

**Interpretation.** Im Verlauf einer Therapie mit Gluten-freier Diät fallen die Antikörper gegen Gliadin innerhalb weniger Monate auf niedrige Werte ab. Permanent hohe Gliadin-Antikörperspiegel sprechen dafür, dass eine Gluten-freie Diät nicht eingehalten wird. Unter Gluten-Belastung kommt es im Falle eines Rezidivs innerhalb weniger Tage zu einem Anstieg der Antikörper gegen Gliadin.

Auch bei gesunden Säuglingen und Kleinkindern lassen sich nach der Einführung von Gluten in die Nahrung Antikörper gegen Gliadin nachweisen. In solchen Fällen ist ein positiver Befund bei bestehender Symptomatik nach drei Monaten zu kontrollieren.

**Diagnostische Wertigkeit.** In einem Zöliakie-Kollektiv von Prause (2009) ergab sich mit einem auf rekombinant hergestelltem Designer-Gliadin basierenden ELISA zur Bestimmung der Z-AGFA eine Sensitivität von 83 % (IgA) bzw. 95 % (IgG), jeweils bei 95 % Spezifität (herkömmlicher Anti-Gliadin-ELISA: 54 % für IgA und 31 % für IgG). In einer Gruppe von Patienten mit DHD erzielte der Test eine Sensitivität von 83 % (IgA) bzw. 78 % (IgG) und war damit um 28 % empfindlicher als ein herkömmlicher Anti-Gliadin-ELISA (Sensitivität IgA: 55 %, IgG: 50 %).

Während der akuten Krankheitsphase der Gluten-sensitiven Enteropathie sind meist Gliadin-Antikörper der Klassen IgA und IgG nachweisbar. Von ihnen besitzen die Antikörper der Klasse IgA eine deutlich höhere Krankheitsspezifität. Antikörper der Klasse IgM gegen Gliadin spielen diagnostisch keine Rolle.

**Literatur.** Rose C, Dähnrich C, Probst C, Komorowski L, Stöcker W, Schlumberger W, Zillikens D (2008) Anti-GAF(3X)-ELISA (IgG) in combination with Anti-tTG-ELISA (IgA) identifies 100 % of celiac disease patients with dermatitis herpetiformis Duhring and positive intestinal biopsy (Marsh III). 6th International Congress on Autoimmunity in Porto, Portugal

Prause C, Ritter M, Probst C, Dähnrich C, Schlumberger W, Komorowski L, Lieske R, Richter T, Hauer AC, Stern M, Uhlig H, Laas M, Zimmer KP, Mothes T (2009) Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 49:52–58

## Antikörper gegen HBsAg

► Hepatitis-B-Virus-envelope-Antigen-Antikörper

## Antikörper gegen HBsAg

► Hepatitis-B-Virus-surface-Antigen-Antikörper

## Antikörper gegen HCV

► Hepatitis-C-Virus-Antikörper

## Antikörper gegen Heparin/PF4

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** Anti-Heparin/PF4; HIT-Antikörper; Plättchenfaktor 4; PF-4

**Englischer Begriff.** antibodies against heparin/PF4

**Definition.** Autoantikörper gegen Heparin/Thrombozytenfaktor 4 (PF-4) sind gegen multimolekulare Heparin-PF4-Komplexe auf der Oberfläche von Thrombozyten (Blutplättchen) gerichtet.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) ist eine unerwünschte, durch Autoantikörper vermittelte Nebenwirkung der Heparintherapie. Die Infusion von Heparin führt zu einem Anstieg der Konzentration des PF4 im Blut mit Bildung von Heparin-PF4-Komplexen und Bindung dieser Komplexe an die Oberfläche der ► **Thrombozyten**. Es entstehen Neoepitope, gegen die Autoantikörper induziert werden. Diese vermögen Thrombozyten über deren Fc-Rezeptoren zu aktivieren, was zu deren Aggregation, zu Thrombosen im venösen und arteriellen System und zu einer Thrombozytopenie führt. Im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie kann es dann auch zu einer Hemmung der Gerinnung mit allgemeinen Blutungen kommen.

Für Heparin/PF4-Antikörper vom Typ IgG ist die Beteiligung am Krankheitsgeschehen nachgewiesen, bei IgM und IgA ist dies fraglich.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Heparin/PF-4 werden mittels ELISA (► **Enzyme-linked immunosorbent assay**) oder Partikel-Agglutinationsstest (► **Mikropartikel-Array**) nachgewiesen.

Im ELISA ist die Zielstruktur ein Komplex aus PF4 und Polyvinylsulfonat (PVS), mit dem die nachzuweisenden Autoantikörper kreuzreagieren.

Bei funktionellen Tests, bei denen Thrombozyten von gesunden Spendern dem Serum von Patienten ausgesetzt werden, wird eine durch die im Serum möglicherweise vorhandenen Autoantikörper ausgelösten Thrombozytenaktivierung untersucht. Die gängigsten Tests sind der Plättchen-Aggregationstest (► **Thrombozytenaggregation und -aktivierung**), der Serotonin-Freisetzungstest (► **Serotonin Release Assay**) und der Heparin-induzierte Thrombozyten-Aktivierungsassay (HIPA).

Die funktionellen Tests sind spezifischer als der ELISA, aber wesentlich weniger sensitiv. Da es keinen „Gold-Standard“ für diese Autoantikörper gibt, existieren keine genauen Angaben zu Sensitivität und Spezifität der für die Diagnostik verwendeten Testmethoden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Negativ

**Referenzbereich — Kinder.** Negativ

**Indikation.** Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Heparin-Exposition führt nur bei einer Subpopulation von 0,3–3 % der behandelten Patienten zur Bildung von Heparin/PF-4-Antikörpern. Eine Thrombozytopenie oder ein relativer Abfall der Thrombozyten von mehr als 50 % nach 5 Tagen Heparintherapie ist verdächtig auf HIT und sollte mittels eines funktionellen Tests oder eines Heparin/PF4-Antikörpernachweises weiter abgeklärt werden. Bei Erstexposition als auch Reexposition mit Heparin dauert es 5–20 Tage bis Antikörper messbar werden. Ein positiver Antikörpernachweis belegt aber noch nicht das Vorliegen einer klinisch relevanten HIT. Es muss gleichzeitig eine Throm-

bozytopenie nach 5 Tagen Heparin-gabe und/oder eine der anderen klinischen Manifestationen vorliegen.

Ein negativer Antikörperperitest schließt aber eine HIT nahezu aus, was diesem Test einen hohen negativen prädiktiven Wert zukommen lässt.

Die Thrombophilie existiert solange, wie die Heparin/PF4-Antikörper im Patientenplasma nachweisbar sind. Nach Absetzen des Heparins zirkulieren die Autoantikörper noch etwa 2–3 Monate im Blut des Patienten.

**Literatur.** Warkentin TE, Heddle NM (2003) Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2:148–157

## Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus

► Hepatitis-A-Virus-Antikörper

## Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus-core-Antigen

► Hepatitis-B-Virus-core-Antigen-Antikörper

## Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus-envelope-Antigen

► Hepatitis-B-Virus-envelope-Antigen-Antikörper

## Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen

► Hepatitis-B-Virus-surface-Antigen-Antikörper

## Antikörper gegen Hepatitis-B-Virus-surface antigen

► Hepatitis-B-Virus-surface-Antigen-Antikörper

## Antikörper gegen Hepatitis-C-Virus

► Hepatitis-C-Virus-Antikörper

## Antikörper gegen Hepatitis-Delta-Virus-Antigen

► Hepatitis-D-Virus-Antikörper

## Antikörper gegen Hepatitis-D-Virus

► Hepatitis-D-Virus-Antikörper

## Antikörper gegen Hepatitis-E-Virus

► Hepatitis-E-Virus-Antikörper

## Antikörper gegen Hepatitis-G-Virus

► Hepatitis-G-Virus-Antikörper

## Antikörper gegen Interferon-β

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** IFN-β-Antikörper; Interferon-β-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies to interferon-β

**Definition.** IFN-β ist ein Glykoprotein aus 166 Aminosäuren, die Zellen zur Infektionsabwehr bildet.

**Analytik.** Antikörper gegen Interferon-β werden mit ELISA- (► **Enzyme-linked immunosorbent assay**) und ► **Immunblot**-Techniken nachgewiesen.

**Indikation.** In einigen Fällen lassen sich IFN-β-Antikörper bei SLE nachweisen. Weitere Autoimmunerkrankheiten mit spontan auftretenden IFN-β-Autoantikörpern sind nicht bekannt. Im Laufe einer fortgesetzten Behandlung mit Interferon bei Patienten mit Melanom, Autoimmunhepatitis, Multipler Sklerose (MS) und

anderen Erkrankungen können sich Antikörper gegen Interferon entwickeln, die den Therapieerfolg abschwächen. Einer schwedischen Studie zufolge finden sich neutralisierende Antikörper gegen IFN- $\beta$  bei 5 % der MS-Patienten, die mit IFN- $\beta$ -1a behandelt werden. Im Vergleich dazu ruft die Behandlung mit IFN- $\beta$ -1b bei 44 % aller Patienten entsprechende Antikörper hervor.

**Literatur.** Kivisakk P, Alm GV, Fredrikson S et al (2000) Neutralizing and binding anti-interferon-beta (IFN-beta) antibodies. A comparison between IFN-beta-1a and IFN-beta-1b treatment in multiple sclerosis. Eur J Neurol 7:27–34

## Antikörper gegen MOG

► Autoantikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein

## Antikörper gegen NonA-NonB-Hepatitis

► Hepatitis-C-Virus-Antikörper

## Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*

W. STÖCKER

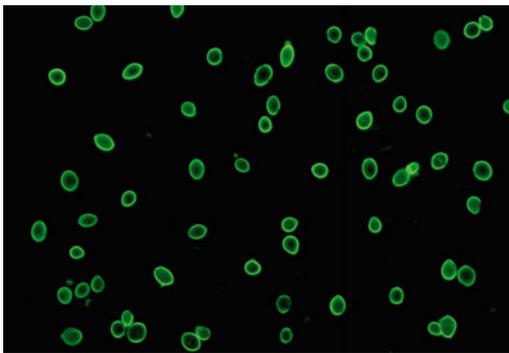
**Synonym(e).** Anti-*Saccharomyces cerevisiae*-Antikörper; Anti-Mannan-Antikörper; ASCA

**Englischer Begriff.** anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies

**Definition.** Back- oder Bierhefe, wird auch zur Herstellung von Wein, Essig und Ethanol eingesetzt.

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Patienten mit Morbus Crohn werden häufiger als bei gesunden Personen Antikörper gegen Mikroorganismen der Darmflora gefunden. Main et al. haben 1988 beobachtet, dass im Serum von Patienten mit Morbus Crohn oft Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* auftreten. Sie sind für die Differenzialdiagnose von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa geeignet, aber für die Entstehung der Erkrankung wohl ohne Bedeutung:

Es wird angenommen, dass die bei Morbus Crohn pathogenetisch maßgebliche Autoimmunität gegen einen Sekretbestandteil des Pankreas (► **Autoantikörper gegen Pankreassekret**) für Auslösung und Unterhaltung der Darmentzündung verantwortlich ist und eine Adjuvanswirkung entfaltet, sodass sich die Patienten verstärkt gegen Keime der Darmflora immunisieren. Es finden sich auch vermehrt Antikörper gegen Pectin, Agar Agar und andere Polysaccharide, und es wurden auch wegen entsprechend hoher Antikörper-Prävalenzen Mykobakterien und andere Erreger mit der Pathogenese des Morbus Crohn in Zusammenhang gebracht.



Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*. Abb. 1. Substrat Pilzaustrich

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** ASCA können sowohl durch indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) an *Saccharomyces cerevisiae*-Austriechen (Bäcker- oder Bierhefe), als auch im ELISA (► **Enzymelinkte Immunosorbent assay**) (an der festen Phase: aus *Saccharomyces cerevisiae* isoliertes Mannan) diagnostiziert werden (► Abb. 1).

Ausgangsverdünnung für die Immunfluoreszenz ist 1:100 für IgA und 1:1.000 für IgG. Man beurteilt die Fluoreszenz der Hefezellen und vergleicht mit positiven und negativen Kontrollen.

Bei positiven Seren bestehen ASCA zu 31 % nur aus IgA, zu 14 % nur aus IgG und zu 55 % aus beiden Immunglobulinklassen. IgM-Antikörper haben bei Autoimmunerkrankungen in der Gastroenterologie keinen diagnostischen Wert.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Differenzialdiagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa).

**Interpretation.** Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* treten fast nur bei Morbus Crohn auf, mit einer Prävalenz von 67 %, wenn man die Immunglobulinklassen IgA und IgG zusammenrechnet. Bestimmt man zusätzlich Autoantikörper gegen Pankreassekret (Prävalenz 39 %), kann man 80 % der Patienten mit Morbus Crohn rein serologisch identifizieren, da beide Antikörper nicht unmittelbar miteinander korreliert sind. Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* kommen darüber hinaus auch bei 25 % der Fälle mit Zöliakie vor.

**Diagnostische Wertigkeit.** Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* bereichern die serologische Diagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen um einen weiteren spezifischen Parameter, neben Autoantikörpern gegen exokrines Pankreas (► **Autoantikörper gegen Pankreassekret**; spezifisch für Morbus Crohn), ► **Autoantikörpern gegen intestinale Becherzellen** (pathognomonisch für Colitis ulcerosa) sowie ► **Autoantikörpern gegen Granulozytenzytoplasma** (pANCA).

**Literatur.** Main J, McKenzie H, Yeaman GR et al (1988) Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. BMJ 297:1105–1106

Teegen B, Müller-Kunert E, Zerbe B, Dähnrich C, Groeury M, Hummel RL, Schlumberger W, Stöcker W (2000) Prevalence of antibodies against *Saccharomyces cerevisiae* in the diagnosis of chronic-inflammatory bowel disease. J Lab Med 24:494

Damoiseaux JG, Bouten B, Linders AM, Austen J, Roozendaal C, Russel MG, Forget PP, Tervaert JW (2002) Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic antibodies for inflammatory bowel disease: High prevalence in patients with celiac disease J Clin Immunol 22(5):281–288

## Antikörper gegen Spermatozoen

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Spermatozoen (beim Mann); Alloantikörper gegen Spermatozoen (bei der Frau)

**Englischer Begriff.** sperm autoantibodies

**Definition.** Spermien-inhibierende Auto- (beim Mann) bzw. Alloantikörper (bei der Frau).

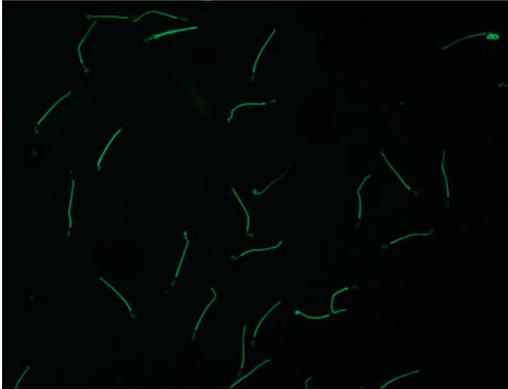
**Funktion und Pathophysiologie.** Autoantikörper gegen Spermatozoen werden gelegentlich bei Infertilität immunologischer Genese festgestellt.

Bei etwa 10 % unfruchtbarer Männer treten Autoantikörper gegen Spermatozoen auf. Erstmals können diese Antikörper bei Jungen in der Pubertät mit z. B. urogenitalen Erkrankungen in Erscheinung treten. Die höchste Prävalenz ist für Personen im Reproduktionsalter zu verzeichnen, mit weiter zunehmendem Alter sinkt die Nachweisrate dieser Autoantikörper. Sie kommen auch nach Vasektomie häufig vor.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma (bei Mann oder Frau), Sperma, Zervixschleim

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** ▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay, indirekter Immunfluoreszenz-Test (▶ Immunfluoreszenz, indirekte), Mixed-Antiglobulin-Reaktion-Test (MAR-Test; dabei wird die Beladung der Spermien mit IgG bzw. IgA über die Agglutination mit IgA- bzw. IgG-beschichteter Indikatorpartikel bestimmt) (▶ Abb. 1). Serum-Antikörper gehören hauptsächlich der Klasse IgG (vermehrt IgG1 und IgG3) an, während im Sperma lokal produzierte Oberflächen-Antikörper der Klasse IgA (IgA2) überwiegen.



Antikörper gegen Spermatozoen. Abb. 1. Substrat humane Spermatozoen

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Verdacht auf immunologisch bedingte Infertilität. Unerfüllter Kinderwunsch ist die häufigste Indikation zur Bestimmung der Antikörper gegen Spermatozoen bei Männern oder Frauen.

**Interpretation.** Immunfluoreszenz (positive Reaktion): Antikörper gegen Spermatozoen-Antigene können sich an verschiedene Strukturen der Spermatozoen binden. In der Regel wird die Fluoreszenz der Geißel beurteilt. Reaktionen an Kopf- oder Mittelteil werden ebenfalls beobachtet.

Von manchen Untersuchern wird die Fluoreszenz der unterschiedlichen Spermatozoen-Strukturen mit verschiedenen klinischen Gegebenheiten in Verbindung gebracht.

Verschiedene ELISA-Verfahren setzen an Festphasen immobilisierte Spermatozoen ein. Die Auswertung erfolgt gewöhnlich in Relation zu Referenzseren.

Die diagnostische Aussagefähigkeit eines Befundes „Antikörper gegen Spermatozoen positiv“ ist sehr eingeschränkt und sollte nicht überbewertet werden.

## Antikörper gegen Streptokokken-Enzyme

▶ Antikörper gegen Streptolysin

### Antikörper gegen Streptolysin

H.D. HAUBECK

**Synonym(e).** Antikörper gegen Streptokokken-Enzyme; ASLO; ASO; ASL; AST; ASR

**Englischer Begriff.** antistreptolysin-O (ASO)

**Definition.** Antikörper gegen das Streptokokken-Exoenzym Streptolysin O (ASLO, ASO) werden für die Diagnose und Verlaufskontrolle von Infektionen mit Gruppe-A-Streptokokken eingesetzt. Besondere

Bedeutung besitzt der Nachweis bei Verdacht auf rheumatisches Fieber, akute Polyarthrit, akute Glomerulonephritis und Chorea, da bei diesen Erkrankungen beim Auftreten der klinischen Symptome die Streptokokken selbst oft nicht mehr nachweisbar sind.

**Funktion und Pathophysiologie.** *Streptococcus pyogenes* (Gruppe-A-Streptokokken, GAS) ist einer der häufigsten Krankheitserreger des Menschen. Neben einer Tonsillitis und Pharyngitis kann er zahlreiche weitere Erkrankungen auslösen. Etwa drei Wochen nach einer Tonsillitis kann ein akutes rheumatisches Fieber, u. a. mit einer Karditis, einer akuten Polyarthrit oder einer Chorea, auftreten. Darüber hinaus kann *Streptococcus pyogenes* auch eine akute Glomerulonephritis auslösen.

GAS setzen eine Reihe von Exoenzymen frei, gegen die der Körper spezifische Antikörper bildet. Von diagnostischer Bedeutung sind Streptolysin O, Desoxyribonuklease B (DNase B) und Hyaluronidase.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Synovialflüssigkeit

**Probenstabilität.** Patientenproben für Antikörperbestimmungen sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg beständig. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Der Nachweis kann entweder als Schnelltest (Latex-Test), als Hämolyse-Hemmtest (Mikro-ASO) oder nephelometrisch (Latex-verstärkt) erfolgen.

Beim Latex-Schnelltest wird Patientenserum mit Streptolysin-O-beladenen Latexpartikeln auf einem Testträger rotierend bewegt. Bei einem Titer > 200 IU/mL kommt es innerhalb von 2 min zur Agglutination der Latexpartikel.

Beim Hämolyse-Hemmtest (Mikro-ASO) wird geprüft, bis zu welcher Verdünnung des Patientenserums die Erythrozyten-lyisierende Wirkung einer zugesetzten Menge von Streptolysin O durch Antikörper im Serum gehemmt wird. Nach Kalibration mit Hilfe internationaler Standardseren (WHO) entspricht die höchste Serumverdünnung, die keine Hämolyse zeigt, dem Antikörper-Titer in IU.

**Referenzbereich — Erwachsene.** < 200 IU/mL

**Referenzbereich — Kinder.** < 200 IU/mL

**Indikation.** ASLO werden für die Diagnose und Verlaufskontrolle von Infektionen mit Gruppe A Streptokokken eingesetzt. Besondere Bedeutung besitzt der Nachweis bei Verdacht auf rheumatisches Fieber, akute Polyarthrit, akute Glomerulonephritis und Chorea, da bei diesen Erkrankungen beim Auftreten der klinischen Symptome die Streptokokken selbst oft nicht mehr nachweisbar sind.

**Interpretation.** Die Bestimmung von Streptokokken-Antikörpern spielt bei der Diagnostik von akuten Streptokokkeninfektionen (Tonsillitis/Pharyngitis, Hautinfektionen etc.) keine Rolle. Hier erfolgt der Erregernachweis kulturell. Darüber hinaus erfolgt ein Antikörper-Anstieg erst nach 1–3 Wochen. Wie bei anderen serologischen Reaktionen ist erst ein Titeranstieg um mindestens zwei Stufen signifikant. Liegt nur ein Wert vor, kann unter Vorbehalt das Überschreiten der sogenannten „oberen Normalgrenze“ (Wert, der im Serum von 80 % der Gesunden der Bevölkerung nicht überschritten wird) als pathologisch angesehen werden. In Deutschland liegt dieser Wert bei 200 IU/mL. Bei rheumatischem Fieber werden in 80–85 % pathologische Werte gefunden. Die ASLO-Reaktion ist nicht absolut spezifisch für eine Infektion mit Gruppe A Streptokokken, da auch Streptokokken der Gruppe C und G Streptolysin O bilden und andere grampositive Bakterien kreuzreagierende Hämolyse bilden können. Von der WHO wird deshalb die Verwendung eines zweiten Verfahrens, z. B. der Nachweis von Antikörpern gegen Desoxyribonuklease B (DNase B) empfohlen. DNase B wird fast ausschließlich von Streptokokken der Gruppe A gebildet. Durch die gleichzeitige Bestimmung von ASLO und DNase B werden ca. 90 % der Infektionen mit Streptokokken der Gruppe A erfasst.

**Literatur.** Lütticken R (1992) Streptococcae. In: Burkhardt F (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 51–62



**Antikörper gegen Transfusionshepatitis**

▶ Hepatitis-C-Virus-Antikörper

**Antikörperbeschichtung von Reaktionsgefäßen**

▶ Coating

**Antikörper-capture-Assay**

▶ Antibody-capture-Assay

**Antikörperdifferenzierung**

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** Antikörperidentifizierung

**Englischer Begriff.** antibody differentiation; antibody identification

**Definition.** Die Antikörperdifferenzierung ist die Anschlussuntersuchung an einem positiv ausgefallenen ▶ **Antikörpersuchtest**. Die Antikörperdifferenzierung dient der Ermittlung der serologischen Spezifität des Antikörpers.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** 1 ml Plasma oder Serum; Blutentnahme kann zu jedem Zeitpunkt erfolgen. Die Blutprobe sollte innerhalb von 30 min zentrifugiert und das Plasma/Serum von den Erythrozyten getrennt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Probenstabilität.** Probandenproben für Antikörperuntersuchungen können bei +4 °C bis zu mehreren Wochen aufbewahrt werden. Eingefrorene Serum/Plasmaproben sind bei unter -20 °C über Monate und Jahre hinweg haltbar.

**Funktion und Pathophysiologie.** Grundsätzlich ist das Prinzip der Antikörperdifferenzierung vergleichbar mit dem Antikörpersuchtest. Im Unterschied dazu werden pro Differenzierung acht oder mehr Testzellen eingesetzt (Testpanel kommerzieller Hersteller), die sich im Antigenmuster zweckmäßig ergänzen. Die zu untersuchende Probandenprobe (Serum/Plasma) reagiert mit den Erythrozyten eines Testpanels. Anschließend wird das erhaltene Reaktionsmuster mit den Herstellerangaben des Testzellpanels (Antigene auf den eingesetzten Erythrozyten) verglichen (▶ Tab. 1).

Eine Sonderform der Antikörperdifferenzierung liegt vor, wenn im Rahmen des Antikörpersuchtests zunächst ausschließlich die ▶ **autologe Kontrolle** (Eigenansatz) positiv ist. Die Antikörperdifferenzierung ist in diesem Fall die Anschlussuntersuchung nach vorheriger ▶ **Elution erythrozytärer Antikörper**.

Die Durchführung der Antikörperdifferenzierung kann mit verschiedenen Techniken und Methoden (▶ **Säulenagglutinationstest**, ▶ **Röhrchentest**, ▶ **Mikrotiterplattentest**) erfolgen. In der Regel wird der indirekte Antihumanglobulintest (▶ **Coombs-Test**) eingesetzt. Fakultativ hat der Enzymtest große Bedeutung. Die Ergebnisse der Agglutinationsstärken werden in der Regel semiquantitativ in folgender Graduierung abgestuft:

negativ	– oder 0
diskret positiv	(+) oder 0–1
schwach positiv	+ oder 1
deutlich positiv	++ oder 2
stark positiv	+++ oder 3
maximal positiv	++++ oder 4

In dem gezeigten Beispiel (▶ Tab. 1) ist ein irregulärer erythrozytärer Antikörper der Spezifität Anti-K (Anti-Kell) wahrscheinlich. Dieser Verdacht wird in der Regel mit einem weiteren Differenzierungspanel (andere Antigenkombination) verifiziert. Die Spezifikation eines Alloantikörpers wird durch die Bestimmung der korrespondierenden Antigene im jeweiligen Blutgruppensystem komplettiert (für das gewählte Beispiel: Kell-Antigen nicht nachweisbar).

**Interpretation.** Das Ergebnis der Antikörperdifferenzierung charakterisiert die Spezifität des nachgewiesenen irregulären erythrozytären Antikörpers. Bei Immunantikörpern, die zu hämolytischen Transfusionsreaktionen führen können, wird ein Notfallausweis mit Antikörpervermerk erstellt. Antikörper, die im Rahmen einer Schwangerschaft gebildet werden und Ursache eines ▶ **Morbus haemolyticus neonatorum** sein können, werden semiquantitativ in Titerstufen (▶ **Antikörpertiter**) unter Berücksichtigung der verwendeten Methode angegeben.

**Antikörperdifferenzierung. Tab. 1.** Panel mit der Antigenkombination einzelner, aufeinander abgestimmter Testerythrozyten

Zelle	C	c	D	E	e	Cw	K	k	Fy (a)	Fy (b)	Jk (a)	Jk (b)	Lu (a)	Kp (a)	M	N	S	s	P1	Le (a)	Le (b)	Ergebnis
1	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	-	0
2	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	0
3	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	++	+	-	+	0
4	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	0
5	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	0
6	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	0
7	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+	4
8	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	0
9	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	0
10	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	0
11	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	4

**Diagnostische Wertigkeit.** Der Nachweis eines irregulären erythrozytären Antikörpers führt zu einem immunhämatologischen Befund, der die transfusionsmedizinische Relevanz und ggf. Schwangerschaftsrisiken formuliert. Probanden mit Antikörpernachweis, die transfusionsmedizinisch berücksichtigt werden müssen, erhalten einen Notfallausweis mit entsprechendem Antikörpervermerk.

**Literatur.** Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik. 3. Aufl. Springer Berlin Heidelberg New York  
 Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin, 5. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart  
 Salama A, Mueller-Eckhardt C (1996) Nachweis von erythrozytären Antigenen und Antikörpern. In: Mueller-Eckhardt C (Hrsg) Transfusionsmedizin. 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 587–596

**Antikörperidentifizierung**

▶ Antikörperdifferenzierung

**Antikörpersuchtest**

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** Antikörperscreening Test; Suchzellen

**Englischer Begriff.** antibody screening test; antibody test

**Definition.** Der Antikörpersuchtest ist ein Screeningverfahren, das so gewählt ist, dass die häufigsten transfusionsmedizinisch relevanten Antikörper erkannt werden.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** 1 ml Plasma oder Serum; Blutentnahme kann zu jedem Zeitpunkt erfolgen. Die Blutprobe sollte innerhalb von 30 min zentrifugiert und das Plasma/Serum von den Erythrozyten getrennt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Probenstabilität.** Probandenproben für Antikörperuntersuchungen können bei +4 °C bis zu mehreren Wochen aufbewahrt werden. Eingefrorene Serum/Plasmaproben sind bei unter -20 °C über Monate und Jahre hinweg haltbar.

**Funktion und Pathophysiologie.** Eine empfindliche Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen Erythrozytenantigene ist der indirekte Antihumanglobulintest (▶ **Coombs-Test**). Weitere Testverfahren, die nach dem jeweiligen Stand des Wissens eine vergleichbare Sensitivität (▶ **Sensitivität, diagnostische**) und Spezifität (▶ **Spezifität, diagnostische**) aufweisen, können angewandt werden. Beim Antikörpersuchtest lässt man das zu untersuchende Probenmaterial (Serum/Plasma) des Probanden mit zwei oder drei Testzellen (Testerythrozyten), die in ihrer Antigenkombination aufeinander abgestimmt sind, reagieren.

Reagiert im Antikörpersuchtest mindestens eine der eingesetzten Testzellen positiv, ist das Vorliegen eines irregulären erythrozytären Antikörpers wahrscheinlich (▶ **Tab. 1**).

Die ▶ **autologe Kontrolle** (Eigenansatz) ist fakultativer Bestandteil des Antikörpersuchtests. Ein positives Ergebnis der autologen Kontrolle muss im Rahmen einer ▶ **Antikörperdifferenzierung** weiter abgeklärt werden.

Die Ergebnisse der Agglutinationsstärken werden in der Regel semi-quantitativ in folgender Graduierung abgestuft:

negativ	– oder 0
diskret positiv	(+) oder 0–1
schwach positiv	+ oder 1
deutlich positiv	++ oder 2
stark positiv	+++ oder 3
maximal positiv	++++ oder 4

Beispiel eines positiven Antikörpersuchtests (▶ **Tab. 1**):

Die drei Testzellen sind mit den vorbestimmten Antigenen horizontal angeordnet. Das Ergebnis des Antikörpersuchtests von Zelle 1 und 2 ist negativ. Zelle 3 ist maximal positiv. Eine Angabe der Antikörperspezifität ist mit dem Suchtergebnis nicht ausreichend gesichert, allerdings sind Hinweise auf eine Spezifität, insbesondere wenn die Probandenantigene (z. B. Rh-Merkmale) bekannt sind und in der Betrachtung mit berücksichtigt werden können, möglich.

In diesem Beispiel lässt sich ein Verdacht auf einen irregulären erythrozytären Antikörper der Spezifität Anti-K und/oder Anti-Kp(a) ableiten.

Die serologische Spezifität wird anschließend mittels der Antikörperdifferenzierung abgeklärt.

**Indikation.** Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung, ▶ **Blutgruppenbestimmung**, serologische Verträglichkeitsprobe (▶ **Kreuzreaktivität**)  
 Der Antikörpersuchtest ist Bestandteil der Blutgruppenbestimmung. Er wird anlässlich jeder serologischen Verträglichkeitsprobe wiederholt, sofern die Entnahme der Blutprobe, aus welcher der letzte Antikörpersuchtest durchgeführt wurde, länger als 3 Tage zurückliegt (Tag der Blutentnahme plus 3 Tage). Dieser Zeitraum kann bei der medizinisch indizierten, insbesondere präoperativen Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten auf 7 Tage ausgedehnt werden. Die Entscheidung für eine Verlängerung der Bereitstellung trifft der transfundierende Arzt nach Rücksprache mit dem zuständigen immunhämatologischen Laboratorium. Es muss sichergestellt werden, dass zwischenzeitlich keine Transfusionen durchgeführt worden sind und innerhalb von 3 Monaten vor dem Antikörpersuchtest keine Transfusionen zellulärer Bestandteile stattgefunden haben und bei einer Empfängerin innerhalb von 3 Monaten keine Schwangerschaft bekannt war. Die Verantwortung hierfür trägt der transfundierende Arzt, der auch für die Rücksprache mit dem zuständigen immunhämatologischen Laboratorium und die Dokumentation in der Krankenakte zuständig ist.

An die verwendeten Testzellen im Antikörpersuchtest sind weitere Bedingungen geknüpft. Die Testzellen sollen folgende Merkmale aufweisen:

C, Cw, c, D, E, e, K, k, Fy(a), Fy(b), Jk(a), Jk(b), S, s, M, N, P1, Le(a), Le(b).

Darüber hinaus wird empfohlen, dass folgende Merkmale in hoher Antigendichte (homozygote Erbanlage für das Allel) auf den Testzellen vorhanden sind:

D, c, Fy(a), Fy(b), JK(a), Jk(b), S, s.

**Antikörpersuchtest. Tab. 1.** Suchtestpanel mit der Antigenkombination einzelner, aufeinander abgestimmter Testerythrozyten

Zelle	C	c	D	E	e	Cw	K	k	Fy (a)	Fy (b)	Jk (a)	Jk (b)	Lu(a)	Kp(a)	M	N	S	s	P1	Le(a)	Le(b)	Ergebnis
1	+	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	0
2	-	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	0
3	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	4

**Interpretation.** Ein positiver Antikörpersuchtest führt in der Regel zu einer Antikörperdifferenzierung mit dem Ziel, den Antikörper oder die Antikörper zu spezifizieren.

**Literatur.** Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik. 3. Aufl. Springer Berlin Heidelberg New York  
Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin, 5. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart  
Salama A, Mueller-Eckhardt C (1996) Nachweis von erythrozytären Antigenen und Antikörpern. In: Mueller-Eckhardt C (Hrsg) Transfusionsmedizin. 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 587–596

## Antikörpertiter

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Englischer Begriff.** Antibody titration

**Definition.** Die Bestimmung des Antikörpertiters ist eine Technik in der immunhämatologischen Diagnostik, bei der ein nachgewiesener spezifischer Antikörper (► **Antikörperdifferenzierung**) mittels einer geometrischen Verdünnungsreihe in Titerstufen ausgedrückt wird.

**i** Das Ergebnis des Antikörpertiters ist die Endstufe der geometrischen Verdünnungsreihe, bei der gerade noch ein positives Agglutinationsergebnis nachweisbar ist. Das Ergebnis des Antikörpertiters wird als Verhältnis 1:x unter Angabe der verwendeten Methode mitgeteilt, wobei x die Endstufe der geometrischen Verdünnung ist. Die Angabe des Antikörpertiters transfusionsrelevanter ► **Alloantikörper** wird in den Richtlinien der Bundesärztekammer gefordert und ist hilfreich in folgenden Situationen:

- Beurteilung der Bildungsprognose des Alloantikörpers bei Erstexposition mit einem erythrozytären Fremdantigen nach Transfusion.
- Abschätzung eines Transfusionsrisikos nach Reexposition mit einem erythrozytären Fremdantigen und Boosterung eines Alloantikörpers.
- Im Rahmen einer Schwangerschaftsüberwachung zur Einschätzung des fetalen Risikos bei mütterlicher Alloantikörperbildung.
- Zur Einschätzung des Vorliegens eines ► **HTLA-Antikörpers**, der einen Titerverlauf zeigt, welcher nicht einer klassischen Verdünnungsreihe entspricht (HTLA-Antikörper sind nicht ‚verdünnungssecht‘, sondern zeigen über mehrere Titerstufen gleichmäßig schwache Reaktionen).

**Literatur.** Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik. 3. Aufl. Springer Berlin Heidelberg New York  
Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin, 5. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart  
American Association of Blood Banks (1999) Technical Manual 13<sup>th</sup> ed. S. Karger, Basel

## Anti-Ku(p70/p86)-Antikörper

► Autoantikörper gegen Ku

## Anti-Leber/Pankreas-Antigen

► Autoantikörper gegen SLA

## Anti-Mannan-Antikörper

► Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*

## Antimitochondriale Antikörper

► Autoantikörper gegen Mitochondrien

## Anti-Mitosen

► Autoantikörper gegen CENP-F

## Anti-MOG-Antikörper

► Autoantikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein

## Antimon

D. MEISSNER

**Synonym(e).** Sb

**Englischer Begriff.** antimony

**Definition.** Antimon (chemisches Symbol: Sb) ist ein Element der Stickstoffgruppe mit der Ordnungszahl 51 und der relativen Atommasse von 121,75. Es gehört zu den nicht essenziellen Spurenelementen.

**i** In der Medizin hat Antimon nur bei Vergiftungen und in der Arbeitsmedizin Bedeutung. 5-wertiges Antimon enthaltende Medikamente dienen zur Therapie bei Parasitenbefall, z. B. bei Leishmaniose. Referenzwerte für nicht exponierte Personen: Blut: < 3 µg/L, Urin: etwa 0,5 µg/L. MAK-Wert: 0,5 mg/m<sup>3</sup> (► **Arbeitsplatzkonzentration, maximale**). Grenzwert im Trinkwasser: 5 µg/L (EU-Richtlinie).

**Literatur.** Bence K (1994) Antimony. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H (eds) (1994) Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry. Marcel Dekker, New York Basel Hong Kong, S 227–236

## Anti-Müller-Hormon

J. JACOBETT

**Synonym(e).** AMH; MIS

**Englischer Begriff.** anti-Mullerian hormone (substance, factor); Mullerian inhibiting (inhibitory) substance (hormone, factor); Mullerian regression factor

**Definition.** Sekretionsprodukt der Granulosazellen der primären, sekundären und frühen antralen Follikel im weiblichen Organismus

**Struktur.** Proteohormon bzw. ein Glykoprotein bestehend aus 560 Aminosäuren

**Molmasse.** ~140 kDa

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** AMH gehört mit dem ► **Inhibin** in die Familie der ► **Transforming growth factors** (TGF) und dort in die Untergruppe der TGF-β. Die Elimination erfolgt über die Leber und die Nieren.

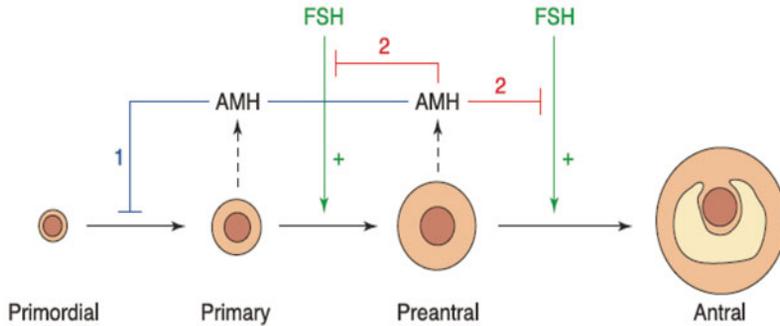
**Funktion und Pathophysiologie. Frauen**

Im Verhältnis zum direkt präovulatorischen Follikel enthält der frühe antrale Follikel noch etwa das 700-Fache der AMH-Konzentration. AMH hemmt die Follikelrekrutierung und die Follikelselektion, es führt zu einer geringeren Aromataseaktivität und einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber Follikelstimulierendem Hormon (► **Follikelstimulierendes Hormon**, FSH). Es ist somit ein wichtiger Regulator des Follikelverbrauches im Leben. Wenn durch Rezeptoranomalien das AMH nicht richtig wirken kann, kommt es zu einem akzelerierten Follikelverlust. Insofern können Veränderungen im AMH-Rezeptor auch Ursache einer prämenstruellen Ovarialinsuffizienz sein (► **Abb. 1**). AMH korreliert negativ mit dem Fortschreiten des Follikelverlusts und mit dem Alter einer Frau: je höher AMH, desto höher die Follikelzahl. Es ist der beste verfügbare Parameter für die Beurteilung der Zahl antraler Follikel.

AMH zeigt kaum relevante Zyklusschwankungen. Man muss mit einem diskreten direkt postovulatorischen Abfall rechnen, der wahrscheinlich die Beurteilbarkeit des Parameters nicht relevant einschränkt. Dennoch ist die Bestimmung in der Follikelphase zur optimalen Einschätzung das AMH empfohlen.

AMH wird in seiner Aussagekraft nicht beeinträchtigt durch:

- Einnahme oraler Kontrazeptiva
- NuvaRing® oder
- Schwangerschaft.



**Anti-Müller-Hormon. Abb. 1.** AMH-Wirkung im postnatalen Ovar: AMH, durch die präantralen und kleinen antralen Primordialfollikel gebildet, hat zwei Wirkungen: Hemmung der Rekrutierung von Follikeln aus dem Primordialfollikelpool (1) und der Empfindlichkeit gegenüber FSH sowie Blockade des Wachstums der präantralen und kleinen antralen Follikel (2). Somit wird der Follikelpool geschont und der Follikelverbrauch geregelt [nach Durlinger (2002)]

Bei einer ovariellen Stimulation kommt es kurzfristig (1–2 Tage) nicht zu Veränderungen, danach allerdings zu einem Abfall der AMH-Konzentration.

Eine der wichtigsten diagnostischen Felder des AMH ist die Beurteilung der ovariellen Reserve und damit der Fertilität einer Frau. Für AMH lässt sich in verschiedenen Studien belegen eine gute:

- Korrelation mit der gewonnenen Eizellzahl im IVF-Versuch,
- Korrelation mit dem Eintreten einer Schwangerschaft im IVF-Versuch,
- Korrelation mit dem Eintreten einer Lebendgeburt im IVF-Versuch.

AMH fällt unter einer Chemotherapie relativ rasch durch die Zerstörung aktiver Follikel ab. Auch langfristig lässt sich z. B. bei Kindern nach einer Chemotherapie noch ein niedrigerer AMH-Spiegel zeigen im Vergleich zu Kontrollen. Diese Beobachtung bestätigt ältere Studien, nach denen man auch bei einem regelmäßigen Zyklus nach stattgehabter Chemotherapie von einer eingeschränkten ovariellen Reserve ausgehen muss, die sich durch den AMH-Spiegel gut beurteilen lässt.

Darüber hinaus kann AMH hilfreich sein bei der:

- Beurteilung von Geschlechts-Differenzierungs-Störungen (ein hoher AMH-Spiegel weist v. a. im Neugeborenenalter auf das Vorliegen von Hodengewebe hin)
- Verlaufsbeobachtung von Granulosazelltumoren; hierzu gibt es allerdings nur wenige Daten.

### Männer

Im männlichen Organismus wird das AMH in den Sertoli-Zellen des embryonalen Hodens gebildet und bewirkt die Rückbildung der Müller-Gänge bis zur 8. Woche der Embryogenese, sodass diese nur noch als sog. Hodenanhängsel (Appendix testis) zwischen Nebenhodenanlage und Hoden erhalten bleiben.

AMH wird schon sehr früh in der Differenzierungsphase der Hoden nachgewiesen. Das Konzentrationsmaximum wird während der Rückbildung der Müller-Gänge gemessen. Mit Beginn der Pubertät reduziert sich die Menge des produzierten AMH stark, da nun das vermehrt gebildete Testosteron die Genexpression des Anti-Müller-Hormons aus dem Chromosom 19 hemmt. Die Bedeutung der Serum-AMH-Konzentrationen ist bei Männern noch unklar.

Zwischen fertilen und subfertilen Männern wurden keine signifikanten Unterschiede in der AMH-Konzentration gefunden. Bei Männern mit Maldescensus testis korrelierte AMH negativ mit FSH und positiv mit dem Hodenvolumen und der Spermienkonzentration.

Die physiologische Wirkung des Serum-AMH beim Mann spiegelt sich wie folgt wider:

- direkte Proportionalität zwischen Testosteronkonzentrationen im Serum und Serum-AMH-Werten
- direkte Proportionalität zwischen Hodenvolumen und AMH-Serumkonzentrationen
- indirekte Proportionalität zwischen BMI und AMH-Serumkonzentration

- indirekte Proportionalität zwischen FSH-Serumkonzentration und AMH-Serumkonzentration

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** 1 mL Serum

**Probenstabilität.** Serum – Postversand möglich

**Präanalytik.** Keine besonderen Maßnahmen erforderlich.

**Analytik.** ▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay (Hämolyse und Ikterus können stören)

**Konventionelle Einheit.** ng/mL oder µg/L

**Internationale Einheit.** pmol/L

**Umrechnungsfaktor.** pmol/L = ng/mL × 7,143

**Referenzbereich — Frauen.** 1,0–8,0 ng/mL

Endokrinologisch unauffällige fertile Frauen 2,1 ng/mL (Median) Frauen bis zum 35. Lebensjahr eher höhere Werte, danach niedriger. Werte < 1 ng/mL deuten auf eine deutlich niedrigere Follikel- bzw. Eizellzahl im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung und eine niedrigere Chance für eine Schwangerschaft hin Infertilität (z. B. bei prämaturner Ovarialinsuffizienz) < 0,025 ng/mL Diagnostischer Marker für PCO-Syndrom: > 5 ng/mL, teilweise > 15 ng/mL

**Referenzbereich — Männer.** Nicht definiert

**Referenzbereich — Kinder.** Nicht definiert. Jungen haben postnatal hohe AMH-Spiegel

### Indikation.

#### Frauen

- Screeningtest bei Frauen > 30 Jahre mit Kinderwunsch
- Beurteilung der ovariellen Reserve
- Prognosefaktor für Indikation zur IVF-Therapie
- Abschätzung der ovariellen Antwort bei Stimulation mit Gonadotropinen, Anpassung der hormonellen Stimulation
- Perimenopause
- Prämaturne Ovarialinsuffizienz (POF)
- Verlaufsbeobachtung eines Granulosazelltumors
- Beurteilung der Ovariotoxizität einer Chemotherapie oder Radiatio
- Beurteilung des Risikos eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS)

#### Männer

- Männliche Infertilität (AMH im Seminalplasma)
- Beurteilung der Hodenfunktion

#### Kinder

- Anorchie (AMH stark erniedrigt oder fehlend)
- Pubertas præcox vera (starker AMH-Abfall)
- Kryptorchismus (Nachweis von Hoden)

- Einsetzen der Pubertät
- Geschlechtsdifferenzierung bei Neugeborenen

**Interpretation.** S. a. Funktion und Pathophysiologie. Zum Referenzbereich von AMH bei Frauen gibt es nur wenige verlässliche Daten. Endokrinologisch unauffällige Patientinnen sollen im Median ein AMH von 2,1 ng/mL haben, bis zum Alter von 35 Jahren ist das AMH eher > 2 ng/mL, später niedriger. PCO-Syndrom Patientinnen haben deutlich höhere Konzentrationen (> 5 ng/mL, teilweise > 15 ng/mL), was auch als diagnostischer Marker verwendet werden kann. Ein AMH < 1 ng/mL deutet auf eine deutlich niedrigere Follikelzahl bzw. Eizellzahl im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung und eine niedrigere Chance auf eine Schwangerschaft hin. Das AMH am Anfang einer ovariellen Stimulation bei IVF-Zyklen korreliert positiv mit der zu erwartenden Anzahl von befruchtungsfähigen Eizellen.

**Diagnostische Wertigkeit.** AMH korreliert bei der Frau unmittelbar mit der Zahl entwicklungsfähiger Antralfollikel und reflektiert die ovarielle Reserve. Die Aussagekraft der AMH-Konzentration ist bei der Frau der Bestimmung von FSH und/oder Inhibin B und ▶ **Estradiol** deutlich überlegen.

Der AMH-Wert ist unbeeinflusst von der Zahl großer Follikel und der damit einhergehenden Östrogenaktivität. Auch unter einer Suppression der Ovarfunktion (Ovulationshemmer, GnRH-Agonist) ist durch die Bestimmung von AMH eine Aussage über die ovarielle Follikelreserve möglich.

Der extrem hohe Prädiktionwert des Parameters Serum-AMH für die Fertilität der Frau scheint sich für die Fertilität des Mannes nicht zu bestätigen, möglicherweise ist die Bestimmung der AMH-Konzentration im Seminalplasma aussagekräftiger.

**Literatur.** Durlinger AL, Visser JA, Themmen AP (2002) Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction* 124(5):601–609 (Review).

Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E (2008) Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod* 23(6):1359–1365

Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC (2008) Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 19(9):340–347

### Anti-Mup44-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Mup44

### Anti-nDNS-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA

### Antineuritische Vitamin

- ▶ Vitamin B1

### Antineuronale Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

### Antineuronale nukleäre Antikörper Typ 1

- ▶ Autoantikörper gegen Hu

### Antineuronale nukleäre Antikörper Typ 2

- ▶ Autoantikörper gegen Ri

### Antineuronale nukleäre Antikörper Typ 3

- ▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

### Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma

### Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ NMDA

### Anti-NNR-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Nebennierenrinde

### Antinukleäre Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Zellkerne

### Antinukleäre Faktoren

- ▶ Autoantikörper gegen Zellkerne

### Antinukleoläre Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Nukleoli

### Anti-Nukleosomen-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Nukleosomen

### Antionkogen

- ▶ Tumor-Suppressorgen

### Antionkoneuronale Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

### Antioxidative Kapazität

A.C. SEWELL

**Synonym(e).** TEAC; Trolox-Äquivalent

**Englischer Begriff.** trolox equivalent; antioxidative capacity

**Definition.** Parameter der antioxidativen Kapazität

ⓘ Mit Hilfe des Trolox-Äquivalents kann die antioxidative Kapazität einer Probe unterschiedlicher Herkunft (z. B. Blutplasma, Lebensmittel etc.) angegeben werden. Bei der Bestimmung dient das ▶ **Vitamin-E-Derivat Trolox** als Referenz. Der TEAC-Wert wird häufig zum Vergleich bei polyphenolhaltigen Proben (z. B. Wein, Säfte) herangezogen.

**Literatur.** Miller NJ, Rice-Evans C et al (1993) A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature infants. *Clin Sci* 84:407–412

### Anti-p330

- ▶ Autoantikörper gegen CENP-F

### Anti-PCNA

- ▶ Autoantikörper gegen PCNA

### Antiperniziosafaktor

- ▶ Vitamin B12

### Antiphospholipid-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Phospholipide

### $\alpha_2$ -Antiplasmin

P. KIEFER, T. STIEF

**Synonym(e).** Plasmininhibitor; PI;  $\alpha_2$ AP

**Englischer Begriff.** antiplasmin; serpin F2 serpin peptidase inhibitor

**Definition.**  $\alpha_2$ -Antiplasmin ist der wichtigste physiologische Inhibitor von ▶ **Plasmin** und damit der Fibrinolyse. In der Zirkulation bindet  $\alpha_2$ AP schlagartig freies Plasmin in einen inaktiven Komplex. Ein schwerer  $\alpha_2$ AP-Mangel (homozygoter Gendefekt) geht mit einer schweren Blutungsneigung einher, vergleichbar mit einer Hämophilie A oder B. Patienten, die heterozygot für ein defektes  $\alpha_2$ AP-Gen sind, zeigen ein milde Form der Blutungsneigung.

ⓘ  $\alpha_2$ AP gehört zur Familie der ▶ **Serin-▶Proteaseninhibitoren** (Serpine).  $\alpha_2$ AP unterscheidet sich durch zusätzliche N- und C-terminale Sequenzen von anderen Serpinen. Der N-Terminus dient als Substrat für den aktivierten ▶ **Gerinnungsfaktor XIIIa**, der  $\alpha_2$ AP mit dem entstehenden ▶ **Fibringerinnsel** vernetzt. Der C-Terminus ist nötig für die Interaktion mit Plasmin. Die Fibrinolyse kommt durch Spuren von Pro-Urokinase im Blut oder von Tissue-Plasminogenaktivator (tPA), der von Endothelzellen freigesetzt wird, in Gang. Fibrin gebundenes ▶ **Plasminogen** wird von der Serinprotease tPA zu Plasmin aktiviert. Mit tPA und Plasmin(ogen) auf der einen und PAI-1 und  $\alpha_2$ AP auf der anderen Seite, bietet Fibrin die funktionelle Oberfläche für die Komplexbildung und Aktivierung von profibrinolytischen Enzymen und die Bindung von antifibrinolytischen Serpinen. Wie die Balance reguliert wird, ist unbekannt. Das  $\alpha_2$ AP-kodierende Gen ist auf Chromosom 17p13.3 lokalisiert und kodiert für ein 70 kDa großes Protein, das in den Hepatozyten der Leber synthetisiert wird.  $\alpha_2$ AP findet sich in einer Konzentration von annähernd 70 µg/mL (1 µM) im Plasma. Zum Vergleich, Plasminogen hat eine Plasmakonzentration von annähernd 2 µM. Die Assoziationsrate von  $\alpha_2$ AP mit Plasmin ist sehr hoch; vergleichbar der Bindung von ▶ **Antithrombin** – in Gegenwart von Heparin – an ▶ **Thrombin**. Die Bindung von Antiplasmin an Plasmin führt über einen reversiblen Zwischenschritt zu einem irreversiblen Enzym-Serpin-Komplex (PAP).

Obwohl  $\alpha_2$ AP der wichtigste Inhibitor der Fibrinolyse ist, gibt es keine harte Evidenz dafür, dass Veränderungen der  $\alpha_2$ AP-Konzentration eine Bedeutung für thrombotische Erkrankungen haben. Allgemein akzeptiert ist jedoch, dass die Vollständigkeit, mit dem ein Gerinnsel nach abgelaufener Thrombose aufgelöst wird, einen wesentlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der Thrombose nimmt. Der homozygote Mangel an  $\alpha_2$ AP ist mit einer schweren Blutungsneigung assoziiert. Mindestens fünf Varianten des hederitären  $\alpha_2$ AP-Mangels sind auf molekularer Ebene aufgeklärt. Ein erworbener Mangel kann Folge von Lebererkrankungen oder einer akuten Promyelozytenleukämie sein, oder auch im Rahmen von größeren operativen Eingriffen (insbesondere an Organen mit hohem Plasminogenaktivatorgehalt), einer Verbrauchskoagulopathie und im Verlauf einer Lysetherapie auftreten.

Zur Erfassung der Antiplasminaktivität von  $\alpha_2$ AP stehen chromogene Tests zur Verfügung, die es auch erlauben,  $\alpha_2$ AP-Aktivität ohne Beeinträchtigung von  $\alpha_2$ -Makroglobulin zu messen. Freies PAP kann durch ▶ **Enzyme-linked Immunosorbentassay** bestimmt werden.

**Literatur.** Coughlin PB (2005) Antiplasmin. The forgotten serpin. FEBS Journal 272:4852–4857

## Anti-PLA<sub>2</sub>-Rezeptor-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren

## Anti-PM-1

▶ Autoantikörper gegen PM-Scl

## Anti-PML-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen PML

## Anti-PM-Scl-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen PM-Scl

## Anti-PR3-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Proteinase 3

## Anti-Proteinasen

▶ Proteaseinhibitoren

## Anti-Prothrombinase

▶ Lupus-Antikoagulan

## Antipyrin-clearance-Test

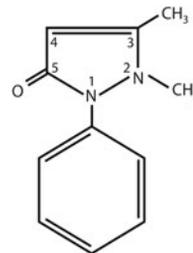
A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Englischer Begriff.** antipyrine clearance test

**Definition.** Quantitativer Leberfunktionstest, der die funktionelle Leberzellmasse anhand der ▶ **Clearance** des oral verabreichten Antipyrins erfasst.

**Durchführung.** Nach oraler Verabreichung von 15 mg Antipyrin/kg KG erfolgen innerhalb von 10 h serielle Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmahalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) und Berechnung der Clearance unter Berücksichtigung des Verteilungsvolumens.

**Funktion und Pathophysiologie.** Antipyrin (Phenazon) ist ein Substrat der Cytochrom P450-Oxygenasen und damit der P450-abhängigen Xenobiotika-Metabolisierung. Die Substanz wird hydroxyliert in Position 4 und an der 3-Methylgruppe und Stickstoff wird demethyliert (▶ **Abb. 1**). Die Elimination erfolgt ausschließlich in der Leber nach schneller und vollständiger intestinaler Resorption. Eine Plasmaproteinbindung liegt nicht vor. Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt etwa 10 h, bei Leberkranken kann sie bis auf 30 h verlängert sein.



**Antipyrin-clearance-Test.** **Abb. 1.** Strukturformel Antipyrin

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma

**Präanalytik.** Patient sollte 12 h nüchtern sein.

**Analytik.** spektralphotometrisch (▶ **Spektralphotometrie**)

**Referenzbereich — Erwachsene.** Abhängig von Testdurchführung, altersabhängig

**Referenzbereich — Kinder.** s. Erwachsene

**Indikation.** Verlaufskontrolle chronischer Lebererkrankungen

**Interpretation.** Clearance ist vermindert mit zunehmendem Alter und nach chronischem Gebrauch von Alkohol, Koffein und Nikotin. Da der Antipyrinstoffwechsel multiple, substratüberlappende Cytochrom P450-abhängige Oxygenasen einschließt, kann es zu erheblichen interindividuellen Schwankungen der Sensitivität dieses Funktionstestes kommen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Generell besteht eine enge Korrelation zwischen der Verminderung der Antipyrin-clearance und dem histologischen Schweregrad der Lebererkrankung. Verminderungen sind nur relativ gering ausgeprägt bei akuten (viralen) Hepatitiden und bei obstruktiver Cholestase.

**Literatur.** Everson GT, Shiffman ML, Hoefs JC et al (2012) Quantitative liver function tests improve the prediction of clinical outcomes in chronic hepatitis C: Results from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology* 55:1019–1029  
 Grieco A, Castellano R, Matera A (1998) Antipyrine clearance in chronic and neoplastic liver diseases: a study of 518 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 13:460–466

## Antirachitisches Vitamin

▶ Vitamin D

## Anti-β-Rezeptoren-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen herzspezifische Antigene

## Anti-Ro(60)-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Antiribosomale Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Ribosomen

## Anti-Sa-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Sa

## Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper

▶ Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*

## Antisense

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** antisense

**Definition.** Einsträngiges, meist kurzketziges mRNA- oder DNA-Molekül, welches zu einem Nukleinsäureabschnitt komplementär ist

**i** Mittels Einsatz von Antisense-▶ **Nukleinsäuren** kann die Expression von ▶ **Genen** gezielt unterbunden werden. In gewissen Fällen soll die Wirkung auch durch direkte Bindung an die Gene unter Ausbildung dreisträngiger DNA (DNA-Tripel-Helix) zurückzuführen sein. Um ein Antisense resistenter gegen Abbau durch Nukleasen zu machen, kann sein Grundgerüst chemisch (z. B. Ersatz der veresterten Phosphorsäure durch Methylphosphorsäure oder Thiophosphorsäure) modifiziert werden. Neben der funktionellen Erforschung bestimmter Gene in der ▶ **Molekularbiologie** sind die Bekämpfung von Virusinfektionen oder der Einsatz als Krebstherapeutika denkbare Anwendungen.

**Literatur.** Bachellerie JP, Michot B, Nicoloso M et al (1995) Antisense snoRNAs: A Family of Nucleolar RNAs with Long Complementarities to rRNA. *Trends Biochem Sci* 20:261–264

## Antisepsis

A.M. GRESSNER

**Synonym(e).** (Maßnahmen zur) Keimarmut

**Englischer Begriff.** antisepsis

**Definition.** Dachbegriff für alle Maßnahmen, die auf eine weitgehende Elimination oder Verminderung infektiöser Keime (hier im Laborbereich) und somit auf eine Reduktion des Infektionsrisikos (für das Laborpersonal) gerichtet sind.

**i** Alle Arbeitsbereiche eines medizinisch-diagnostischen Labors sind potenziellen oder realen Gefährdungen durch die mit dem Untersuchungsgut (▶ **Untersuchungsgut, biologisches**) eingeschleusten (hoch)pathogenen Keime ausgesetzt. Da im überwiegenden Laborbereich keine Keimfreiheit (Asepsis), sondern lediglich Keimarmut erreichbar ist, sind alle Maßnahmen der Antisepsis wie Reinigung und Desinfektion von Geräten, Oberflächen, Materialien und Gegen-

ständen von elementarer Bedeutung sowohl für das hier arbeitende Personal (Personenschutz) als auch für die Unversehrtheit des Anteils keimfreien menschlichen Untersuchungsgutes (Objektschutz). Das breite Spektrum erforderlicher Maßnahmen ist in definierten Arbeitsschutzrichtlinien für medizinische Labore, Sicherheitsvorschriften sowie in fachspezifischen Hygiene- und umweltmedizinischen Richtlinien festgelegt (s. dort). Die durchzuführenden Sicherheitsmaßnahmen (▶ **Arbeitsschutz**) sind in standardisierten Arbeitsvorschriften (SOP; ▶ **Standardarbeitsanweisung**) niedergelegt.

## Anti-Sjögren-Syndrom-Antigen A

▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Anti-Sjögren-Syndrom-Antigen B

▶ Autoantikörper gegen SS-B

## Anti-SLA/LP-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen SLA

## Anti-Sm-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen SM

## Anti-smooth-muscle-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen glatte Muskeln

## Anti-SS-A-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Anti-SS-B-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen SS-B

## Anti-ssDNS-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Einzelstrang-DNA

## Anti-Synthetase-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

## Anti-TG-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Thyreoglobulin

## Antithetische Antigene

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Englischer Begriff.** antithetical antigens

**Definition.** Sich einander vertretende (griech. antithesis: Gegensatz) Antigene bei Polymorphismen eines Strukturgens

**i** Zwei oder mehr ▶ **Antigene** werden als antithetisch bezeichnet, wenn ein Individuum jeweils mindestens eins, aber höchstens zwei Antigene aus dieser Gruppe von Antigenen aufweisen kann. Ursächlich sind in der Regel Polymorphismen (▶ **Polymorphismus**) in den kodierenden Genen, die eine Variation der Aminosäurekette an einer Position des Proteins determinieren. Ein Beispiel ist das ▶ **Kell-Blutgruppensystem**, bei dem an der Position 281 der Aminosäurekette ein Trp-Rest im Kp(a)-Antigen bzw. ein Arg-Rest im Kp(b)-Antigen vorkommt.

## Antithrombin-3

P. KIEFER, T. STIEF

**Synonym(e).** AT-3; Antithrombin III

**Englischer Begriff.** antithrombin

**Definition.** Antithrombin-3 (AT-3) ist ein wichtiger Serinproteinasen-inhibitor (Serpin), der die Aktivität einiger Serinproteasen im Gerinnungssystem reguliert, im besonderen Gerinnungsfaktor IIa (FIIa) und ▶ Gerinnungsfaktor Xa (FXa).

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Das reife AT-3 hat eine Molmasse von 58 kDa und setzt sich aus 432 Aminosäureresten zusammen. 6 Cysteinreste bilden 3 intramolekulare Disulfidbrücken aus. Fehlt die N-Glykosylierung am Rest Asn135 entsteht eine Isoform (β-Antithrombin) mit erhöhter Affinität für Heparin. Die tertiäre Struktur des Antithrombins-3 wird bestimmt durch eine fünfsträngige Falblattstruktur und eine D-Helixstruktur, an die Heparin bindet. AT-3 hat eine ca. 30 %ige Homologie mit anderen Serpinen.

Die Leber ist der primäre Syntheseort von AT-3. Das Gen, das für AT-3 kodiert, ist auf dem langen Arm des Chromosoms 1 (q23-25) lokalisiert. Über die transkriptionelle Regulation ist wenig bekannt, AT-3 ist kein ▶ Akute-Phase-Protein und scheint nicht im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion hochreguliert zu werden. AT-3 liegt in einer Konzentration von 112-140 mg/L im Plasma vor. Die biologische Halbwertszeit beträgt 43 h, die AT-3-Thrombinkomplexe (TAT) werden innerhalb von 15 min aus der Zirkulation eliminiert.

**Funktion und Pathophysiologie.** Antithrombin-3 ist, wie andere Serpine, in der Lage einen kovalenten 1:1-Komplex mit Serinproteasen (FXa, Thrombin) zu bilden (▶ Abb. 1). Die reaktive Seite ähnelt den Substraten für Thrombin oder FXa. Bindung von AT-3 an FXa wird bis zu 1000-fach beschleunigt durch die Bindung von Heparin an die D-Helixstruktur. Sobald die Protease die gebundene reaktive Seite von AT-3 spaltet, wird sie kovalent an den Inhibitor gebunden und es entsteht ein inaktiver AT-3-Protease-Komplex; ein Vorgang, der als „suicide substrate inhibition“ bezeichnet wird. Pentasaccharide sind die kleinsten Heparinspezies, die eine Konformationsänderung im AT-3 auslösen können und dadurch die Inhibition von FXa beschleunigen können. Die Inhibition von ▶ Thrombin erfordert die Bildung eines ternären Komplexes zwischen AT-3, Thrombin und Heparin. Nach der Bildung eines kovalenten Komplexes aus AT-3 und Protease kann Heparin aus der Bindung mit AT-3 und Thrombin wieder dissoziieren und erneut an ein AT-3 binden. Die Aktivierung von AT-3 erfolgt in vivo wahrscheinlich nach Bindung an Heparansulfatproteoglykane auf der gefäßseitigen Oberfläche von Endothelien. Der angeborene AT-3-Mangel wird in der Regel autosomal dominant vererbt. Ein homozygoter AT-3-Mangel ist sehr selten und letal. Typ I des AT-3-Mangels ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der AT-3-Aktivität und der immunologisch gemessenen Konzentration. Bislang wurden mehr als 80 Punktmutationen, ca. 30 Änderungen des Leserasters und einige Deletionen bei diesem Typ nachgewiesen. Beim Typ IIa liegt ein Defekt in der Thrombinbindungsdomäne vor und beim Typ IIb

ein Defekt der Heparinbindungsseite. Typ-IIc-Mutationen betreffen die Falblattstruktur des Inhibitors und gehen mit einer Verminderung der Serumkonzentration einher und möglicherweise auch mit einer Modifikation der Interaktion des mutanten Proteins mit Thrombin. Die ▶ Prävalenz des angeborenen AT-3-Mangels beträgt für Patienten mit thromboembolischen Ereignissen um 4 % (1-6 %), während die Prävalenz für Blutspender mit 0,16 % angegeben wird. Der heterozygote AT-3-Mangel hat wahrscheinlich von allen bislang erhobenen, angeborenen Thrombophilien das höchste Thromboserisiko. Erworbene Mangelzustände finden sich angesichts reduzierter Synthese bei Lebererkrankungen, Mangelernährung, entzündlichen Darmerkrankungen und bei ausgedehnten Verbrennungen. Einen erhöhten Verbrauch oder Verlust findet sich bei der Verbrauchskoagulopathie, schweren Transfusionsreaktionen, Asparaginasetherapie, akuter Thrombose und beim nephrotischen Syndrom.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Citratplasma

**Präanalytik.** Asparaginasetherapie führt zu niedrigerer AT-3-Konzentration (thromboembolisches Risiko erhöht), Abfall unter Heparintherapie.

**Analytik.** Immunologische Antithrombinbestimmung kann mit Hilfe polyklonaler Antikörper durch Laurell-Elektrophorese, Radialimmuno-diffusionstechnik oder nephelometrisch erfolgen. Die VKs dieser Methodik liegen deutlich höher (bis 50 %) als bei amidolytischen Tests und erfassen auch Thrombin-Antithrombin-Komplexe.

Methode der Wahl der funktionellen Testung ist die Bestimmung der AT-3-Aktivität mit einem chromogenen Substrat. Bei diesen Assays wird Patientenplasma mit einem Überschuss an Thrombin oder FXa in Gegenwart von Heparin inkubiert und die Restaktivität der Protease durch die Spaltung von p-Nitroanillin vom Peptidsubstrat photometrisch quantifiziert. Der Interessassay VK liegt in der Regel unter 10 % (3-5 %). Die Verwendung von Rinderthrombin oder FXa schließt die Miterfassung der Heparin-Kofaktor-II-Aktivität aus, der Einsatz von FXa ermöglicht auch die Bestimmung vom AT-3 in Gegenwart von rHirudin.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Citratplasma: AT-3-Aktivität: 80-120 % (0,15-0,39 g/L), Vermindert in der Schwangerschaft und unter Therapie mit Ovulationshemmer.

**Referenzbereich — Kinder.** Bei Säuglingen physiologischerweise vermindert: Median 66 % (42-80 %).

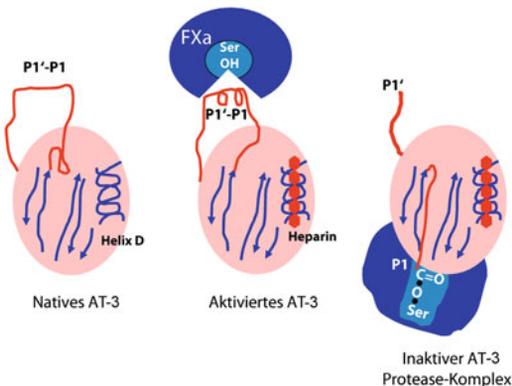
**Indikation.**

- Im Rahmen einer Thrombophilie-Diagnostik
- Nichtansprechen einer Heparin-Therapie
- Verdacht auf eine systemische Gerinnungsaktivierung.

**Interpretation.** Schon eine Aktivitätsminderung zwischen 40-70 % kann mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko einhergehen. Wenn prokoagulatorische Faktoren wie bei Leberfunktionsstörungen mitbetroffen sind, stellt sich in der Regel ein neues hämostaseologisches Gleichgewicht ein. Zur Beurteilung eines AT-3-Mangels sollte daher neben weiteren leberabhängigen Faktoren auch TAT als Aktivitätsparameter zur Beurteilung herangezogen werden, um einen erhöhten Verbrauch feststellen zu können.

**Diagnostische Wertigkeit.** AT-3 ist ein wesentlicher Faktor zur Beurteilung der antikoagulatorischen Seite der Hämostase.

**Literatur.** Bock SCC (2001) Antithrombin III and Heparin Cofactor II. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (eds) Hemostasis and Thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 321-333  
Kottke-Marchand K, Duncan A (2002) Antithrombin Deficiency. Arch Pathol Lab Med 126:1326-1336



**Antithrombin-3. Abb. 1.** Bildung eines 1:1-Komplexes aus Serpin und Protease, Aktivierung durch Bindung von Heparin an Arg-Reste in der D-Helix-Domäne, P1'-P1'-Spaltung und Bildung eines kovalenten Acyl-Enzym-Komplexes, Konformationsänderung in Serpin und Protease, Umklappen der aktiven Seite [mod. nach Kottke-Marchand (2002)]. AT Antithrombin; FXa Gerinnungsfaktor Xa; P1 = Arginin, P1' = Serin

**Antithrombin III**

▶ Antithrombin

**Antithrombozytäre Antikörper**

▶ Autoantikörper gegen Thrombozyten



**Anti-TPO**

▶ Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase

**Antitriplett**

▶ Anticodon

**$\alpha_1$ -Antitrypsin**

H. FIEDLER

**Synonym(e).**  $\alpha_1$ -AT;  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor;  $\alpha_1$ -PI

**Englischer Begriff.**  $\alpha_1$ -antitrypsin; alpha-1 proteinase inhibitor

**Definition.**  $\alpha_1$ -Antitrypsin ( $\alpha_1$ -AT) ist ein Serum-Glykoprotein, das zu den Serin- ▶ **Proteinaseinhibitoren** (Serpine) gehört und die Serum-Proteinase ▶ **Trypsin**, ▶ **Chymotrypsin**, Leukozyten- und Pankreas- ▶ **Elastase** hemmt.  $\alpha_1$ -AT bildet mehr als 80 % der Proteinaseinhibitorkonzentration des Blutplasmas. Die Synthese wird vom Pi-Gen auf Chromosom 14q32.1 kontrolliert. Bisher wurden mehr als 75 genetische Varianten elektrophoretisch und/oder molekulargenetisch charakterisiert.

**Struktur.**  $\alpha_1$ -AT besteht aus einer Polypeptidkette mit drei Oligosaccharidketten. Neben einer ausgeprägten Faltblattstruktur existiert eine reaktive Peptidschleife, die einerseits das Molekül in einer metastabilen ▶ **Konformation** hält und andererseits als hemmendes Pseudosubstrat für die Serinproteinase dient. Mutationen können die Faltblattstrukturen so verändern, dass die Einlagerung der reaktiven Peptidschleife in ein zweites  $\alpha_1$ -AT-Molekül zu Dimerisierung und weiterhin zu Polymerisierung von  $\alpha_1$ -AT im endoplasmatischen Retikulum führt. Es handelt sich um eine konformationelle Erkrankung, die endoplasmatischen Retikulumstress und Proteotoxizität zur Folge hat.

**Molmasse.** 51 kDa

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Synthese erfolgt ganz überwiegend in Hepatozyten, zusätzlich auch in Alveolarmakrophagen, ▶ **Monozyten** und ▶ **Granulozyten**. Die tägliche Bildungsrate von 34 mg/kg KG wird bei ▶ **Akute-Phase-Reaktionen** (bis 3-fach) und hohen Estrogenkonzentrationen (Ovulationshemmer, Schwangerschaft) gesteigert. Die Substitution von Glutaminsäure durch Lysin in Position 342 (Z-Allel mit hohem isoelektrischen Punkt und einer ▶ **Prävalenz** von etwa 4 %) führt bei Homozygoten (Prävalenz 0,03 %) zu einer Verminderung der  $\alpha_1$ -AT-Konzentration im Serum um 85–90 % gegenüber der nativen Variante PiMM. Durch die pathologische Polymerisation der Z-Variante im endoplasmatischen Retikulum wird einerseits die Sekretion von  $\alpha_1$ -AT weitgehend behindert und andererseits die Leberzelle durch den endoplasmatischen Retikulumstress und die Proteotoxizität geschädigt. Die Substitution von Glutaminsäure durch Valin in Position 264 liegt der S(slow)-Variante zugrunde und bewirkt in homozygoter Form eine Verminderung der Serumkonzentration um 40 %. Klinisch bedeutsam wird diese Mutation durch Kombination mit der Z-Variante. Nullmutanten mit komplettem Fehlen von  $\alpha_1$ -AT sind sehr selten. Pi Pittsburgh (Met 358 Arg) wirkt als ▶ **Antithrombin**.

Die Konzentrationen im Serum und in der interstitiellen Flüssigkeit sind annähernd gleich. Die Halbwertszeit liegt zwischen sechs und sieben Tagen. Desialisierung (z. B. durch Bakterienneuraminidase) erhöht die Abbaurate und dadurch die Gefahr einer stärkeren Ausbreitung der Entzündung. Bei Darmentzündungen wird  $\alpha_1$ -AT vermehrt in den Darm sezerniert. Auf Grund seiner Anti-Proteinasewirkung wird es nicht dequariert und kann im Stuhl bestimmt werden (▶  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor-Clearance, fäkale).

**Funktion und Pathophysiologie.**  $\alpha_1$ -AT wirkt vorwiegend auf epithelialen und serösen Oberflächen. Die von aktivierten Granulozyten freigesetzte Peroxidase und die reaktiven Sauerstoffspezies hemmen  $\alpha_1$ -AT, wodurch der Entzündungsherd proteolytisch verflüssigt wird. Am Rand des Herdes bleibt aber  $\alpha_1$ -AT aktiv, hemmt Elastase und

andere Proteinase und unterbindet eine ungezügeltere Gewebsschädigung.

Bei  $\alpha_1$ -AT-Mangel unter 35 % des Mittelwertes vom häufigsten Typ PiMM findet man Hinweise auf ein beginnendes Risiko von Lungenemphysem und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung, die oft schon im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt manifest werden. Bei Rauchern sind Symptomatik und Mortalität verfrüht und erhöht, da Zigarettenrauch die ▶ **Makrophagen** stimuliert und die Inaktivierung von  $\alpha_1$ -AT durch reaktive Sauerstoffspezies unter Bildung von Methioninsulfoxid verstärkt wird. Diese Zusammenhänge wurden bereits im Jahr 1963 als Laurell-Eriksson-Syndrom beschrieben.

Etwa 35 % aller Lebererkrankungen (Icterus prolongatus, Hepatitis) in der Neonatalperiode sind durch einen  $\alpha_1$ -AT-Mangel bedingt. Ungefähr 20 % der Patienten mit hereditärem  $\alpha_1$ -AT-Mangel entwickeln nach dem 50. Lebensjahr eine Leberzirrhose und etwa ein Drittel davon ein Leberzellkarzinom.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum oder Heparinplasma für Konzentrationsmessungen, EDTA-Blut für PCR-Analytik, 24- oder 72-h-Sammelstuhl für  $\alpha_1$ -AT-Clearance bei exsudativer Enteropathie.

Stabilität im Serum bei 4–6 °C fünf Monate. Stuhl beim Sammeln bei 4 °C aufbewahren, danach sofort bestimmen.

**Analytik.**

**Konzentrationsbestimmung**

▶ **Immunelektrophoretik**, ▶ **Immunturbidimetrie**, ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, ▶ **Immudiffusion, radiale**.

**Phänotypisierung**

Isoelektrofokussierung in Polyacrylamidgel mit einem pH-Gradienten von 4,2–4,9.

**Genotypisierung**

▶ **Polymerase-Kettenreaktion**

**Umrechnungsfaktor.** g/L × 19,6 = μmol/L

**Referenzbereich — Erwachsene.**

**Referenzbereiche im Serum (nach CRM 470 Standard)**  
0,90–1,8 g/L: (18–35 μmol/L)

**Referenzbereiche im Stuhl (methodenabhängig)**

Konzentration:  
< 0,4 mg/g Stuhl  
Clearance:  
< 24 ml/d bei Stuhlgewicht < 300 g/d  
< 56 ml/d bei Stuhlgewicht > 300 g/d

**Referenzbereich — Kinder.**

< 1 Monat: 1,24–3,48 g/L  
1–6 Monate: 1,11–2,97 g/L  
7 Monate–2 Jahre: 0,95–2,51 g/L  
> 2 Jahre: 1,10–2,80 g/L

**Indikation.**

- Icterus prolongatus bei Neugeborenen
- Hepatitis im Säuglings- und Kleinkindesalter
- Hepatitis oder Leberzirrhose unklarer Genese des Erwachsenen
- Lungenemphysem und chronische obstruktive Lungenerkrankung im frühen Erwachsenenalter
- Nekrotisierende Panniculitis, besonders an Stamm und oberen Extremitäten
- Erniedrigte  $\alpha_1$ -Fraktion in der ▶ **Serumelektrophorese** (V. a.  $\alpha_1$ -AT-Mangel).
- Enterale Proteinverluste, entzündliche Darmerkrankungen.

**Interpretation.** Erhöhungen der  $\alpha_1$ -AT-Konzentration sind ohne klinische Bedeutung, da zur Erkennung der Akute-Phase-Reaktion oder eines Tumorgeschehens besser geeignete Parameter zur Verfügung stehen (CRP, Tumormarker). Falsch-hohe Werte durch Überlagerung einer Akute-Phase-Reaktion lassen sich durch Mitbestimmung von CRP (▶ **C-reaktives Protein**) und/oder ▶ **Tumormarker** ausschließen. Niedrige Konzentrationen können auch bei erhöhtem Katabolismus, nephrotischem Syndrom, Verbrennungen und akuter Pankre-

atitis auftreten. Deshalb ist die Phänotypisierung zur Aufdeckung von genetischen Varianten wie PiZZ, PiMZ, PiSZ oder PiSS wichtig.

**Diagnostische Wertigkeit.** Unerwartet frühzeitiges Auftreten eines Lungenemphysems und/oder einer chronisch-aktiven Hepatitis bzw. Leberzirrhose sollten immer an einen  $\alpha_1$ -AT-Mangel denken lassen, besonders wenn die  $\alpha_1$ -Globulinfraktion  $< 1,5\%$  vermindert ist. In der Leberbiopsie kann das akkumulierte mutierte  $\alpha_1$ -AT immunzytochemisch nachgewiesen werden. Wenn durch Phäno- und Genotypisierung der  $\alpha_1$ -AT-Mangel als Z-, S- oder Nullvariante bestätigt wurde, verbleibt bei symptomatischen Emphysempatienten nur die Substitution von hochgereinigtem PiMM (60 mg/kg KG wöchentlich). Die Serumkonzentration von PiMM kann damit auf 0,3 g/L angehoben werden.

**Literatur.** Carrell RW, Lomas DA (2002) Alpha1-antitrypsin deficiency – a model for conformational diseases. *N Engl J Med* 346:45–53  
Lammert F, Gressner A, Ritter K, Matern S (2005) Leber und Gallenblase/-wege. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) Das Laborbuch für Klinik und Praxis. Elsevier Urban & Fischer, München, Jena, S 158–159  
Biedermann A, Köhnlein T (2006) Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – eine versteckte Ursache der COPD. *Dtsch Arztebl* 103:A1828–A1832

## $\alpha_1$ -Antitrypsin-Clearance, fäkale

▶  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor-Clearance, fäkale

### Anti-tTg-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase

### Anti-VGKC-Komplex-Autoantikörper

▶ Autoantikörper gegen Kaliumkanäle

## Antivitamine

R. DRIESCH

**Synonym(e).** Vitamin-Antagonisten

**Englischer Begriff.** antivitamin; vitamin antagonist

**Definition.** Natürliche oder synthetische Substanzen, die aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit ▶ **Vitaminen** diese kompetitiv von ihrem Wirkort und damit aus ihrer Funktion im Stoffwechsel verdrängen können.

① Ein Beispiel für die therapeutische Anwendung von Antivitaminen sind die ▶ **Folsäure-Antagonisten** ▶ **Methotrexat** oder Aminopterin als Zytostatika. Diese Folsäureantagonisten hemmen die Dihydrofolatreduktase, wodurch der Dihydrofolatzyklus zur Umwandlung von Dihydrofolat zu Tetrahydrofolat (THF) unterbunden wird. Da es hierdurch zu einem Mangel an THF kommt, werden die Nucleinsäuresynthese und damit das Wachstum und die Vermehrung rasch proliferierender Zellen gehemmt. Methotrexat ist ein 4-Amino-Analogon von 10-Methyl-THF. Die Affinität von Methotrexat zur Dihydrofolatreduktase ist etwa 1000-mal höher als die von Dihydrofolat.

### Anti-VPZ

▶ Autoantikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen

### Anti-Xa-Aktivität

P. KIEFER, T. STIEF

**Englischer Begriff.** antifactor Xa assay

**Definition.** Der Test misst spezifisch die Heparin-beschleunigte Hemmung eines einzigen Enzyms (▶ **Gerinnungsfaktor Xa**) durch Antithrombin. In Gegenwart von einem Überschuss an ▶ **Antithrombin** ist die Menge an neutralisiertem FXa direkt der Heparinkonzentration proportional. Der Test erlaubt, die therapeutischen Blutkonzentrationen von niedermolekularen Heparinen („low-molecular weight

heparin“, LMWH), Danaparoid (Organar®) und nichtfraktioniertem Heparin zu überwachen.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Patientenplasma wird zu einer bekannten im Überschuss vorliegenden Menge an FXa und Überschuss an ▶ **Antithrombin** zugegeben. ▶ **Heparin** oder Danaparoid im Plasma binden an Antithrombin und beschleunigen die Bindung und Hemmung von FXa durch Antithrombin. Die Menge des verbliebenen aktiven FXa ist umgekehrt proportional zu der Menge an Heparin im Plasma des Patienten. Die Aktivität des ungehemmten Faktors wird durch Zugabe eines chromogenen Peptidsubstrats gemessen, das in seiner Sequenz der Spaltstelle des natürlichen Substrats von FXa ähnelt. FXa setzt durch die Spaltung des synthetischen Peptids ein Chromophor (p-Nitroanilin) frei, das photometrisch erfasst wird. Die Messung erfolgt entweder während der Reaktion (kinetische Messung) oder nach Stoppen der Reaktion, dann als End-Punkt-Messung. Das Ergebnis wird in Anti-Xa IE/mL (Internationale Einheit) angegeben.

**Einsatzgebiet.** Überwachung der Antikoagulationstherapie mit LMWH und Danaparoid bei Patienten mit Niereninsuffizienz, bei Schwangeren, bei Kindern, bei stark unter- oder übergewichtigen Patienten oder bei Patienten mit hohem Risiko einer Blutung oder Thrombose. Überwachung der Therapie mit nicht-fraktioniertem Heparin, wenn ein Lupus-Antikoagulans vorliegt, Faktorenmangel (FXII), Antithrombinmangel, kombinierte Warfarin/Heparin-Therapie.

**Untersuchungsmaterial.** Citratplasma

**Instrumentierung.** Validierte Adaptationsprotokolle existieren für die meisten Gerinnungsanalyser.

**Spezifität.** Bislang wurden keine Medikamenteninterferenzen berichtet. In einem weiten Bereich von 35–150 % beeinflussen Schwankungen der Antithrombinkonzentration nicht das Ergebnis. Vermehrtes Freisetzen von Thrombozytenfaktor 4 kann das Ergebnis beeinflussen.

**Sensitivität.** 0–2,0 IE/mL, VK % in der Serie:  $< 5\%$ , zwischen den Serien:  $< 10\%$

**Fehlermöglichkeit.** Probenentnahme zum falschen Zeitpunkt ( $> 4$  h nach s.c.-Injektion von LMWH,  $> 6$  h nach s.c. Danaparoid-Gabe). Transportdauer mehr als 2 h. Heparinbeimengung, wenn die Probe aus einem venösen Zugang entnommen wurde.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Methode kann auf fast allen Gerinnungsanalyser adaptiert werden. Deutlich höhere Kosten als z. B. aPTT (▶ **Thromboplastinzeit, partielle aktivierte**).

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Routinemethode mit guter Spezifität (▶ **Spezifität, diagnostische**) und Präzision.

**Literatur.** Laposata M, Green D, Van Cott EM et al (1998) College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy: the Clinical Use and Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin, Danaparoid, Hirudin and Related Compounds, and Argatroban. *Arch Pathol Lab Med* 122:799–807

## Anti-Yo-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Yo

## Antwortzeit

▶ Turnaround-Time

## ANuA

▶ Autoantikörper gegen Nucleosomen

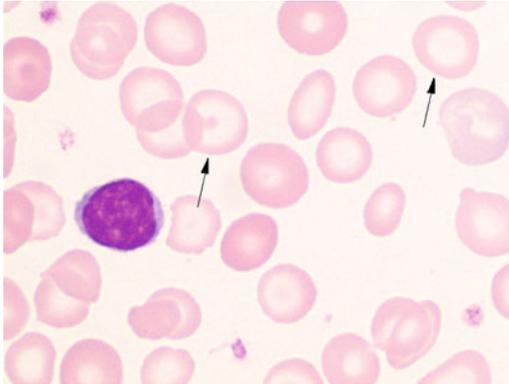
## Anulozyt

H. BAUM

**Synonym(e).** Leptozyt

**Englischer Begriff.** anulocytosis

**Definition.** Erythrozyt mit maximal herabgesetztem Hämoglobingehalt (► Abb. 1)



**Anulozyt.** Abb. 1. Anulozyten (Pfeile) (1000 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

**i** Anulozyten sind ► Erythrozyten, in denen der Hämoglobingehalt (► Hämoglobingehalt, Erythrozyten) so verringert ist, dass sie in der mikroskopischen Untersuchung im Zentrum praktisch nicht anfärbbar sind. Sie stellen die Maximalform der Hypochromasie dar und weisen in erster Linie auf eine Eisenmangelanämie hin.

**Literatur.** Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzelldiagnostik, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S 173

## Anwender

► User

## Anwendungsprogramm

► Anwendungssoftware

## Anzeige

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** indication

**Definition.** Von einem Messgerät oder ► Messsystem gelieferter Größwert (► Größe, messbare) [VIM 2010]. Für Anmerkungen s. Literatur.

**Literatur.** BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010). Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

## AP

► Phosphatase, alkalische

## α<sub>2</sub>-AP

► α<sub>2</sub>-Antiplasmin

## APA

► Autoantikörper gegen Phospholipide

## Apache-Server

O. COLHOUN

**Englischer Begriff.** Apache

**Definition.** Weltweit am häufigsten eingesetzte Web-► Server-Software

**i** Der Apache-Webserver entstand im Jahr 1995 aus dem bis dahin meist genutzten Webserver, dem NCSA httpd, der am National Center for Supercomputing Applications der University of Illinois entwickelt worden war. Da die Weiterentwicklung zunächst in der Form von Patches und Ergänzungen hierzu erfolgte, bekam das Produkt den Namen Apache, von „a patchy server“.

Ende 1995 wurde die Version 1.0 des Apache-Webserver veröffentlicht. Freigabe der ersten „Produktionsversion“ 2.035 im April 2002. Aktuelle stabile Version (Februar 2012): 2.4.1.

Die Software läuft unter verschiedenen Betriebssystemen, z. B. unter Unix und Windows.

## APACHE-Score

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Englischer Begriff.** acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) score

**Definition.** Ein für Intensivpatienten verwendetes Verfahren zur objektiven Erfassung der Krankheitsschwere, die durch das Sterberisiko des Patienten definiert ist und somit auch zur Outcome-Vorhersage eingesetzt wird.

**i** Das APACHE-basierte prognostische Score-System hat mehrere Modifikationen erfahren. Die jüngste Modifikation, APACHE III, wurde im Jahr 1991 eingeführt und setzt sich aus der Summe von drei Komponenten mit einer Gesamtpunktzahl von 0–299 zusammen:

- Akuter Physiologie-Score (0–252 Punkte) mit folgenden labormedizinischen Kenngrößen: ► Blutgase, ► Hämatokrit, ► Leukozytenzahl; ► Harnvolumen, Serumkenngrößen: ► Kreatinin, ► Harnstoff, ► Natrium, ► Albumin, ► Bilirubin, ► Glukose.
- Alters-Score (0–24 Punkte)
- Chronische komorbide Bedingungen (0–23 Punkte)

Je höher die Punktzahl, desto schlechter ist die Prognose. Es werden 74–79 % korrekte Klassifikationen für die Abschätzung der Sterbewahrscheinlichkeit definierter Intensivpatientengruppen angegeben. Zuletzt wurde der „simplified acute physiology score“ (SAPS) II als alternativer Prognose-Score und zur Beurteilung der Krankheitschwere eingeführt.

**Literatur.** Yung-Chang Chen, Chen-Yin Chen, Hsiang-Hao Hsu, Chung-Wei Yang, Ji-Tseng Fang (2002) APACHE III Scoring System in Critically Ill Patients with Acute Renal Failure Requiring Dialysis. Dialysis Transplantation 31: 222–233

## Apatit-Karbonatapatit

► Apatit-Kristalle

## Apatit-Kristalle

W.G. GUDER

**Synonym(e).** Apatit-Karbonatapatit (Dahlit); Struvit-Carbonatapatit; Hydroxylapatit

**Englischer Begriff.** phosphate stones

**Definition.** Form der Phosphatkristallisation in Harnsteinen, die als basisches Calciumphosphat bei pH 7–8 kristallisieren.

Summenformel Hydroxylapatit:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$

Summenformel Carbonatapatit:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4\text{CO}_3)_6(\text{OH}, \text{CO}_3)_2$

Sie kommen aber auch in Zahnschmelz, Prostatasteinen und Speichelsteinen vor. Im Harnstein meist gemischt mit ► Calciumphosphat-Stein (► Struvit) mit Carbonaten (Carbonatapatite, Dahlit), die typischerweise bei Infekten der ableitenden Harnwege im Nierenbecken entstehen.

**i** Apatitkristalle entstehen vermischt mit anderen Formen der Phosphat- und Carbonatkristalle typischerweise bei Infekten der ableitenden Harnwege im Nierenbecken. Sie entstehen aus der Ammo-

niak- und Carbonatbildung durch Abbau des Harnstoffs bei bakterieller Infektion. Erscheint im Mikroskop als pseudoamorphes-pulvriges Material.

Der Name ist kaum noch gebräuchlich, da Struvitstein bei der Analyse mit Röntgendiffraktion und/oder ▶ **Infrarot-Spektrometrie** als Diagnostikum genügt.

**Literatur.** Hesse A, Claßen A, Röhle G (1989) Labordiagnostik bei Urolithiasis. WVG, Stuttgart  
Asper A (1982) Harnsteinanalytik. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät Zürich

## APC

▶ Antigenpräsentierende Zellen

## APC-Resistenz

▶ Protein-C-Resistenz, aktivierte

## APCI

▶ Massenspektrometrie

## APCR

▶ Protein-C-Resistenz, aktivierte

## Aβ1-42-Peptid im Liquor

▶ Liquor-Aβ1-42-Peptid

## API

▶ Atmospheric pressure ionisation

## AP-Isoenzyme

▶ Phosphatase, alkalische

## aPL-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Phospholipide

## AP01

▶ Fas-Rezeptor

## ApoA I-IV

▶ Apolipoprotein A I-IV

## ApoB

▶ Apolipoprotein B

## ApoB, familiär defektes

▶ Apolipoprotein-B-3500-Mutation

## ApoB-3500

▶ Apolipoprotein-B-3500-Mutation

## ApoB Arg3500Gln

▶ Apolipoprotein-B-3500-Mutation

## ApoC I-III

▶ Apolipoprotein C I-III

## ApoD

▶ Apolipoprotein D

## ApoE

▶ Apolipoprotein E

## Apoenzym

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** apoenzyme

**Definition.** Proteinanteil eines Enzyms, von dem alle ▶ **prothetischen Gruppen** (Agone) und Kofaktoren wie ▶ **Coenzyme**, Metallionen und Effektoren (Aktivatoren oder Inhibitoren) abgespalten sind.

**i** Apoenzym (griech. apo: von etwas fort); Gegenstück ist das ▶ **Holoenzym**, das aus ▶ **Enzym**, prosthetische Gruppen und Kofaktoren besteht. Im Falle von Proteinen ohne enzymatische Aktivität spricht man in Abhängigkeit von der Präsenz prosthetischer Gruppen von ▶ **Apoproteinen** (früher Proteide) bzw. Holo proteinen.

**Literatur.** Falbe J, Regitz M (1996) Römpf Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## ApoF

▶ Apolipoprotein F

## ApoH

▶ Apolipoprotein H

## ApoJ

▶ Apolipoprotein J

## Apolipoprotein

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Englischer Begriff.** apolipoprotein

**Definition.** Proteinkomponenten der Lipoproteinpartikel

**i** Apolipoproteine haben sowohl lipophile als auch hydrophile Domänen, um sowohl mit Lipiden als auch wässrigen Lösungen zu interagieren. Hier gibt es immer wiederkehrende Strukturähnlichkeiten wie z. B. amphipathische Helixmotive, die auf phylogenetisch gemeinsame Wurzeln hinweisen. Einige Apolipoproteine wie ▶ **Apolipoprotein B** sind Strukturkomponenten der ▶ **Lipoproteine** und bestimmen damit die metabolischen Eigenschaften der Partikel. Außerdem sind sie Liganden für zelluläre Lipoproteinrezeptoren, Kofaktoren für Enzyme und Lipidtransferproteine und haben z. T. selbst enzymatische Eigenschaften.

## Apolipoprotein A-I

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoA-I

**Englischer Begriff.** apolipoprotein A-I

**Definition.** Hauptapolipoprotein der ▶ **High density Lipoproteine** (HDL)

**Struktur.** 243 Aminosäuren; geringe, nicht vollständige posttranslationale Modifikation durch Acylierung und Phosphorylierung

**Molmasse.** 28,4 kDa

**Halbwertszeit.** 3,5–5 Tage

**Funktion und Pathophysiologie.** HDL und insbesondere ▶ **Prä-β1-HDL** gilt als wichtiges Akzeptorpartikel für zelluläres ▶ **Cholesterin**. Insgesamt ist ApoA-I neben ApoE das für den Transport von überschüssigem Cholesterin aus der Peripherie zur Leber wichtigste Apolipoprotein. Defekte im ApoA-I-Gen führen zu vollständigen HDL-

Defizienzen oder verminderten HDL-Cholesterin Konzentrationen und erhöhen damit das Atheroskleroserisiko.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, EDTA- oder Heparinplasma

**Analytik.** ▶ Immunturbidimetrie, ▶ Immunnephelometrie, ▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay (nur bei sehr niedrigen Werten)

**Konventionelle Einheit.** mg/dL

**Internationale Einheit.** g/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** 1:100

**Referenzbereich — Frauen.** 100–210 mg/dL (nur orientierend, da stark methodenabhängig)

**Referenzbereich — Männer.** 90–180 mg/dL (nur orientierend, da stark methodenabhängig)

**Referenzbereich — Kinder.** Keine validen Angaben; aber außer in der Neugeborenenphase nicht grundsätzlich verschieden von den Erwachsenenwerten.

**Indikation.** Differenzialdiagnose von Veränderungen der HDL-Konzentration, v. a. HDL-Defizienzen; ansonsten klinisch keine zusätzliche Information zum HDL-Cholesterin

**Interpretation.** ApoA-I-Konzentrationen bieten gegenüber dem HDL-Cholesterin keine zusätzliche Information. Bei HDL-Mangelsyndromen kann die ApoA-I-Konzentration Hinweise auf die Ursache geben (vollständiges Fehlen oder starke Verminderung).

**Diagnostische Wertigkeit.** Zusätzlich zum HDL-Cholesterin gering

**Literatur.** Schwandt P, Richter O, Parhofer KG (2007) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

## Apolipoprotein A-II

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoA-II

**Englischer Begriff.** apolipoprotein A-II

**Definition.** Strukturprotein der HDL. Nach ApoA-I das Apolipoprotein der ▶ High density Lipoproteine (HDL) mit der höchsten Serumkonzentration.

**Struktur.** Homodimer aus zwei identischen 77 Aminosäuren langen Peptiden, die über eine Disulfidbrücke kovalent verknüpft sind; teilweise glykosyliert.

**Molmasse.** Monomer 8,7 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** ApoA-II wird vorwiegend in der Leber, aber auch im Dünndarm als 100 Aminosäuren langes Präprotein synthetisiert. Kotranslational wird ein 18 Aminosäuren langes Signalpeptid, posttranslational aber fast ausschließlich intrazellulär ein 5 Aminosäuren langes Propeptid abgespalten. ApoA-II ist zum größten Teil an HDL gebunden; wenig ApoA-II wird auch in ▶ Chylomikronen und VLDL gefunden.

**Halbwertszeit.** 3,5–5 Tage

**Funktion und Pathophysiologie.** Die physiologische Funktion von ApoA-II ist unklar. Ein vollständiger Mangel führt zu keinem erkennbaren klinischen Phänotyp. ApoA-II moduliert die Aktivität der hepatischen ▶ Lipase und der ▶ Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT).

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, EDTA- oder Heparinplasma

**Analytik.** ▶ Immunturbidimetrie, ▶ Immunnephelometrie, ▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay (nur bei sehr niedrigen Konzentrationen)

**Konventionelle Einheit.** mg/dL

**Internationale Einheit.** g/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** 1:100

**Referenzbereich — Erwachsene.** 20–40 mg/dL (nur orientierend, da stark methodenabhängig)

**Referenzbereich — Kinder.** s. Erwachsene

**Indikation.** Bestimmung ist in seltenen Fällen für die Diagnostik von HDL-Mangelsyndromen sinnvoll.

**Diagnostische Wertigkeit.** Von Ausnahmen abgesehen gering.

**Literatur.** Schwandt P, Richter O, Parhofer KG (2007) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

## Apolipoprotein A-IV

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoA-IV

**Englischer Begriff.** apolipoprotein A-IV

**Definition.** Apolipoprotein der ▶ Chylomikronen, ▶ Very Low Density Lipoprotein und ▶ High density Lipoproteine

**i** ApoA-IV ist ein 46-kDa-Apolipoprotein, das vorwiegend im Dünndarm synthetisiert und an Chylomikronen gebunden sezerniert wird. Geringere Synthese in der Leber. ApoA-IV kommt im Plasma in ▶ Chylomikronen, VLDL und HDL vor. Es aktiviert ▶ Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase und moduliert die Lipoproteinlipaseaktivität. Beteiligung am reversen ▶ Cholesterintransport wird postuliert.

## Apolipoprotein A-V

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoA-V

**Englischer Begriff.** apolipoprotein A-V

**Definition.** Apolipoprotein der ▶ Chylomikronen, ▶ Very Low Density Lipoprotein und ▶ High Density Lipoproteine

**i** ApoA-V ist ein 41 kDa schweres ▶ Apolipoprotein, das vorwiegend in der Leber synthetisiert wird. Es ist in den Katabolismus triglyceridreicher ▶ Lipoproteine über die Aktivierung der Lipoproteinlipase involviert. Verschiedene Mutationen des ApoA-V sind mit Hypertriglyceridämien assoziiert. Auch eine kausale Beziehung zur familiär kombinierten Hypolipoproteinämie wird diskutiert. Die Serumkonzentrationen sind mit ~25–400 µg/L niedriger als die anderer Apolipoproteine. Ihre Bestimmung erfolgt derzeit nur in klinischen Studien.

**Literatur.** Hubacek JA (2005) Apolipoprotein A5 and triglyceridemia. Focus on the effects of the common variants. Clin Chem Lab Med 43:897–902

## Apolipoprotein B

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoB

**Englischer Begriff.** apolipoprotein B

**Definition.** Hauptapolipoprotein der ▶ Very Low Density Lipoproteine, ▶ Intermediate Density Lipoproteine und ▶ Low Density Lipoproteine (ApoB-100) und der ▶ Chylomikronen (ApoB-48)

**Struktur.** ApoB kommt im Plasma in zwei Formen vor, ApoB-100 ist ein 4536 Aminosäuren langes Protein mit ~512 kDa; ApoB-48 entspricht den aminoterminalen 2152 Aminosäuren des ApoB-100. Die Bindung an den LDL-Rezeptor hängt von Aminosäuren im C-terminalen Viertel des ApoB-100 ab.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** ApoB-100 wird ausschließlich in der Leber, ApoB-48 ausschließlich im Dünndarm synthetisiert. Durch RNA-Editing wird das Kodon für Aminosäure 2153 in Enterozyten zu einem Stoppkodon umgewandelt. Die Sekretion beider ApoB-Formen hängt von der Assoziation mit neutralen Lipiden ab, die durch das mikrosomale Triglyzerid-Transferprotein (► **Triglyzerid-Transferprotein, mikrosomales**) katalysiert wird. Nach Sekretion mit ► **Chylomikronen** (ApoB-48) oder VLDL (ApoB-100) erfolgt die Umwandlung durch Lipasen zu sog. Remnant-Partikeln. ApoB-48 wird nahezu ausschließlich, ApoB-100 überwiegend hepatisch durch lysosomale Degradation abgebaut.

**Halbwertszeit.** ApoB-48 etwa 2–4 h  
ApoB 100 etwa 1–2 Tage

**Funktion und Pathophysiologie.** ApoB-48 und ApoB-100 sind obligate Strukturproteine der Chylomikronen bzw. VLDL, IDL und LDL. Defekte führen zu Sekretions- oder Abbaustörungen, die mit Hyper- oder Hypobetalipoproteinämien einhergehen können (► **Apolipoprotein-B-3500-Mutation**).

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, EDTA- oder Heparinplasma

**Analytik.** ► Immunturbidimetrie, ► Immunnephelometrie, ► Enzyme-linked Immunosorbent Assay (nur bei sehr niedrigen Konzentrationen)

**Konventionelle Einheit.** mg/dL

**Internationale Einheit.** g/L

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** 1:100

**Referenzbereich — Frauen.** 60–150 mg/dL (nur orientierend, da stark methodenabhängig)

**Referenzbereich — Männer.** 60–160 mg/dL (nur orientierend, da stark methodenabhängig)

**Indikation.** Differenzialdiagnose von Hypolipoproteinämien. Derzeit als Alternative zur Bestimmung des LDL-Cholesterins nicht akzeptiert.

**Interpretation.** Die Interpretation der ApoB-Konzentration ist vergleichbar der LDL-Cholesterinkonzentration. Generell erfasst ApoB das gesamte nicht-HDL-Cholesterin. Einige Autoren sehen eine bessere kardiovaskuläre Risikoprädiktion durch ApoB. Die theoretischen Vorteile werden aber durch eine mangelnde Standardisierung und unbefriedigende Präzision wieder aufgehoben. Außerdem ist eine breite epidemiologische Datenbasis wie für das LDL-Cholesterin nicht verfügbar.

**Diagnostische Wertigkeit.** s. o.

**Literatur.** Schwandt P, Richter O, Parhofer KG (2007) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart

## Apolipoprotein B-48

► Apolipoprotein B

## Apolipoprotein B-100

► Apolipoprotein B

## Apolipoprotein-B-3500-Mutation

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoB-3500; ApoB Arg3500Gln; ApoB, familiär defektes

**Englischer Begriff.** apolipoprotein B-3500 mutation; familial defective ApoB

**Definition.** Austausch von ► **Arginin** in Position 3.500 des ApoB gegen Glutamin, der zu einer Störung der Bindung an den ► **Low-**

**Density-Lipoprotein-Rezeptor** und Hypercholesterinämie führt. Im weiteren Sinne wird eine zweite Mutation, Arg3500Trp, dazugezählt, die ebenfalls zur Hypercholesterinämie führt.

**Funktion und Pathophysiologie.** Arginin 3.500 ist offenbar durch Interaktion mit Tryptophan 4.369 des ApoB wichtig für die Bindung von ApoB an den LDL-Rezeptor. Mutationen führen zu einer herabgesetzten Rezeptorbindung. Es besteht ein Gendosiseffekt hinsichtlich der LDL-Cholesterinkonzentration. Dies gilt offenbar auch für Arginin 3.531, allerdings ist hier der Effekt auf den Serumcholesterinkonzentration umstritten. Die Arg3500Gln Mutation hat eine Allelfrequenz von ca. 1:1000–1:1400, also eine Heterozygotenfrequenz von ca. 1:500–1:700. Sie ist die häufigste ApoB-Variante, die zu einer relevanten Hypercholesterinämie führt.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Vollblut (EDTA, Citrat, ohne Zusätze)

**Analytik.** SNP-Analytik mittels ► **Polymerase-Kettenreaktion**

**Referenzbereich — Erwachsene.** Keine Mutation; Arg3500

**Referenzbereich — Kinder.** s. Erwachsene

**Indikation.** Differenzialdiagnose autosomal dominanter Hypercholesterinämien

## Apolipoprotein C-I

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoC-I

**Englischer Begriff.** apolipoprotein C-I

**Definition.** ApoC-I ist ein Apolipoprotein der triglyzeridreichen ► **Lipoproteine** und ► **High Density Lipoproteine** (HDL)

**Funktion und Pathophysiologie.** ApoC-I ist ein ~6,7-kDa-Protein, das als 83 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber und gering auch im Dünndarm synthetisiert wird. Im Plasma überwiegend an ► **Very Low Density Lipoproteine** und HDL gebunden. Wie ApoC-III moduliert ApoC-I die Interaktion von Remnant-Partikeln mit hepatischen Rezeptoren. Es hemmt die ► **Phospholipase A2** und evtl. auch ► **Lecithin Cholesterin Acyltransferase** im Plasma.

## Apolipoprotein C-II

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoC-II

**Englischer Begriff.** apolipoprotein C-II

**Definition.** ApoC-II ist ein Apolipoprotein der triglyzeridreichen ► **Lipoproteine** und ► **High Density Lipoproteine**

**Molmasse.** 8,9 kD

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** ApoC-II wird als 101 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber synthetisiert. Im Plasma überwiegend an VLDL und HDL gebunden.

**Funktion und Pathophysiologie.** ApoC-II ist ein obligater Kofaktor der ► **Lipoproteinlipase**. Genetische Defekte führen zur autosomal rezessiv vererbten familiären Chylomikronämie und sind phänotypisch nicht von Lipoproteinlipase-Defekten zu unterscheiden. ApoC-II aktiviert die LCAT.

Bei Chylomikronämien wird ApoC-II im Rahmen der Lipoproteinlipase-Analytik in einer Stufendiagnostik mit untersucht.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** ► **Lipoproteinlipase**

**Analytik.** ► **Isoelektrische Fokussierung**, 2D-► **Gelelektrophorese**, DNA-Sequenzierung

**Indikation.** Bei V. a. familiäre Chylomikronämie und Ausschluss ei-

nes Lipoproteinlipasedefekts kann ein ApoC-II-Defekt durch die o.g. Methoden gesichert werden.

**Literatur.** Schwandt P, Richter WO, Parhofer KG (2001) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. 2. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 115–139

### Apolipoprotein C-III

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoC-III

**Englischer Begriff.** apolipoprotein C-III

**Definition.** ApoC-III ist ein Apolipoprotein der triglyzeridreichen ▶ Lipoproteine und der ▶ High Density Lipoproteine

**Funktion und Pathophysiologie.** ApoC-III ist ein ca. 8,8-kDa-Glykoprotein, das als 99 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber synthetisiert wird. Im Plasma überwiegend an ▶ Very Low Density Lipoproteine und HDL gebunden. Macht etwa 50 % des Proteinanteils der VLDL aus. ApoC-III hemmt die Lipolyse triglyzeridreicher Partikel und deren Aufnahme über hepatische Rezeptoren und verzögert so die ▶ Clearance dieser Partikel.

### Apolipoprotein D

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoD

**Englischer Begriff.** apolipoprotein D

**Definition.** ApoD ist ein Apolipoprotein der ▶ High Density Lipoproteine

**i** ApoD ist ein ca. 19 kDa schweres Glykoprotein, das zur Familie der ▶ Lipocaline gehört und als 189 Aminosäuren langes Proprotein in verschiedenen Organen einschließlich Leber, Dünndarm, Gehirn und Plazenta synthetisiert wird. Im Plasma ist es zu etwa zwei Dritteln an HDL gebunden. Bildet Disulfid-Heterodimere mit ▶ Apolipoprotein A II. ApoD bindet Bilin und eine Reihe anderer kleiner Moleküle; möglicherweise Radikalfänger. Die genaue Funktion ist nicht geklärt. ApoD wird von verschiedenen Tumoren produziert. Eine Rolle in der zerebralen Lipidhomöostase wird postuliert.

### Apolipoprotein E

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoE

**Englischer Begriff.** apolipoprotein E

**Definition.** ApoE ist ein Apolipoprotein der triglyzeridreichen ▶ Lipoproteine (▶ Chylomikronen, ▶ Very Low Density Lipoproteine, ▶ Intermediate Density Lipoproteine) und und ▶ High Density Lipoproteine (HDL)

**Struktur.** ApoE ist ein Glykoprotein, das als 317 Aminosäuren langes Proprotein synthetisiert wird. Das reife Plasmaprotein hat 299 Aminosäuren. Genetische Polymorphismen der Codons für die Aminosäuren 112 und 158 führen zu drei Allelen ε2, ε3 und ε4. Dabei hat ApoE2 Cys112/Cys158; ApoE3 Cys112/Arg158 und ApoE4 Arg112/Arg158. Die Allelfrequenz beträgt ~0,1; 0,7 und 0,2. Daneben wurden eine Reihe seltener Varianten beschrieben.

**Molmasse.** ~35 kDa

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** ApoE wird in der Leber, dem Gehirn und verschiedenen anderen Zellen synthetisiert und bindet im Plasma an VLDL, IDL und HDL. Dabei ist die Verteilung der drei genetischen Isoformen unterschiedlich. Auch die Konzentration ist vom Genotyp abhängig. ApoE2 hat die höchste, ApoE4 die niedrigste Plasmakonzentration. Bei Hypertriglyzeridämien ist ApoE regelmäßig erhöht. Der Abbau findet vorwiegend in der Leber nach

rezeptorvermittelter Aufnahme statt. Neben dem LDL-Rezeptor kann ApoE an das LDL-receptor related protein binden.

**Funktion und Pathophysiologie.** ApoE ist zum einen relevant für den Stoffwechsel von Chylomikron- und VLDL-Remnant Partikeln. Dabei ist es sowohl für die rezeptorvermittelte Aufnahme wichtig als auch für die Konversion der VLDL-Partikel zu LDL. Die Mechanismen, die diesem letzten Prozess zugrunde liegen sind noch nicht geklärt. ApoE2-Homozygotie führt zu Störungen in der Konversion von VLDL zu LDL als auch der Clearance von VLDL-Remnants. ApoE ist weiter für die Aufnahme von HDL-Partikeln in die Leber verantwortlich und damit in den reversen Cholesterintransport involviert. Die Funktion von lipidarmen ApoE-Partikeln als Akzeptor für zelluläres Cholesterin wird postuliert, ist aber nicht eindeutig bewiesen. Das ApoE4-Allel ist mit der Alzheimer-Erkrankung assoziiert. Die genauen Pathomechanismen sind jedoch noch ungeklärt. Diagnostisch spielt nur die Bestimmung des ApoE-Polymorphismus eine Rolle. Die Konzentration im Plasma bietet gegenüber anderen üblichen Analysen keine zusätzliche Information.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** EDTA-Blut; Serum, EDTA- oder Heparinplasma

**Analytik.** SNP-Analytik mittels ▶ Polymerase-Kettenreaktion; ▶ isoelektrische Fokussierung/▶ Western Blot

**Referenzbereich — Erwachsene.** E3/E3 (Wildtyp)

**Referenzbereich — Kinder.** s. Erwachsene

**Indikation.** Diagnose der Typ-III-Hyperlipoproteinämie; fraglich – Differenzialdiagnostik von Demenzen.

**Interpretation.** Homozygote für ApoE2 haben in der Regel abnorme VLDL-Partikel mit einem erhöhten Anteil von Cholesterin. Solange damit keine Hyperlipidämie verbunden ist, ist der Befund belanglos. Ca. 1–2 % der Homozygoten entwickeln eine familiäre Dysbetaloproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie). Die Kombination aus E2-Homozygotie, gemischter Hyperlipidämie und einem cholesterinreichen VLDL-Partikel (β-VLDL) ist beweisend für die Erkrankung. Homozygote für ApoE4 haben ein ca. 10-fach erhöhtes Alzheimer-Risiko. Da der Befund derzeit keine therapeutischen Konsequenzen hat, sollte die Untersuchung nicht undiskriminiert durchgeführt werden. Viele Labors geben deshalb bei Diagnostik des Lipidstoffwechsels als Befund nur „ApoE2 homozygot“ oder „nicht ApoE2 homozygot“ an.

**Literatur.** Mahley RW, Rall SC Jr (2000) Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. Annu Rev Genomics Hum Genet 1:507–537

### Apolipoprotein F

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoF

**Englischer Begriff.** apolipoprotein F

**Definition.** ApoF ist ein Apolipoprotein der ▶ High Density Lipoproteine

**i** ApoF ist ein ca. 31-kDa-Protein, das als 308 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber synthetisiert wird. Im Plasma an HDL gebunden. Funktion des Proteins ist nicht geklärt.

**Literatur.** Day JR, Albers JJ, Gilbert TL et al (1994) Purification and molecular cloning of human apolipoprotein F. Biochem Biophys Res Commun 203:1146–1151

### Apolipoprotein H

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoH; β<sub>2</sub>-Glykoprotein I; Activated Protein C binding protein

**Englischer Begriff.** apolipoprotein H; beta-2-glycoprotein I

**Definition.** ApoH ist ein Apolipoprotein der ► **High Density Lipoproteine** (HDL)

**i** ApoH ist ein ca. 54-kDa-Glykoprotein, das als 345 Aminosäuren langes Proprotein (38,3 kDa) in der Leber synthetisiert und sezerniert wird (Anmerkung: Protein ist ohne KH-Seitenketten kalkuliert). Im Plasma z. T. an HDL gebunden. Die genaue Funktion des Proteins ist nicht geklärt. Modulation der Gerinnung mit potenziell antikoagulatorischen Eigenschaften wird diskutiert. Genetische Defizienz ist jedoch ohne klinischen Phänotyp. Unter dem Synonym  $\beta$ -2GPI ist ApoH als Kofaktor bzw. Zielantigen der Antiphospholipid-Antikörper bekannt. Wird dazu auch diagnostisch genutzt.

## Apolipoprotein J

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoJ; Clusterin Complement-associated protein SP-40,40

**Englischer Begriff.** apolipoprotein J; clusterin

**Definition.** Sekretorisches Protein, das u. a. in der ► **High Density Lipoproteine**-Fraktion gefunden wird

**i** ApoJ ist ein ca. 75–80 kDa heterodimeres Glykoprotein, das als 449 Aminosäuren langes Proprotein nahezu ubiquitär synthetisiert wird und in fast allen Körperflüssigkeiten gefunden wird. Cotranslational wird ein 22 Aminosäuren langes Propeptid abgespalten. Die verbleibende Peptidkette wird nach Aminosäure 227 in eine  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kette gespalten, die über eine Disulfidbrücke gegenläufig kovalent verknüpft sind. Viele Funktionen von ApoJ werden diskutiert, die meist mit Zytoprotektion zusammenhängen.

**Literatur.** Jones SE, Jomary C (2002) Clusterin. Int J Biochem Cell Biol 34:427–431

## Apolipoprotein J, Sialinsäure-defizientes

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** apolipoprotein J; sialic acid-deficient; apolipoprotein J, sialic-acid index; SIJ

**Definition.** Jene Isoformen des Apolipoproteins J, die unter chronischem Alkoholmissbrauch in erhöhter Konzentration im Plasma vorliegen.

**i** Apolipoprotein J ist Bestandteil der ► **High Density Lipoproteine** (HDL). Es ist physiologisch etwa siebenmal stärker sialyliert als ► **Transferrin**. Eine durch Alkoholkonsum induzierte Sialylierungsstörung des Apo-J könnte deshalb chronischen Alkoholmissbrauch (► **Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen**) empfindlicher als das ► **Carbohydrate-deficient transferrin** (CDT) anzeigen. Tatsächlich war der Sialylierungsgrad von Apolipoprotein J nach Aufnahme von 60 g ► **Ethanol**/Tag an 30 aufeinanderfolgenden Tagen um 50 % erniedrigt. Es wurde eine hohe diagnostische Sensitivität (► **Sensitivität, diagnostische**) und Spezifität (► **Spezifität, diagnostische**) zur Kontrolle von Abstinenz und Rückfällen während Alkoholentzugstherapie beschrieben. Weiterführende klinische Studien blieben aus. Der Parameter wurde nicht zur Routinetauglichkeit geführt.

**Literatur.** Ghosh P, Hale EA, Lakshman MR (2001) Plasma sialic-acid index of apolipoprotein J (SIJ): a new alcohol intake marker. Alcohol 25:173–179

## Apolipoprotein M

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** ApoM

**Englischer Begriff.** apolipoprotein M

**Definition.** Apolipoprotein der ► **High Density Lipoproteine** (HDL)

**i** ApoM ist ein ca. 21 kDa großes Apolipoprotein, das vorwiegend

in HDL aber auch ► **Low Density Lipoproteinen** vorkommt. Es wird vorwiegend in Leber und Niere exprimiert. ApoM ist vermutlich in den reversen Cholesterintransport involviert. Es konnte gezeigt werden, dass es die Bildung von ► **Prä- $\beta$ -1-HDL** fördert. Überexpression von ApoM vermindert im Mausmodell die Progression der Atherosklerose. Die genaue Funktion muss noch geklärt werden. Die Serumkonzentration von ApoM wird mit ca. 20–150 mg/L angegeben, was deutlich unter dem von ► **Apolipoprotein A-1** liegt. Validierte Testsysteme sind nicht verfügbar. Die Analytik erfolgt derzeit nur zu wissenschaftlichen Zwecken.

**Literatur.** Wolfrom C, Poy MN, Stoffel M (2005) Apolipoprotein M is required for prebeta-HDL formation and cholesterol efflux to HDL and protects against atherosclerosis. Nat Med 11:418–422  
Christoffersen C, Dahlbäck B, Nielsen LB (2006) Apolipoprotein M: progress in understanding its regulation and metabolic functions. Scand J Clin Lab Invest 66:631–638

## Apolipoprotein(a)

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Englischer Begriff.** apolipoprotein(a)

**Definition.** Hochpolymorphes Strukturprotein des ► **Lipoprotein(a)**, Molmasse: 300–700 kDa

**i** Apolipoprotein(a) ist ein für Lipoprotein(a) spezifisches Glykoprotein, das kovalent über eine Disulfidbrücke mit ApoB-100 verknüpft ist. Es ist dem Plasminogen stark homolog. Apolipoprotein(a) enthält mehrere (11–52) Kringle-4-Domänen, eine Kringle-5-Domäne und eine nicht aktivierbare Protease-Domäne des ► **Plasminogens**. Die Gene liegen eng benachbart auf Chromosom 6. Aufgrund der genetisch determinierten Anzahl repetitiver Kringle-4-Domänen variiert das Molekulargewicht von Apo(a) zwischen 300 und 700 kDa. Dies ist auch der Grund für den ► **Lipoprotein(a)-Polymorphismus**.

## Apolipoproteine AI und AII bei Alkoholmissbrauch

► **Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen**

## Apoprotein

H. FIEDLER

**Englischer Begriff.** apoprotein

**Definition.** Apoproteine sind in zusammengesetzten Proteinen (conjugated proteins, Proteide, Holoprotein) die reinen Proteinkomponenten, die relativ leicht von den Nichtproteinkomponenten getrennt werden können.

**i** Am besten bekannt sind die ► **Apolipoproteine**, die eine amphipathische Hülle um den Lipidkern bilden und in Gegenwart von Phosphoglyceriden ihre endgültige Konformation einnehmen. Neben ihrer Kofaktoraktivität für Enzyme des Fettstoffwechsels sind sie Liganden für die Rezeptoren des Lipidtransports in die Zelle. Andere Apoproteine gehören zu den ► **Metalloproteinen**, wie Ferritin, ► **Hämoxidin**, ► **Transferrin**, ► **Coeruloplasmin**, den metallhaltigen Enzymen sowie den Proteinen mit Eisen-Porphyrin-Komplexen (► **Myoglobin**, ► **Hämoglobin**, ► **Cytochrome**, Katalase, Peroxidase). Weitere Apoproteine sind Protamine und Histone, die mit Nukleinsäuren (DNA, rRNA) assoziiert sind. ► **Apoenzyme** benötigen ► **Coenzyme** bzw. ► **prosthethische Gruppen** zur Bildung des aktiven ► **Holoenzym**s.

Die Bindung zwischen den Komplexpartnern wird mit der BIACORE-Technik untersucht: Das Protein oder sein Antikörper werden auf einem Chip fixiert und die Bindung der Liganden gemessen (Adsorptionsisotherme, verschiedene Varianten der ► **Massenspektrometrie**).

## Apoptose

H. BAUM

**Synonym(e).** Programmierter Zelltod

**Englischer Begriff.** apoptosis

**Definition.** Gezielter, durch zelleigene Mechanismen gesteuerter programmierter Zelltod

**i** Die Apoptose hat eine wichtige regulatorische Funktion für die Entwicklung und den Erhalt des Organismus. Der Zweck dieses Prozesses, unerwünschte und nicht mehr benötigte körpereigene Zellen abzutöten, kann in folgenden Situationen physiologisch sein: Entwicklung und Homöostase, Abwehrmechanismus und Zellalterung. Dabei kann der Ablauf der Apoptose in vier Phasen eingeteilt werden: Stimulation, Detektion, Aktivierung und Abbau. Die Stimulation zur Apoptose kann sowohl durch exogene als auch endogene Stimulatoren (z. B. Fas- oder CD 95-Ligand, TRAIL, TNF $\alpha$ , Gifte, Strahlung, Arzneimittel, zytotoxische T-Zellen) ausgelöst werden. In der zweiten Phase, der Detektion, wird durch dieses Stimulationssignal oder der veränderte metabolische Zustand die Apoptose induziert. Die dritte Phase, die Aktivierung, ist gekennzeichnet durch die Aktivierung spezifischer Zelltötungsmechanismen. Dies schließt die Aktivierung spezifischer Enzyme (z. B. Caspasen) wie auch deren regulatorischer Komponenten (z. B. Bcl-2) ein. In der vierten Phase ist die Zelle bereits abgestorben. Charakteristisch für diese Phase ist die Kondensation und Degradation der DNA. Die apoptotische Zelle wird in dieser Phase bereits von anderen zur Phagozytose befähigter Zellen erkannt und eliminiert. Im Gegensatz zur Apoptose steht die Nekrose, die auch als akzidenteller Zelltod bezeichnet wird. Die Apoptose als *programmierter* Zelltod wird der Nekrose als dem *akzidentiellen* Zelltod gegenübergestellt.

**Literatur.** Vaux DL, Strasser A (1996) The molecular biology of apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 93:2239–2244

## AP01-Rezeptor

► Fas-Rezeptor

## A posteriori odds

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

**Synonym(e).** Nachtest odds

**Englischer Begriff.** a posteriori odds

**Definition.** Das a posteriori odds gibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit an, dass eine Person mit positivem Testergebnis auch tatsächlich erkrankt ist, zur Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit positivem Testergebnis tatsächlich nicht erkrankt ist.

**i** Das a posteriori odds wird üblicherweise geschätzt durch den Quotienten  $[a / (a + b)] / [1 - a / (a + b)]$  (Bezeichnungen s. Tab. 2 im Stichwort ► Vierfeldertafel).

**Literatur.** Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## A-posteriori-Wahrscheinlichkeit

► Vorhersagewert, positiver

## App

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Application

**Englischer Begriff.** app; application

**Definition.** Anwendung (Kurzform von engl. application); in jüngster Zeit Synonym für Anwendungsprogramme auf Smartphones und Tablet-Computern

**i** Apps sind spezifisch für bestimmte Umgebungen programmiert (etwa Android, iOS [iPhone, iPad]) und werden über Downloadportale der jeweiligen Hersteller bezogen (Android Market, Apple App Store etc.). Viele der Programme sind kostenlos zu laden, mit zunehmender Zahl und Professionalisierung der Apps steigt inzwischen der Anteil kostenpflichtiger Programme an.

Bereits seit Aufkommen der Smartphone-Apps waren medizinische Anwendungen unterschiedlicher Qualität sowohl für Laien als auch zur professionellen Nutzung fester Bestandteil der Verkaufscharts. Unter der Vielzahl medizinischer Apps sind multimediale Nachschlagewerke, Leitlinien, Notfall-Behandlungsanweisungen, interaktive Fachbücher, Prüfungs-Tutorials oder Notfall-Navigationsprogramme zum nächsten geeigneten Krankenhaus. Die verschiedenen App Stores sind für den Verkauf von Programmen weitgehend frei für jeden Anbieter zugänglich, wodurch auch Apps fragwürdiger Qualität ungeprüft zum Download verfügbar sind.

Im engeren Sinne zählen auch professionelle Anwendungen für Tablets und Smartphones im Bereich der Krankenhaus-Informationssysteme (KIS) oder der ► Labor-EDV zu den Apps. Dieser Bereich wird in Zukunft sicher große Bedeutung erlangen, etwa durch Apps mit der Funktion als ► Client für das KIS, welche die ärztliche Visite durch die Verfügbarkeit der kompletten Patientenakte (► Patientendaten) einschließlich aller ► Befunde, Laborwerte, bildgebender Diagnostik etc. via ► WLAN am Patientenbett (► Patientennahe Sofortdiagnostik) unterstützen.

## APP

► Akute-Phase-Proteine

## APR

► Akute-Phase-Reaktion

## A priori odds

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

**Synonym(e).** Vortest odds

**Englischer Begriff.** prior odds; a priori odds

**Definition.** Das a priori odds gibt das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit dafür an, dass eine zufällig ausgewählte Person erkrankt ist, zur Wahrscheinlichkeit dafür, dass eine zufällig ausgewählte Person nicht erkrankt ist.

**i** Der Begriff wird häufig im Zusammenhang mit diagnostischen Tests (► Test, diagnostischer) verwendet. Das a priori odds wird üblicherweise geschätzt durch den Quotienten  $((a + c) / n) / (1 - (a + c) / n)$  (Bezeichnungen s. Tab. 2 im Stichwort ► Vierfeldertafel).

**Literatur.** Zweig MH, Campbell G (1993) Receiver-operating characteristic (ROC) Plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem 39:561–577

## A-priori-Wahrscheinlichkeit

► Prävalenz

## APRT

► Adenin-Phosphoribosyl-Transferase

## aPS/PT

► Autoantikörper gegen Prothrombin

## Apt-Downey-Test

► Apt-Test

## aPTT

► Thromboplastinzeit, partielle aktivierte

## Aptamere

CHR. KRÜGER

**Englischer Begriff.** Aptamere

**Definition.** Synthetisch generierte, kurze RNA- oder DNA-▶ Oligonukleotide, die aufgrund ihrer dreidimensionalen Struktur ausgewählte Zielmoleküle mit hoher Affinität und Spezifität (▶ Spezifität, diagnostische) binden können. Aptamere verfügen über eine hohe chemische Stabilität und niedrige Immunogenität. Die Bindung von Aptameren an Zielmoleküle kann auch stereoselektiv erfolgen.

Die Gewinnung hochspezifischer Aptamere erfolgt über In-vitro-Selektion aus einer komplexen Nucleinsäurenbibliothek. Bei dem als „SELEX“ bezeichneten Verfahren („systematic evolution of ligands by exponential enrichment“) dienen repetitive Zyklen aus Selektion und ▶ Amplifikation zur Anreicherung der gesuchten Nucleinsäure. Während der Synthese können die Oligonukleotide gezielt durch den Einsatz von Fluoreszenzfarbstoffen, Affinitäts-Tags oder chemisch modifizierten Nucleotiden der gewünschten Funktionalität angepasst werden.

Bislang wurden Aptamere gegen verschiedene Zielstrukturen erzeugt, wie gegen ▶ Aminosäuren, ▶ Nucleotide, biologische Kofaktoren, ▶ Oligosaccharide, Farbstoffe, ▶ Antibiotika, Peptide, Proteine und ▶ Viren. Aufgrund ihrer hohen Bindungsspezifität können Aptamere genutzt werden, um biologische Funktionen gezielt zu beeinflussen. Neben ihrer Anwendung in der Grundlagenforschung kommen Aptamere auch als molekulare Werkzeuge in den Bereichen der molekularen Diagnostik (▶ Diagnostik, molekulare) und Therapie zum Einsatz. Zahlreiche Aptamere befinden sich derzeit in präklinischer und klinischer Entwicklung. Als erster zugelassener Wirkstoff auf Basis eines Aptamers gilt Pegaptanib, welches sich hochspezifisch (▶ Spezifität, diagnostische) an den Wachstumsfaktor VEGF (▶ vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) bindet.

**Literatur.** Tuerk C, Gold L (1990) Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science* 249:505–510

Ellington AD, Szostak JW (1990) In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 346:818–822

Bunka DH, Stockley PG (2006) Aptamers come of age – at last. *Nat Rev Microbiol* 4(8):588–596

Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Adams AP (2006) Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 5(2):123–132

## Apt-Test

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Apt-Downey-Test

**Englischer Begriff.** Apt-Downey test

**Definition.** Qualitatives Verfahren zur Differenzierung von fetalem und adultem Hämoglobin im Stuhl oder Erbrochenem von Neugeborenen auf der Basis der Alkaliresistenz des fetalen Hämoglobins

Der Überstand einer mit Wasser aufgenommenen, zentrifugierten Stuhlprobe wird mit 1 %iger NaOH versetzt und der Farbumschlag registriert: Farbumschlag zu braungelb innerhalb von 2 min zeigt adultes ▶ Hämoglobin an, unveränderte rosarote Farbe zeigt alkaliresistentes fetales Hämoglobin an. Der Nachweis von adultem (braungelb) Hämoglobin deutet auf verschlucktes mütterliches Blut aus Geburtswegen und Brustwarzenrhagaden hin, während fetales Hämoglobin (rosarot) eine neonatale gastrointestinale Blutung anzeigt (s. a. ▶ Kleihauer-Betke-Test).

**Literatur.** Apt L, Downey WS (1955) Melena neonatorum: The swallowed blood syndrome; a simple test for the differentiation of adult and fetal hemoglobin in bloody stools. *J Pediatr* 47: 6–12

## Aquaporin 1

▶ Colton-Blutgruppensystem

## Äquibrierung

T. ARNDT

**Synonym(e).** Gleichgewichtseinstellung

**Englischer Begriff.** equilibration

**Definition.** Spezialfall der ▶ Kalibrierung, bei welchem es darum geht, einen Gleichgewichtszustand herzustellen und aufrecht zu erhalten.

Äquibrierung bezeichnet das Verfahren, mit dem das Äquilibrium (Gleichgewicht) angestrebt wird. Der Begriff wird in seiner jeweiligen spezifischen Definition universell in den Natur- und Gesellschaftswissenschaften angewandt.

In der Analytik bezeichnet Äquibrierung die Herstellung und Aufrechterhaltung eines Gleichgewichts im Messsystem, das gewöhnlich Voraussetzung für eine valide ▶ Analyse ist.

## Äquimolarität

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** equimolarity; equimolar

**Definition.** Zustand, in dem gleich viele Mole von Reaktionspartnern miteinander reagieren oder gleich viele Mole von Einzelkomponenten z. B. in einer Verbindung oder Lösung vorliegen.

Aus dem Vorliegen unterschiedlicher molarer Massen (g/mol) verschiedener Elemente und Verbindungen folgt, dass z. B. zur Herstellung einer äquimolaren Lösung von  $\text{Fe}^{3+}$  und Transferrin 55,8 g  $\text{Fe}^{3+}$  (Atommasse für ▶ Eisen 55,8 g/mol) und 80.000 g ▶ Transferrin (molare Masse ~80 kDa bzw. 80.000 g/mol) eingewogen werden müssten.

## Äquivalentgewicht

▶ Val

## Äquivalenzbereich

H. RENZ, B. GIERTEN

**Synonym(e).** AG/AK-Reaktion

**Definition.** Konzentrationsbereich, in dem alle ▶ Antigene durch die vorliegenden Antikörper gebunden sind. Es liegen unlösliche ▶ Immunkomplexe vor.

Der Begriff „Äquivalenzbereich“ beschreibt bezogen auf immunchemische Untersuchungsmethoden ein bestimmtes Mengenverhältnis von Antigen und ▶ Antikörper.

In diesem Bereich sind alle vorhandenen Antigenbindungsstellen von Antikörpern besetzt, es liegen unlösliche Immunkomplexe vor. Dieser Konzentrationsbereich wird bei bestimmten immunchemischen Methoden wie z. B. der radialen Immundiffusion (▶ Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans) oder ▶ Immunelektrophorese angestrebt.

Bei turbidimetrisch oder nephelometrisch auszuwertenden Reaktionen ist zu bedenken, dass die Bindungskapazität der vorliegenden Antikörper soweit ausgenutzt ist, dass zusätzlich vorhandene Antigene keine Zunahme der Präzipitatmenge (oder Lichtstreuung/Absorption) auslösen und somit der Messung entgehen können (▶ Antigenüberschuss).

**Literatur.** Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose. 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt/Main, S 1918f

## Äquivalenzpunkt

T. ARNDT

**Synonym(e).** Stöchiometrischer Punkt; Endpunkt, theoretischer

**Englischer Begriff.** equivalence point

**Definition.** Zustand der ▶ Titration, bei dem die Menge der relevanten Inhaltsstoffe (Titrator) der zugeführten Titrierflüssigkeit derjenigen der titrierten Substanz (Titrant) chemisch äquivalent ist.

Bei einer Säure-Basen-Titration handelt es sich um jenen Punkt, bei dem äquivalente Mengen der Reaktanden, z. B.  $\text{H}^+$  und  $\text{OH}^-$  in der Analysenlösung vorliegen („Neutralpunkt“).

Der Äquivalenzpunkt einer Titration muss direkt erkennbar sein oder leicht erkennbar gemacht werden können. Dies kann durch Indikatoren, die bei einem bestimmten pH-Wert der ► **Analysenlösung** ihre Farbe ändern oder durch verschiedene spektrometrische (► **Spektrometrie**) und elektrochemische Methoden erfolgen.

**Literatur.** Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

### AQP4-Autoantikörper

► Autoantikörper gegen Aquaporin 4

### β1-AR-Ak

► Autoantikörper gegen β1-Adrenorezeptor

### Aräometer

► Urometer

### Arbeitsanweisung

► Standardarbeitsanweisung

## Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** AWMF

**Definition.** Die AWMF ist ein eingetragener Verein, in dem die wissenschaftlichen Fachgesellschaften der Medizin zusammengeschlossen sind zum Zwecke der Förderung der fächerübergreifenden Zusammenarbeit ihrer Mitgliedsgesellschaften bei der Wahrnehmung wissenschaftlich-medizinischer Aufgaben und Ziele gegenüber den damit befassten (politischen) Institutionen und Entscheidungsträgern.

Die 1962 von damals 16 Gesellschaften auf Anregung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in Frankfurt ins Leben gerufene AWMF ist ein eingetragener, gemeinnütziger Verein, dem derzeit 162 wissenschaftliche Fachgesellschaften aus allen Bereichen der Medizin angehören. Die AWMF vertritt Deutschland im Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) und verfolgt im Einzelnen folgende Aufgaben und Ziele:

- Erarbeitung grundsätzlicher und fächerübergreifender Empfehlungen und Resolutionen und Vertretung gegenüber staatlichen Institutionen und Körperschaften der Politik und ärztlicher Selbstverwaltung
- Vertretung der Interessen der Medizinischen Wissenschaft nach außen
- Förderung einer leistungs- und zukunftsorientierten Weiterentwicklung der medizinischen Wissenschaften und der ärztlichen Praxis durch Zusammenarbeit mit der Bundesärztekammer, dem medizinischen Fakultätentag, der Gemeinschaft fachärztlicher Berufsverbände und den Einrichtungen der Wissenschaftsförderung
- Qualitätssicherung ärztlicher Berufsausübung
- Elektronische Publikation wissenschaftlicher Literatur
- Erstellung und Publikation von Leitlinien für Diagnostik und Therapie.

Die AWMF-Aktivitäten werden getragen von der Delegiertenkonferenz, dem Präsidium und dem Präsidenten. Für die Bearbeitung besonderer Themen werden Kommissionen aus dem Kreis der Delegierten und gegebenenfalls durch Hinzuziehen Sachverständiger aus den Mitgliedsgesellschaften gebildet.

#### Adresse:

AWMF-Geschäftsstelle  
Ublerstr. 20  
D-40223 Düsseldorf  
Tel.: 0211 312828  
Fax: 0211 316819

AWMF-Büro Berlin  
Langenbeck-Virchow-Haus  
Luisenstr. 58/59  
D-10117 Berlin  
Tel.: 030 2800-4410  
Fax: 030 2800-4419  
Internet: www.awmf.org

## Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik

G. SCHUMANN

**Synonym(e).** AML

**Definition.** Arbeitsgemeinschaft medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften, die entweder ausschließlich labordiagnostisch tätig sind oder deren labordiagnostische Tätigkeit wesentlich zu ihrem Berufsbild beiträgt.

Die AML wurde am 21. April 1994 von 10 wissenschaftlichen Fachgesellschaften in Frankfurt gegründet. Später sind weitere Fachgesellschaften der AML beigetreten. Pendant auf Europäischer Ebene ist die European Confederation of Medical Laboratory (ECML) heute ► **European Laboratory Medicine** (ELM). Die AML soll fächerübergreifend der Förderung medizinischer Labordiagnostik dienen. Zu diesem Zweck werden regelmäßig Beratungen abgehalten und nach Bedarf Kommissionen gebildet. Die AML vertritt die Interessen labordiagnostisch tätiger wissenschaftlicher Fachgesellschaften durch Empfehlungen und Stellungnahmen zu aktuellen Problemen. Die Geschäftsstelle ist wechselnd an die Adresse des jeweiligen Vorsitzenden gebunden

**Literatur.** Thomas L (1994) Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik (AML) gegründet. Lab Med 18:342

## Arbeitsliste

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Arbeitsplatzliste

**Englischer Begriff.** worklist

**Definition.** Vom ► **Labor-EDV-System** generierte Zusammenfassung aller ausstehenden oder bearbeiteten Analysen eines Arbeitsplatzes

Die Arbeitsliste dient als Anweisung für den Arbeitsplatz, welche Proben zu bearbeiten sind. Arbeitslisten sollen im Laborinformationssystem (LIS) für den Anwender konfigurierbar sein, um ihr Layout und zusätzlich ausgegebene Informationen den jeweiligen Bedürfnissen anpassen zu können (Ausdruck von patientenspezifischen Angaben, Vorwerten, Barcodes, Auflistung von Anforderungen des aktuellen Tages, Auflistung aller offenen Anforderungen).

## Arbeitsplatzkonzentration, maximale

W.-R. KÜLPMANN

**Synonym(e).** MAK-Wert; Maximale Arbeitsplatz-Konzentration

**Englischer Begriff.** maximum allowable concentration at the workplace

**Definition.** Der MAK-Wert ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich 8-stündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 h im Allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt (z. B. durch ekelerregenden Geruch).

Seit dem Jahr 2010 besteht mit dem Inkrafttreten der neuen Gefahrstoffverordnung ein neues Grenzwertkonzept. Diese Verordnung kennt nur noch gesundheitsbasierte Grenzwerte, genannt Arbeits-

platzgrenzwert (AGW) und biologischer Grenzwert (BGW). Die alten Bezeichnungen MAK-Wert und BAT-Wert (► **Arbeitsstoff-Toleranzwert, biologischer**) können und sollen jedoch bis zur vollständigen Umsetzung der Verordnung als Richt- und Orientierungsgrößen weiter verwendet werden.

**Literatur.** DFG (2008) MAK- und BAT-Werte-Liste 2008. Wiley-VCH, Weinheim

Die Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Gefahrstoffverordnung – GefStoffV) (2010) Bundesgesetzblatt I, S. 1643

## Arbeitsplatzliste

► Arbeitsliste

## Arbeitsschutz

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Englischer Begriff.** occupational health and safety

**Definition.** Arbeitsschutz umfasst unter anderem Maßnahmen für eine sichere Arbeitsstätten- und Arbeitsplatzgestaltung, Lärmschutz, Gesundheit am Arbeitsplatz, Geräte- und Produktsicherheit oder den Umgang mit Gefahrstoffen. Ziel ist es, die Beschäftigten vor Gefahren und gesundheitlichem Schaden zu schützen.

① Gesunde und motivierte Beschäftigte garantieren den Erfolg eines Unternehmens. Daher ist Arbeitsschutz mehr als reine Unfallverhütung. Der Arbeitgeber hat nach dem Arbeitsschutzgesetz die erforderlichen Maßnahmen zu treffen, um die Sicherheit und den Gesundheitsschutz der Beschäftigten bei der Arbeit zu gewährleisten und zu verbessern. Hierzu muss er die am Arbeitsplatz bestehenden Gesundheitsgefährdungen beurteilen, um zielgerichtete, wirksame und kostengünstige Arbeitsschutzmaßnahmen durchführen zu können. Der Arbeitgeber hat die Beschäftigten über Gesundheitsgefährdungen und Schutzmaßnahmen zu unterrichten. Die Beschäftigten wiederum haben die Arbeitsschutzanweisungen des Arbeitgebers zu beachten und dafür Sorge zu tragen, dass durch ihre Tätigkeit sie selbst und andere Personen nicht gefährdet werden. Sie sind ferner verpflichtet, festgestellte Mängel, die Auswirkungen auf Sicherheit und Gesundheit haben können, dem Arbeitgeber zu melden.

Den Rahmen des deutschen Arbeitsschutzrechts bildet die EU-Richtlinie über „Maßnahmen zur Verbesserung des Gesundheitsschutzes der Arbeitnehmer am Arbeitsplatz“. Auf ihrer Grundlage sind inzwischen für viele einzelne Sachgebiete des betrieblichen Arbeitsschutzes Einzelrichtlinien erlassen worden, zum Beispiel zu Arbeitsstätten, Schutzausrüstungen, Bildschirmarbeit, Gefahrstoffen und biologischen Arbeitsstoffen sowie Sicherheitskennzeichnungen. Diese Richtlinien wurden in „Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit“ (Arbeitsschutzgesetz, ArbSchG) in deutsches Recht umgesetzt. Es regelt für alle Tätigkeitsbereiche die grundlegenden Arbeitsschutzpflichten des Arbeitgebers, die Pflichten und die Rechte der Beschäftigten sowie die Überwachung des Arbeitsschutzes nach diesem Gesetz durch die zuständigen staatlichen Behörden.

**Literatur.** Bundesministerium für Arbeit und Soziales. <http://www.bmas.de/DE/Service/Gesetze/arbSchG.html>

## Arbeitsstoff-Toleranzwert, biologischer

W.-R. KÜLPMANN

**Synonym(e).** BAT-Wert; Biologische Arbeitsstoff-Toleranz

**Englischer Begriff.** biological tolerance value

**Definition.** Der BAT-Wert ist die beim Menschen höchst zulässige Quantität eines Arbeitsstoffes bzw. -metaboliten oder die dadurch ausgelöste Abweichung eines biologischen Indikators von seiner Norm, die nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten auch dann nicht beeinträchtigt, wenn sie durch Einflüsse des Arbeitsplatzes regelhaft erzielt wird.

① Seit dem Jahr 2010 besteht mit dem Inkrafttreten der neuen Gefahrstoffverordnung ein neues Grenzwertkonzept. Diese Verordnung kennt nur noch gesundheitsbasierte Grenzwerte, genannt Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) und biologischer Grenzwert (BGW). Die alten Bezeichnungen MAK-Wert (► **Arbeitsplatzkonzentration, maximale**) und BAT-Wert können und sollen jedoch bis zur vollständigen Umsetzung der Verordnung als Richt- und Orientierungsgrößen weiter verwendet werden.

**Literatur.** DFG (2008) MAK- und BAT-Werte-Liste 2008. Wiley-VCH, Weinheim

Die Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Gefahrstoffverordnung – GefStoffV) (2010) Bundesgesetzblatt I, S. 1643

## Arber, Werner

R. WEISKIRCHEN

**Lebensdaten.** Schweizer Mikrobiologe und Genetiker geboren am 03. Juni 1929 in Gränichen im Aargau (Schweiz). Nach Besuch des Gymnasiums in der Kantonsschule Aarau absolvierte er 1949–1953 ein Studium der Naturwissenschaften und promovierte im Jahr 1958 in Genf. Nach einem Forschungsaufenthalt in Los Angeles (University of Southern California) kehrte er von 1959–1970 an die Universität Genf zurück und arbeitet seit 1971 am Biologischen Zentrum Basel, einer der bedeutendsten biowissenschaftlichen Grundlagenforschungseinrichtungen Europas.

**Verdienste.** Isolation und Charakterisierung eines neuen <sup>34</sup>Cl-Isomers, wesentliche Entdeckungen der ► **Bakteriophagen-Genetik**, im Jahr 1967 lieferte er Beiträge zur Entdeckung der ► **Restriktionsenzyme**. Für die Entdeckung, Isolierung und Charakterisierung der Restriktionsenzyme erhielt er 1978 zusammen mit Daniel Nathans und Hamilton O. Smith den Nobelpreis im Fach Medizin.

**Literatur.** <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1978/arber-auto-bio.html>

## Archivaukunft

► Archiv-Patientenauskunft

## Archivierung

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Dateiablage

**Englischer Begriff.** archiving

**Definition.** Sicherung von Daten der ► **Labor-EDV** durch Anlegen von Kopien mit der Möglichkeit, bei Bedarf darauf zurückgreifen zu können, falls die ursprünglichen Datenträger oder die darauf gespeicherten Daten zerstört werden.

① Zur Archivierung eignen sich Datenträger wie Magnetbänder (Streamer), beschreibbare CD/DVD oder Festplatten. Die zu sichernden Dateien der Labor-EDV sind mit einem Archivattribut versehen, welches die stattgehabte Archivierung codiert. Bei erneuter Sicherung werden diese dann – sofern seit der letzten Sicherung nicht verändert – ausgeklammert (inkrementelle Archivierung). Dies verkürzt die Archivierungszeit erheblich und eignet sich für die tägliche Datensicherung. Eine Komplettsicherung erstellt ein Abbild des gesamten Datenmaterials eines Datenträgers oder eines gesamten Systems. Eine Strategie zur Datensicherung (► **Datensicherungsstrategien**) für das medizinische Labor ist jeweils auszuarbeiten (z. B. ständige Spiegelung aktueller Daten, tägliche Sicherung des gesamten Datenbestandes, quartalsweise Komplettsicherung des Datenbestandes etc.), die Verantwortlichkeit für die Durchführung der regelmäßigen Sicherung und ihrer Kontrolle ist festzulegen.

Eine besondere Verantwortung obliegt dem Laborleiter bei der Einhaltung der gesetzlichen Aufbewahrungsfristen für medizinische Daten sowie der Verfügbarkeit behandlungsrelevanter Befunde (etwa Verläufe von Tumormarkern oder des Antikörper-Archivs in der Transfusionsmedizin). Der z. T. vorgeschriebene jahrzehntelan-

ge Zugriff auf ► **Patientendaten** überdauert einen oder gar mehrere Systemwechsel der Labor-EDV. Es ist sicherzustellen, dass die Daten eines abgelösten Systems in einem nichtproprietären Format verfügbar bleiben (z. B. durch Archivierung im universellen ASCII-Format; ► **ASCII-Oberfläche**) und der Datenbestand nicht durch die Alterung der ► **Datenträger** unbrauchbar wird.

## Archiv-Patientenauskunft

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Archivauskunft

**Englischer Begriff.** archive queries

**Definition.** Einsichtsmöglichkeit in Untersuchungsergebnisse der Labor-EDV, welche im Datensicherungs-Archiv abgelegt sind.

**i** Im ► **Labor-EDV-System** muss dem Mediziner vor Ort eine Möglichkeit geboten werden, Einsicht in ältere Laborergebnisse zu nehmen, welche nicht mehr im aktuellen Datenbestand vorliegen, sondern archiviert wurden. Das System muss nach Eingabe des Namens des gesuchten Patienten (► **Patientendaten**) eine eindeutige Aussage zum Ablageort der Daten treffen (i. d. R. Bezeichnung der Nummer oder des Zeitraums des Sicherungsdatenträgers). Nach Einlegen des Archivdatenträgers (► **Datenträger**) werden die gesuchten Daten in den aktuellen Datenbestand einkopiert, um dann in gewohnter voller Funktionalität für Auskunfts- und Ausdruckzwecke zur Verfügung zu stehen.

## Arcus-Sinus-Transformation

► Transformation, Arcus-Sinus-

## Arg

► Arginin

## Arginin

A.C. SEWELL

**Synonym(e).** Arg

**Englischer Begriff.** arginine

**Definition.** Eine proteinogene, basische  $\alpha$ -Aminosäure. Die Bezeichnung Arginin (lat. argentum: Silber) entstand, da die Aminosäure zuerst als Silbersalz isoliert worden ist.

**Struktur.** ► **Aminosäuren**

**Molmasse.** 174,20 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Arg ist weit verbreitet. Es befindet sich in fast allen Eiweißen und in freier Form in vielen Pflanzen.

Im Harnstoffzyklus entsteht Arg aus Carbamoylphosphat, Ornithin (► **Ornithin**) und Aspartat (► **Asparaginsäure**) und dient dabei zur Entgiftung des Körpers von Ammoniak. Arginase wandelt Arg zu Ornithin unter Bildung von ► **Harnstoff** um.

Darüber hinaus sind Arg und ► **Glyzin** Ausgangsstoffe der Kreatin-synthese.

**Pathophysiologie.** Arg ist eine Quelle für energiereiche Stickstoff-Phosphat-Verbindungen im Organismus und ist an zahlreichen biochemischen Prozessen beteiligt. Es ist die alleinige Vorstufe von ► **Stickstoffmonoxid** (NO).

Zahlreiche angeborene Störungen der Harnstoffsynthese führen zu einem Arg-Mangel. In diesen Fällen ist eine Arg-Supplementierung notwendig.

Erhöhte Plasma-Konzentrationen finden sich bei Arginase-mangel, im Urin sind erhöhte Werte zusammen mit Ornithin und Lysin ein Hinweis auf Cystinurie.

Für Katzen ist Arg von fundamentaler Bedeutung. Eine argininfreie Diät würde bei diesen Tieren zu Hyperammonämie und Tod führen.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma, Liquor, Urin, Trockenblut

**Analytik.** ► **Aminosäuren**

**Referenzbereich — Erwachsene.** ► **Aminosäuren**

**Indikation.** Verdacht auf Hyperammonämie unterschiedlicher Ursachen. Überwachung von Patienten mit einer angeborenen Harnstoffzyklusstörung.

**Literatur.** Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 53–90

Flynn NE, Meininger CJ, Haynes TE et al (2002) The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacology. Biomed Pharmacother 56:427–438

## Argininobbernsteinsäure

A.C. SEWELL

**Synonym(e).** ASA

**Englischer Begriff.** argininosuccinic acid

**Definition.** Marker eines Argininosuccinatyasemangels

**i** ASA ist normalerweise in menschlichen Körperflüssigkeiten nicht vorhanden. Patienten mit Argininosuccinatyasemangel (angeborene ► **Harnstoffzyklusstörung**) weisen jedoch erhöhte Plasma- und Urinkonzentrationen auf.

**Literatur.** Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis, Urban & Schwarzenberg, Munich and Baltimore

Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics, Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 53–90

## Arginin-Provokationstest

► Arginin-Test

## Arginin-Test

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).** Arginin-Provokationstest

**Englischer Begriff.** arginine test

**Definition.** Funktionstest in der Diagnostik des Wachstumshormonmangels

**Durchführung.** Infusion von ► **Arginin** (0,5 g/kg KG über ~30 min) führt zur Stimulation der Wachstumshormonsekretion. Dieser Effekt beruht vermutlich auf einer Potenzierung der Wirkung des ► **Wachstumshormon-Releasinghormons**. Glukose und Wachstumshormon werden vor Infusion und nach 30, 60 und 90 min bestimmt. Der Test wird auch in Kombination mit GHRH-Gabe (1  $\mu$ g/kg KG als Bolus) durchgeführt und wird von einigen Autoren als Alternative zum ► **Insulin-Hypoglykämie-Test** angesehen.

Zur Bestimmung von ► **Glukose** und ► **Wachstumshormon** s. dort.

## (Arginin-)Vasopressin

► Antidiuretisches Hormon

## Arithmetischer Mittelwert

► Mittelwert, arithmetischer

## Arithmetisches Mittel

► Mittelwert, arithmetischer

## ARMS-PCR

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Allel-spezifische PCR

**Englischer Begriff.** amplification-refractory mutation system; allele-specific amplification

**Definition.** Methode zur Detektion bekannter Punkt- ▶ Mutationen oder Polymorphismen (▶ Polymorphismus) mittels ▶ Polymerase-Kettenreaktion und spezifischer Primersonden.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Ein ▶ Primer, der aufgrund eines Mismatches an seinem 3'-Ende nicht effektiv an die template DNA binden kann, ist in der PCR-Reaktion mit einem zweiten bindenden Primer nicht in der Lage, eine Neustrangsynthese zu initiieren. Ein zu der Mutationsstelle komplementärer Primer jedoch kann mit dem gemeinsam bindenden Primer ein ▶ Amplicon generieren. Für die Allel-spezifische PCR nutzt man diesen Umstand aus und konstruiert zwei unterschiedliche Primer, die in zwei getrennten PCR-Reaktionen mit einem gemeinsamen Primer eingesetzt werden. Durch anschließende Auftrennung und Detektion der PCR-Produkte in einem ▶ Agarose- oder Polyacrylamidgel lässt sich so der ▶ Genotyp charakterisieren.

**Einsatzgebiet.** Die Methode kann ausgenutzt werden um Gen-Polymorphismen oder Mutationen (insbesondere Punktmutationen) nachzuweisen.

**Untersuchungsmaterial.** In der Regel wird bei dieser Methode genomische DNA eingesetzt. Sie kann jedoch auch auf ▶ cDNA eingesetzt werden.

**Instrumentierung.** ▶ Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

**Spezifität.** Die Spezifität ergibt sich aus den verwendeten Primern. Die Methode wird so eingestellt, dass nur eine 100 %ige Homologie des Primers zu der template DNA zu einem PCR-Produkt führt.

**Sensitivität.** Wie alle auf der PCR-Technologie basierenden Nachweisverfahren lässt sich eine hohe Sensitivität erreichen.

**Fehlermöglichkeit.** ▶ PCR. Wichtig ist, dass die PCR-Bedingungen (insbes. die Annealing-Temperatur) penibel eingehalten werden, da sich die diskriminierenden Primer innerhalb der beiden verschiedenen Ansätze i. d. R. nur um ein ▶ Nukleotid unterscheiden. Eine zu niedrige ▶ Annealing-Temperatur führt zu ungewünschten Hybridisierungen und zu Produktion eines ungewünschten Extensionsproduktes. Eine Unterscheidung der beiden Allele ist unter diesen Bedingungen nicht möglich.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Die Verwendung der ARMS-PCR erlaubt eine elegante Bestimmung des Genotyps. Pro Patient werden jeweils zwei getrennte PCR-Reaktionen durchgeführt, die die beiden verschiedenen Primerkonstellationen enthalten. Auf diese Weise kann eindeutig zwischen den Genotypen (homozygot Wildtyp, heterozygot, homozygot Mutante) unterschieden werden.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Das Verfahren ist geeignet, um eine Mutation molekular diagnostisch darzustellen. Sie sollte zur Bestätigung einer genetischen Erkrankung, die aufgrund einer Mutation entsteht, verwendet werden.

**Literatur.** Newton CR, Graham A, Heptinstall IE et al (1989) Analysis of Any Point Mutation in DNA. The Amplification Refractory Mutation System (ARMS). Nucleic Acids Res 17:2503–2515

## Arneth-Index der neutrophilen Granulozyten

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Arneth-Index; Arneth-Zahl

**Englischer Begriff.** Arneth's count

**Definition.** Heute nicht mehr gebräuchliche quantitative Subdifferen-

zierung der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten auf Basis der Zahl ihrer Kernsegmente ( $n = 1-5$ ).

**i** Der von dem deutschen Hämatologen J. Arneth (1873–1955) entwickelte Index gibt die prozentuale Verteilung der nach Zahl ihrer Kernsegmente subklassifizierten neutrophilen Granulozyten (▶ Granulozyten, segmentkernige) an. Die übliche Zahl der Kernsegmente reifer polymorphkerniger Granulozyten variiert zwischen 2 (35 %) und 3 (41 %). Eine Abweichung nach unten (Linksverschiebung) kann u. a. bei Infektionen, Intoxikationen, Malignomen, Hämolyse, eine Abweichung nach oben (Rechtsverschiebung) u. a. bei Mangelversorgung mit ▶ Vitamin B12 und ▶ Folsäure und bei überalterten Neutrophilen beobachtet werden (▶ Granulozytopenose). Der Index hat heute keinen diagnostischen Stellenwert mehr.

**Literatur.** Arneth J (1904) Die neutrophilen weissen Blutkörperchen bei Infektions-Krankheiten. Fischer-Verlag, Jena

## Aromatase

W. HUBL

**Synonym(e).** CYP19A1

**Englischer Begriff.** aromatase

**Definition.** Aromatase gehört zur Cytochrom-P450-Superfamilie. Im Organismus bewirkt die Aromatase die Aromatisierung von ▶ Androgenen zu den ▶ Estrogenen.

**i** Die Aromatase ist ein Schlüsselenzym in der Steroidgenese und spielt eine wichtige Rolle in sexueller Differenzierung, Fertilität und Kanzerogenese.

Die Aromatase wandelt im Rahmen der Biosynthese der ▶ Steroidhormone ▶ Androstendion zum ▶ Estron und ▶ Testosteron zum ▶ Estradiol um. Diese Aromatisierung erfolgt sowohl in Gonaden, Ovar und Hoden, als auch im Muskel- und Fettgewebe sowie in der Nebennierenrinde.

Besondere Bedeutung hat die Hemmung der Aromatase bei der Therapie des hormonempfindlichen Mammakarzinoms nach der Menopause oder nach Entfernung der Ovarien erlangt. Hierbei wird die Estrogenproduktion im Muskel- bzw. Fettgewebe gehemmt.

Zur Kontrolle der Wirksamkeit der Aromatasehemmung mit unterschiedlichen Substanzen wurden hochempfindliche ▶ Immunoassays zur Bestimmung der Estrogenblockierung mit Estradiol, Estron und Estronsulfat entwickelt.

Zur direkten Bestimmung der Aromatase wurden Immunoassays eingeführt, die nach einer Inkubation von Androgenen mit Ratten-Ovarien-Mikrosomen die freigesetzten Estronkonzentrationen erfassen.

**Literatur.** Geisler J, Ekse D, Helle H et al (2008) An optimized, highly sensitive radioimmunoassay for the simultaneous measurement of estrone, estradiol and estrone sulfate in the ultra-low range in human plasma samples. J Steroid Biochem Mol Biol 109:90–95

Satoh K, Nonaka R, Ishikawa F et al (2008) In vitro screening assay for detecting aromatase activity using rat ovarian microsomes and estrone ELISA. Biol Pharm Bull 31:357–362.

## Aromate

W.-R. KÜLPMANN, CHR. VIDAL

**Synonym(e).** BTEX

**Englischer Begriff.** aromatics

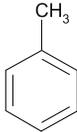
**Definition.** Aromatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Benzol (▶ Abb. 1), Toluol (▶ Abb. 2), Ethylbenzol und Xylol (▶ Abb. 3), die in Kraftstoff sowie Lackverdünnern und Pinselreinigern häufig vorkommen.

**Molmasse.** ▶ Tab. 1

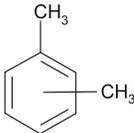
**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Benzol: Benzol wird überwiegend per inhalationem aufgenommen, aber auch über die Magenschleimhaut und die Haut. Es reichert sich im Fettgewebe an. Die Elimination erfolgt bis zu 50 % unverändert über die Lunge. Renal



Aromate. Abb. 1. Strukturformel Benzol



Aromate. Abb. 2. Strukturformel Toluol



Aromate. Abb. 3. Strukturformel Xylol

werden ganz überwiegend Abbauprodukte (z. B. Phenol) in Form von Sulfat- bzw. Glukuronsäure-Konjugaten ausgeschieden.

**Toluol:** Zufuhr s. Benzol. Anreicherung im Fettgewebe. Ca. 20 % wird unverändert abgeatmet, 80 % werden in der Leber oxidiert und – mit Glyzin zu Hippursäure konjugiert – im Urin ausgeschieden.

**Ethylbenzol:** Aufnahme und Verteilung vermutlich ähnlich wie Toluol. Nach Metabolisierung u. a. zu Mandelsäure und Phenylglyoxylsäure Ausscheidung im Urin.

**Xylol:** Aufnahme ähnlich Benzol. Anreicherung im Fettgewebe. In der Leber werden die Xylole oxidiert und durch anschließende Konjugation mit Glyzin in Methylhippursäure umgewandelt. Außerdem entstehen Dimethylphenole, Methylbenzoesäure und Xylenole. Xylole werden unverändert abgeatmet, die Metabolite renal eliminiert.

**Funktion und Pathophysiologie.** Zu Vergiftungen mit den Aromaten kann es am Arbeitsplatz bei Nichtbeachtung der Vorschriften oder Unfällen kommen, sowie beim „Schnüffeln“.

**Benzol:** Bei leichter Vergiftung werden Rauscherscheinungen mit Euphorie, aber auch Schwindel und Kopfschmerzen angegeben, bei schwerer Vergiftung finden sich Krämpfe, Koma, Herzrhythmusstörungen. Bei chronischer Exposition wird die Hämatopoese geschädigt mit erhöhtem Risiko für akute myeloische und Monozyten-Leukämie. Benzol gilt als geschädigend und karzinogen.

**Toluol:** Ähnlich wie Benzol, besonders bei Schnüfflern beliebt.

**Ethylbenzol:** Schleimhautreizungen.

**Xylol:** Narkotische Wirkung, Atemwegsreizung, Funktionsstörung von Herz, Leber und Niere.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Blut, Urin

**Analytik.** Gaschromatographische Dampfraumanalyse (Headspace GC; ▶ **Gaschromatographie**) mit Flammenionisationsdetektor (▶ **Flammenemissionsspektrometrie**); Gasprüfröhrchen (Asservate)

**Referenzbereich — Erwachsene.** ▶ Tab. 1

**Indikation.** Kontrolle bei (beruflicher) Exposition und Verdacht auf Vergiftung.

**Benzol:** 22,5 g Benzol/m<sup>3</sup> Raumluft sollen nach ca. 30 min tödlich sein, ebenso Trinken von 10 ml Benzol.

**Toluol:** 0,3–0,6 mg/L Blut werden bei mittelschweren, 10 mg/L und mehr bei tödlichen Intoxikationen gefunden. Bei Gewöhnung werden jedoch auch noch höhere Konzentrationen überlebt.

**Ethylbenzol und Xylol:** Keine bzw. wenige dokumentierte Fälle.

**Literatur.** Degel F (2009) Aromatics (BTEX). In: Külpmann WR (ed) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, pp 523–531

## ARPA

▶ Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine

Aromate. Tab. 1. Referenzwerte für Aromate

Bestandteil	Molmasse (g)	System	Referenzbereich
Benzol	78,11	Blut	< 0,2 µg/L
Phenol <sup>1</sup>	94,11	Urin	< 15 mg/L
Toluol	92,1	Blut	< 1,14 µg/L
o-Kresol <sup>1</sup>	108,14	Urin	< 0,5 mg/L
Ethylbenzol	106,2	Blut	< 0,5 µg/L
Xylole	106,2	Blut	< 3,0 µg/L
Methylhippursäure <sup>1</sup>	193,2	Urin	< 10 mg/L

<sup>1</sup> zugehörige Messgröße im Urin

## ARQ

▶ Aldosteron-Renin-Quotient

## Array

R. WEISKIRCHEN

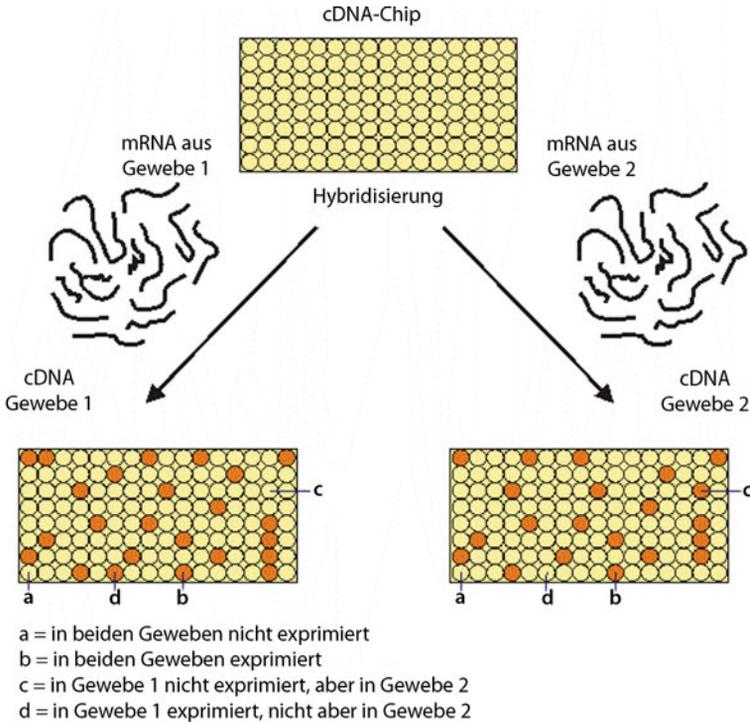
**Synonym(e).** Chip; Genchip; Biochip

**Definition.** Vorlage, welche benutzt wird, um biologisches Material wie ▶ **Nukleinsäuren**, ▶ **Peptide** oder Proteine in hoher Dichte aufzutragen und zu binden.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Ein Array besteht aus oder beinhaltet feste Trägersubstanz, auf dem große Mengen an Proben (Nukleinsäuren, Proteine) in geregelten Abständen und nach festem Muster aufgebracht sind. Die einzelnen Arrays können auf diese Weise für parallele (vergleichende) Experimente (z. B. Analyse differenzieller Genaktivität) oder zur gleichzeitigen Analyse vieler verschiedener Proben (z. B. ▶ **Mutationserkennung**) genutzt werden (▶ **Abb. 1**).

**Einsatzgebiet.** Bei der Mutationserkennung mittels Array werden synthetisch hergestellte ▶ **Oligonukleotide** an einen Träger gekoppelt (aufgespottet) oder direkt am Träger synthetisiert und danach mit der zu testenden Patienten-DNA hybridisiert und der Genotyp des Patienten bzgl. eines oder vieler Allele festgelegt. An einem solchen Chip lassen sich tausende von Oligonukleotiden binden, sodass alle Sequenzvariationen an jeder Stelle der zu untersuchenden Gene parallel analysiert werden können. Bei der Verwendung von Chips zur differenziellen Genanalytik (▶ **cDNA-Array**) befinden sich auf dem Trägermaterial sehr viele verschiedene cDNAs, die mittels ▶ **Hybridisierung** mit markierten ▶ **mRNA-Molekülen** analysiert werden können. Durch parallele Hybridisierung zweier identischer Arrays mit unterschiedlichen Proben kann ein sog. vergleichendes Expressionsprofil aufgenommen und differenzielle Genaktivität nachgewiesen werden. Heutzutage werden solche Analysen oftmals auf einem Array durchgeführt, der gleichzeitig mit zwei unterschiedlich fluoreszenzmarkierten (▶ **Fluoreszenzmarkierung**) Proben hybridisiert wird, die aus den zu vergleichenden Biomaterialien stammen. Der anschließende Vergleich der einzelnen Fluoreszenzintensitäten erlaubt eine Aussage über die relative Expression in den beiden Proben. Die Arraytechnologie erlaubt nicht nur die Analyse von Nukleinsäuren. Protein-Arrays oder auch ▶ **Antikörper-Arrays** finden vielerlei Anwendung. Mit ihnen kann die Präsenz von Antikörpern (z. B. bei Autoimmunerkrankungen) oder Proteinen (z. B. bei der Erfassung von ▶ **Tumormarkern**) quantitativ und qualitativ erfasst werden.

**Untersuchungsmaterial.** Je nach verwendetem Array werden Nukleinsäuren (DNA, RNA) oder Proteine eingesetzt, die je nach Fragestel-



Array. Abb. 1. Schematische Darstellung der Funktionsweise eines Array-Chips.

lung aus verschiedenen Zellen, Geweben oder auch Körperflüssigkeiten stammen.

**Instrumentierung.** Für die Herstellung der Arrays werden aufwendige, kostenintensive Instrumente (sog. Spotter) verwendet. Mit ihnen lassen sich die einzelnen Proben in genau definierten Konzentrationen und Lokalisationen auf dem Array aufbringen. Nach der eigentlichen Hybridisierung erfolgt die Auswertung eines Arrays i. d. R. mit einem speziell konzipierten Auswertesystem (Read-out-System). Dieses ist auf das Format des Arrays abgestimmt.

**Fehlermöglichkeit.** In der Anfangsphase war die Fehlerquote hoch und die Reproduzierbarkeit von Array zu Array gering. Insbesondere die Entwicklung neuerer Spotter- und Auswertesysteme hat die Arraytechnologie zuverlässiger gemacht. Heutzutage unterliegen Arrays, die in der molekularen Diagnostik eingesetzt werden, hohen Standards. Die Fehlermöglichkeit einer falschen Diagnose lässt sich dadurch reduzieren, dass die Analytik mehrfach durchgeführt wird bzw. indem die Hersteller der Arrays die zu untersuchenden Nuklein- oder Proteinproben mehrfach auf die Filter aufbringen.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Die Hersteller von Arrays sind bestrebt weitere Miniaturisierungen, bessere Reproduzierbarkeiten bei leichter Handhabung, sowie niedrigere Kosten pro Chip zu erreichen. Die weitere Verbreitung wird dazu führen, dass die Kosten pro Analyse in Zukunft fallen.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Die Array-Technologie wird in Zukunft dazu beitragen, das pathogenetische Verständnis vieler Erkrankungen und deren Diagnose zu revolutionieren. Mit dieser Methode können mehrere zehntausend Biomoleküle in einem Ansatz untersucht werden, weshalb zeitaufwändige Screeningverfahren abgelöst werden können. Auf der anderen Seite werden die sich daraus ergebenden rechtlichen und ethischen Fragestellungen kontrovers diskutiert.

**ARS**

▶ Sequenz, autonom replizierende

**Arsen**

D. MEISSNER

**Englischer Begriff.** arsenic

**Definition.** Arsen (chemisches Symbol: As) ist ein Element der Stickstoffgruppe mit der Ordnungszahl 33. Es gehört zu den für den Menschen nicht essenziellen, in vielen Verbindungen toxisch wirkenden  
 ▶ **Ultraspurenelementen.**

**Struktur.** Arsen tritt in den Oxydationsstufen -3 bis +5 auf, freie Kationen sind nicht vorhanden. In den Körper gelangt Arsen in Form anorganischer (verbunden mit Wasserstoff, Sauerstoff, Schwefel) und organischer (verbunden mit Alkyl- oder Arylresten) Arsenverbindungen. In Knochen wird Arsen als Arsenat, in anderen Organen und Geweben als dreiwertige Verbindung gespeichert.

**Molmasse.** Relative Atommasse: 74,9216

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die Aufnahme von Arsen erfolgt hauptsächlich über Nahrungsmittel und Getränke, die Aufnahme über Inhalation und die Haut spielt eine untergeordnete Rolle. Die Resorptionsrate ist stark von der Art der Verbindung abhängig und kann bis zu 90 % betragen. Die Verteilung über das Blut erfolgt rasch in Leber, Nieren und Lunge. Zur Langzeitspeicherung dienen vorwiegend Haare, Nägel, Zähne, Knochen und Haut. Arsen passiert die Plazentaschranke. Die Ausscheidung verläuft in drei Phasen über die Nieren und ist von der Art der Arsenverbindung abhängig. Bei starker Exposition ist eine Elimination auch über die Galle möglich. Tolerierbare Aufnahme pro Tag: 0,1 µg/kg KG.

**Halbwertszeit.** Wegen der dreiphasigen Ausscheidungskinetik wer-

den drei Halbwertszeiten von 2 Tagen (66 %), 9 Tagen (30 %) und 38 Tagen (4 %) angenommen. Bei Arsenverbindungen marinen Ursprungs liegt die Halbwertszeit bei 20 h.

**Funktion und Pathophysiologie.** Beim Menschen konnte bisher keine physiologische Funktion von Arsen nachgewiesen werden. Dagegen wurden bei mehreren Tierespezies Wachstums- und Funktionseinschränkungen beobachtet, wenn arsendefizitäres Futter verabreicht wurde. Von klinischer Bedeutung sind Vergiftungen durch Arsenverbindungen. Expositionsquellen sind Wasser, Boden und Luft in Gebieten mit hoher Belastung (Bangladesh, Taiwan, Mongolei u. a.), Präparate für die Landwirtschaft (Tierproduktion, Baumwolle, Weinbau), Holzschutzmittel, früher auch Farben und Arzneimittel. Akute Intoxikationen, die meist kriminelle oder suizidale Hintergründe haben, sind heute selten. Es kommt zu schweren Schädigungen der meisten Organe, zu hämatologischen, neurologischen und kardiovaskulären Komplikationen und zu Hautveränderungen. Die letale Dosis liegt für Erwachsene bei 70–180 mg Arsenik. Chronische Intoxikationen äußern sich an der Haut durch Hyperpigmentierung und Hyperkeratosen sowie in Nerven- und Gefäßerkrankungen. Arsenverbindungen wirken darüber hinaus kanzerogen. Da die einzelnen Arsenspezies sich in ihrer toxikologischen und kanzerogenen Wirkung unterscheiden, ist eine ▶ **Speziationsanalyse** im Urin zu empfehlen. Die Behandlung der As-Vergiftung erfolgt mit Chelatbildnern (BAL, DMPS) oder Dialyse.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Blut, Serum, Urin, Haare, Nägel

**Probenstabilität.** Vollblut, Serum, Plasma: 20 °C: 7 Tage, 4–8 °C: 14 Tage, –20 °C: 1 Jahr. Urin: 20 °C: 3 Tage, 4–8 °C: 7 Tage, –20 °C: 1 Jahr. Gewebe: –20 °C: 1/2 Jahr

**Präanalytik.** Vor der Blutabnahme und Urinsammlung drei Tage lang keinen Fisch und keine Meeresfrüchte. Empfohlen wird 24-h-Sammelurin oder Morgenurin. Hohe Kontaminationsgefahr durch Wasser, Reagenzien und Geräte. Spurenelementfreie Abnahmegeräte und Sammel- bzw. Transportgefäße verwenden. Matrixeinflüsse können erheblich sein, deshalb ist Mineralisation der Probe oder Reduktion zu AsH<sub>3</sub> nötig.

**Analytik.** Flammenatombabsorptionsspektrometrie, Hydrid-AAS, elektrochemische Methoden, ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectrometry ▶ **Massenspektrometrie**), Neutronenaktivierungsanalyse, ▶ **Speziationsanalyse** im Urin mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie/Hydrid-AAS.

**Konventionelle Einheit.** µg/L, µg/d, µg/g Kreatinin, µg/kg

**Internationale Einheit.** nmol/L, nmol/d, nmol/g Kreatinin, µmol/kg

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit.** nmol/L(d,g) = 13,347 × µg/L(d,g), µg/L(d,g) = 0,074922 × nmol/L(d,g)

**Referenzbereich — Erwachsene.** (Cave! Kein Fischverzehr 48 h vor Entnahme) Blut, Serum: < 12 µg/L, Urin: < 15 µg/L, Haare: < 0,5 µg/g, Nägel: < 1,2 µg/g

**Referenzbereich — Kinder.** s. Erwachsene

**Indikation.** Arsen im Blut oder Serum bei Verdacht auf akute Intoxikation, im Urin, in Haaren oder Nägeln bei Verdacht auf chronische Intoxikation bei Langzeitexposition.

**Interpretation.** Die Arsenaufnahme und die Referenzwerte sind ernährungsabhängig, reich an Arsen sind Fisch und Meeresfrüchte. Bei Werten > 50 µg/L Blut, > 60 µg/L Urin oder > 2 µg/g Haare wurden klinische Symptome beobachtet, sodass Kontrollen zu empfehlen sind. Die MAK-Kommission hat als biologischen Leitwert 50 µg Arsen/L Urin festgelegt (▶ **Arbeitsstoff-Toleranzwert, biologischer**). TRK-Wert: 0,1 mg As/m<sup>3</sup> (▶ **Technische Richtkonzentration**), PTWI-Wert 15 µg As/kg KG; Grenzwert im Trinkwasser: 10 µg As/L.

**Diagnostische Wertigkeit.** Nachweis einer übermäßigen Aufnahme oder einer Vergiftung

**Literatur.** Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (2003) Stoffmonographie Arsen – Referenzwert für Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46:1098–1106

## ARS-Sequenz

▶ Sequenz, autonom replizierende

## Art einer Größe

W.-R. KÜLPMANN

**Synonym(e).** Größenart

**Englischer Begriff.** kind of quantity

**Definition.** Aspekt, der untereinander vergleichbaren Größen gemeinsam ist [VIM (2010)]. Für Anmerkungen s. Literatur.

**Literatur.** BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010). Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

## ART4

▶ Dombrock(DO)-Blutgruppensystem

## Arylamidase

▶ Leuzinarylamidase(n)

## Arylsulfatase B

▶ Mukopolysaccharide

## Arzneimittleffekte

W.G. GUDER

**Englischer Begriff.** drug effects; drug interference; drug action

**Definition.** Unter Arzneimittelwirkungen versteht man sowohl die therapeutisch gewollten oder als Nebenwirkung erfolgenden Veränderungen eines Analyten im jeweiligen Untersuchungsmaterial als auch Störungen von analytischen Verfahren durch Anwesenheit eines Arzneimittels oder seiner Metabolite in der analytischen Probe. Das Messergebnis des vom Arzneimittel verschiedenen Analyten wird falsch hoch oder falsch niedrig durch die Störung.

**Pathophysiologie.** Arzneimittelwirkungen als Einflussgrößen auf Laboratoriumsergebnisse (▶ **Drogen als Einflussgrößen**):

Arzneimittel verändern in vivo die Konzentrationen gemessener Analyten durch eine Fülle von Wirkungsmechanismen, die teils Ausdruck der gewünschten therapeutischen Effekte, teils oft unbekannt Nebenwirkungen des Medikaments darstellen. Als Beispiele seien die Enzyminduktion der ▶ **γ-Glutamyltransferase** durch ▶ **Phenytol** und die Senkung der ▶ **Harnsäure** durch Hemmung des Purinumbaus durch Allopurinol genannt.

Arzneimittel – Interferenzen entstehen durch verschiedene Mechanismen:

Arzneimittel, die mit der Probe in den analytischen Prozess transferiert werden, können durch verschiedene Mechanismen als ▶ **Störgrößen** wirken. So stört Spironolacton durch ▶ **Kreuzreaktivität** bei der Bestimmung von ▶ **Digoxin**, Cephalotine reagieren bei der ▶ **Jaffe-Reaktion** positiv und erhöhen dadurch das Ergebnis des ▶ **Kreatinins**.

Während Arzneimittelwirkungen auf die Konzentration des Analyten per Definition unabhängig von der angewendeten Methode sind, können Störgrößen durch Wahl einer spezifischeren Methode eliminiert werden. Die Fülle beschriebener Arzneimittelwirkungen ist in Sammelbänden verfügbar, die auch die jeweiligen Literaturstellen angeben.

Aus diesem Grunde sollten alle angewendeten Arzneimittel dem Analytiker bekannt sein und in die Interpretation des Ergebnisses einfließen.

**Literatur.** Tryding N, Tufvesson C, Sonntag O (1996) Drug Effects in Clinical Chemistry. Clinically Important Analytical Interferences and Biological Effects of Drugs on Biochemical and Haematological Laboratory Investigations. 7th edn. AB Realtryk, Stockholm  
 Young DS (2000) Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests. 5th edn. AACCC Press, Washington DC

## Arzneistoffkonzentration, freie

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** free drug concentration

**Definition.** Konzentration des nicht (an Protein) gebundenen Pharmakons

Im Plasma sind viele Pharmaka teilweise oder überwiegend an Proteine, wie z. B. ▶ **Albumin** oder  $\alpha_1$ -saurer Glykoprotein (**Glykoprotein,  $\alpha_1$ -saurer**), gebunden. Meist ist nur der ungebundene Arzneistoff wirksam. Bei der Beurteilung der Gesamtkonzentration geht man von einem festen Verhältnis zwischen freier und gebundener Fraktion aus. Wenn das Pharmakon aber ganz überwiegend z. B. an Albumin gebunden vorliegt, kann eine ausgeprägte Hypalbuminämie zu einem Anstieg der freien Konzentration führen. Es treten toxische Symptome auf, obwohl die Gesamtkonzentration im therapeutischen Bereich liegt. Ähnliche Effekte treten auf, wenn ein Arzneistoff durch eine andere Substanz aus der Bindung verdrängt wird.

**Literatur.** Gladtko E, von Hattingberg HM (1973) Pharmakokinetik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Ärztin/Arzt für Labor(atoriums)medizin

▶ Labor(atoriums)medizin, Ärztin/Arzt für

## Ärztin/Arzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie

▶ Mikrobiologie, Ärztin/Arzt für

## ASA

▶ Argininobornsteinsäure

## ASAT

▶ Aspartat-Aminotransferase

## ASCA

▶ Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*

## Aschheim-Zondek-Schwangerschaftstest

▶ Schwangerschaftstest nach Aschheim und Zondek

## ASCII-Oberfläche

O. COLHOUN

**Englischer Begriff.** ASCII-based user interface

**Definition.** Text- bzw. zeichenorientierte Benutzeroberfläche für die Benutzung von Programmen wie etwa einem ▶ **Labor-EDV-System** (befehlsorientierte Benutzerschnittstelle).

Die ASCII-Oberfläche stellt die ursprüngliche Form der Bildschirmoberfläche eines Softwareprogramms dar. Dem Nutzer steht eine leere Bildschirmfläche zur Verfügung, die über die Tastatur mit Befehlen gefüllt werden kann. Zur Bildschirmdarstellung steht nur ein begrenzter Satz an Zeichen (ASCII-Zeichensatz) zur Verfügung (Textmodus).

## Ascorbinsäure

▶ Vitamin C

## ASGPR-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren

## Ashby-Methode

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** Ashby-Verfahren

**Englischer Begriff.** Ashby technique

**Definition.** Nichtradioaktive Methode zur Bestimmung der Lebensdauer/Halbwertszeit und des Volumens zirkulierender menschlicher Erythrozyten

Die von der Amerikanerin W. Ashby (1879–1975) im Jahr 1919 vorgestellte, in der Folgezeit sehr oft eingesetzte Methode der Injektion kompatibler blutgruppenunterschiedlicher Erythrozyten in die Zirkulation erlaubte erstmalig die exakte, nichtradioaktive Bestimmung sowohl der Lebensdauer als auch des Volumens (▶ **Erythrozytenvolumen**) zirkulierender ▶ **Erythrozyten**. Die Methode basiert auf der Transfusion von Typ-0-Spender-Erythrozyten in Empfänger der Blutgruppe A oder B mit nachfolgender sequenzieller zeitlicher Bestimmung der 0-Erythrozytenzahl nach Agglutination der A- oder B-Empfänger-Erythrozyten mit Anti-A- oder Anti-B-Serum (▶ **AB0-Blutgruppensystem**). Die Zahl der nichtagglutinierten 0-Spender-Erythrozyten als Funktion der Zeit erlaubt die Kalkulation der Halbwertszeit und Lebensdauer dieser Indikatorzellen. Die ein gewisses Infektionsrisiko tragende Methode ist Mitte des vorigen Jahrhunderts durch die Verwendung körpereigener, markierter Erythrozyten ersetzt wurden.

**Literatur.** Ashby W (1919). The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man. J Exp Med 29:267–281

## ASI im Liquor

▶ Liquor-Antikörper-spezifischer Index

## Asialo-Fe<sub>2</sub>-Transferrin

▶ Asialotransferrin

## Asialoglykoprotein-Rezeptor-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren

## Asialotransferrin

T. ARNDT

**Synonym(e).** Asialo-Fe<sub>2</sub>-Transferrin

**Englischer Begriff.** asialotransferrin

**Definition.** Eine Isoform des Eisentransportproteins ▶ **Transferrin**. Während Transferrin (Tetrasialotransferrin) gewöhnlich zwei Kohlenhydrat-Seitenketten mit jeweils zwei endständigen Sialinsäuremolekülen besitzt, fehlen diese N-Glykan-Strukturen im Asialotransferrin-Molekül vollständig.

Asialotransferrin ist nach Disialotransferrin die quantitativ zweitwichtigste Fraktion der zur Diagnose eines chronischen Alkoholmissbrauchs (▶ **Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen**) bestimmten Fraktion von Sialinsäure-defizienten Transferrin-Isoformen (▶ **Carbohydratdeficient transferrin, CDT**). Unter Abstinenz und normalem Alkoholkonsum ist Asialotransferrin im Serum praktisch nicht nachweisbar. Bei chronischem Alkoholkonsum zeigt es im Serum von den CDT-Isoformen den am stärksten ausgeprägten Konzentrationsanstieg. Der klar definierte Analyt Asialotransferrin wurde, auch im Hinblick auf eine verbesserte Validität der quantitativen Analyse, als Ersatz für die (häufig unterschiedlich definierte) Analytgruppe CDT vorgeschlagen. Die von einigen Autoren beschriebene höhere diagnostische Aussagekraft des Asialotransferrins im Vergleich zum CDT wurde von ande-

ren jedoch nicht beobachtet. Asialotransferrin hat sich bis jetzt nicht gegen die Analytgruppe CDT durchsetzen können.

**Literatur.** Arndt T (2003) Asialotransferrin – An alternative to carbohydrate-deficient transferrin? Clin Chem 49:1022–1023

### Asialoglykoprotein-Rezeptor-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren

### Asialotransferrin (aTf) im Liquor

▶ Liquor-Asialotransferrin

### ASL(O)

▶ Antikörper gegen Streptolysin

### ASMA

▶ Autoantikörper gegen glatte Muskeln

### Asn

▶ Asparagin

### ASO

▶ Antikörper gegen Streptolysin

### ASO-Sonde

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Allel-spezifisches Oligonukleotid

**Englischer Begriff.** allele-specific oligonucleotide

**Definition.** Kurze, chemisch synthetisierte Oligonukleotid-Sonde, die zur Analyse von PCR-Fragmenten mittels ▶ **Hybridisierung** verwendet wird.

**i** Angewendet werden ASO-Sonden zum Nachweis von ▶ **Mutationsstellen**. Dabei ist die ASO-Sonde so konstruiert, dass sie den Bereich einer bekannten Mutationsstelle in einem ▶ **Gen** beinhaltet. Unter den gewählten Bedingungen, unter denen die ASO-Sonde an ein PCR-Amplikon hybridisiert, kann dann unterschieden werden, ob die ▶ **Gensonde** perfekt komplementär zu der zu testenden DNA ist oder nicht. Auf diese Weise kann zwischen der Konstellation Wildtyp bzw. Mutation unterschieden werden.

**Literatur.** Wallace RB, Johnson MJ, Hirose T et al (1981) The Use of Synthetic Oligonucleotides as Hybridization Probes. II. Hybridization of Oligonucleotides of Mixed Sequence to Rabbit  $\beta$ -Globin DNA. Nucleic Acids Res 9:879–894

### Asp

▶ Asparaginsäure

### Asparagin

A.C. SEWELL

**Synonym(e).** Asn

**Englischer Begriff.** asparagine

**Definition.** Eine der am häufigsten vorkommenden nichtessentiellen Aminosäure. Sie wurde im Jahr 1806 aus Spargelsaft isoliert.

**Struktur.** ▶ Aminosäuren

**Molmasse.** 132,12 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Oxalacetat ist der Ausgangsstoff zur Bildung von Asn. Oxalacetat wird durch ▶ **Transaminierung**

zu Aspartat umgewandelt. Durch Asparaginsynthetase entstehen Asn, AMP, Glutamat und Pyrophosphat.

Asn wird durch die Asparaginase zu Aspartat und Ammonium hydrolysiert.

**Funktion und Pathophysiologie.** Schlüsselposition für N-linked Glykosylierung.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma, Urin

**Analytik.** ▶ Aminosäuren

**Referenzbereich — Erwachsene.** ▶ Aminosäuren

**Literatur.** Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis, Urban & Schwarzenberg, Munich and Baltimore

Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp53–90

### Asparaginsäure

A.C. SEWELL

**Synonym(e).** Asp

**Englischer Begriff.** aspartic acid

**Definition.** Nichtessentielle  $\alpha$ -Aminosäure

**Struktur.** ▶ Aminosäuren

**Molmasse.** 133,21 g

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Asp entsteht durch ▶ **Transaminierung** ausgehend von Oxalacetat.

**Funktion und Pathophysiologie.** Asp ist ein Metabolit innerhalb des Harnstoffzyklus, Bestandteil der Glukoneogenese und Purinsynthese. Asp soll bei Wirbeltieren zusammen mit Glutaminsäure in > 50 % aller Synapsen des ZNS als Neurotransmitter wirken, unter anderem in den Kletterfasern des Kleinhirns und den Moosfasern der Ammonshornformation.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Plasma, Urin, Liquor

**Analytik.** ▶ Aminosäuren

**Referenzbereich — Erwachsene.** s. Aminosäuren

**Literatur.** Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of Aminoacid Metabolism: Clinical Chemistry and Diagnosis, Urban & Schwarzenberg, Munich and Baltimore

Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (eds) Laboratory Guide to the Methods in Biochemical Genetics. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp53–90

### Asparaginsäure- $\beta$ -monoamid

▶ Asparagin

### Aspartat

▶ Asparaginsäure

### Aspartat-/Alaninaminotransaminase-Quotient

▶ De-Ritis-Quotient

### Aspartat-Aminotransaminase

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** AST; Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT); GOT; SGOT; L-Aspartat-2-Oxoglutarat-Aminotransferase; EC 2.6.1.1

**Englischer Begriff.** aspartate aminotransferase; aspartate aminotransaminase; glutamate oxaloacetate-transaminase; GOT

**Definition.** AST ist ein mit höchsten spezifischen Aktivitäten in Myokard und Leber (Hepatozyten) vorkommendes Enzym, welches die reversible Transaminierung zwischen L-Aspartat und 2-Oxoglutarat zu Oxalacetat und L-Glutamat katalysiert und dessen Aktivität im Serum diagnostisch als ▶ **Kenngröße** der Zellnekrose von Myokard, Skelettmuskel und Leber eingesetzt wird.

**Molmasse.** ~92 kDa

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** AST ist ein nahezu ubiquitär vorkommendes Enzym, welches mit höchsten spezifischen Aktivitäten in Myokard, Leber (Hepatozyten), Skelettmuskel und Niere auftritt aber auch in Pankreas, Milz, Lunge und Erythrozyten (15-mal höher als im Serum) messbar ist. In der Leber (Hepatozyten) liegt das Enzym zu etwa 80 % mitochondrial und 20 % zytosolisch lokalisiert vor und besitzt eine Molmasse von ca. 92 kDa. Extrazellulär kommt es außer im Blut in Gallenflüssigkeit, Liquor und Speichel vor, im Urin ist es bei normaler Nierenfunktion nicht messbar. AST katalysiert die reversible Transaminierung zwischen L-Aspartat und 2-Oxoglutarat zu Oxalacetat und L-Glutamat und benötigt dazu als Coenzym Pyridoxal-5'-Phosphat (▶ **Vitamin B6**). Im Serum liegt neben der Holoaminotransferase auch das Coenzym-defiziente ▶ **Apoenzym** vor, sodass durchschnittlich 50 %ige Aktivitätssteigerungen im Serum nach Zugabe von Pyridoxalphosphat erreicht werden, wobei allerdings interindividuelle Schwankungen beträchtlich und krankheitsbedingte Änderungen signifikant sein können. Die Halbwertszeit der AST im Blut beträgt 17 ± 5 h.

**Funktion und Pathophysiologie.** Auf Grund überwiegender intrazellulärer Kompartimentierung in den Mitochondrien und Strukturbindung führen Zellmembranpermeabilitäts erhöhungen im Rahmen von Nekrosen relativ zur zytosolischen ▶ **Alanin-Aminotransaminase**, später zum Austritt dieses Enzyms. Bei Hepatozyten erfolgt die Freisetzung direkt in die Blutbahn (Sinusoide), in anderen Geweben zunächst in die Lymphbahnen und sekundär in den Blutkreislauf. Es folgt eine Verteilung in den intra- und extravasalen Flüssigkeitsraum, die Elimination erfolgt mit einer Halbwertszeit von 17 ± 5 h durch Organe wie Lunge, Leber, Niere und Magen-Darm-Trakt.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum, Heparin-, EDTA- oder Oxalat-Plasma

**Probenstabilität.** Bei Raumtemperatur bis 4 Tage, bei 4–8 °C bis 7 Tage (Aktivitätsverlust ca. 12 %/Woche), bei –20 °C bis 12 Wochen.

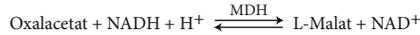
Stärkere Hämolyse führt zu erhöhten Aktivitäten (80 % der Vollblut-AST ist in Erythrozyten).

**Analytik.** Für die Bestimmung der katalytischen Aktivität ist eine primäre Referenzmethode der IFCC bei 37 °C vorhanden, die folgendem Reaktionsprinzip folgt:

I) **Messreaktion**



II) **Indikatorreaktion**



Die Aktivitätsbestimmung erfolgt im zusammengesetzten optischen Test (▶ **Enzymaktivität**) mit Messreaktion (I) und Indikatorreaktion (II) mit ▶ **Malatdehydrogenase** (MDH, EC 1.1.1.37). Die in der Zeiteinheit gemessene Abnahme der Absorption bei 334, 340 oder 366 nm durch Oxidation von NADH zu NAD<sup>+</sup> entspricht der Bildungsgeschwindigkeit von Oxalacetat und somit der AST-Aktivität. Bei der IFCC-Standardmethode ist das Coenzym Pyridoxal-5'-Phosphat (0,1 mmol/L) in den Ansatz integriert, was durch die Überführung des ▶ **Apoenzym**s in das ▶ **Holoenzym** zu erhöhter AST-Aktivität führt. Die Methode ist präzise (VK < 3 %), praktikabel und gut mechanisierbar.

**Referenzbereich — Frauen.** IFCC-Methode mit Pyridoxalphosphat, 37 °C: 10–35 U/L (0,17–0,60 µkat/L)

**Referenzbereich — Männer.** IFCC-Methode mit Pyridoxalphosphat, 37 °C: 10–50 U/L (0,17–0,85 µkat/L)

**Referenzbereich — Kinder.** IFCC-Methode mit Pyridoxalphosphat, 37 °C: Neugeborene bis 10 Tage: 47–150 U/L, > 10 Tage bis 2 Jahre: 9–80 U/L

**Indikation.** Diagnose und Verlaufskontrolle von Myokard- (besser mit Troponin T oder I; ▶ **Troponin T, kardiales**, ▶ **Troponin I, kardiales**), Skelettmuskel- und Leberzellnekrosen (besser mit ALT).

**Interpretation.** Die AST ist weder ein leber- noch ein (herz-) muskelspezifisches Enzym. Starke Erhöhungen treten bei akuter Hepatitis und schweren toxischen Leberschädigungen (Leberdystrophie), mäßige Erhöhungen bei Myokardinfarkt, Muskeldystrophie, Stauungsleber, akuter Pankreatitis, Lungenembolie, Nieren- und Hirninfarkt und geringe Erhöhungen bei Leberzirrhose (abhängig vom Aktivitätsgrad), Myokarditis und iatrogen nach intramuskulären Injektionen, Herzmassage, Defibrillation und postoperativ auf (▶ **Tab. 1**). Stärkere

**Aspartat-Aminotransaminase. Tab. 1.** Erkrankungen mit Serumaktivitätserhöhungen von Transaminasen und Glutamatdehydrogenase

Erhöhung	Aspartat-Aminotransaminase	Alanin-Aminotransaminase	Glutamatdehydrogenase
stark	Akute Hepatitis, akute toxische Leberschädigung (z. B. CCl <sub>4</sub> - oder Halothan-Intoxikation)	Akute Hepatitis, akute toxische Leberschädigung	Akute Leberstauung (z. B. Rechtsherzinsuffizienz), akute toxische Leberschädigung, nekrotisierende Hepatitis, Verschlussikterus, biliäre Zirrhose, Lebermetastasen
mäßig	Myokardinfarkt, Traumata, post operationem, progressive Muskeldystrophie, neurogene Muskelatrophie, Stauungsleber, akute Pankreatitis, Lungenembolie, Nieren- und Hirninfarkt	Mononucleosis infectiosa, Leberzirrhose (abhängig vom Aktivitätsgrad), chronisch aktive Hepatitis, Stauungsleber (z. B. bei Rechtsherzinsuffizienz)	Chronisch aktive Hepatitis, Leberzirrhose, alkoholische Fettleber, schwere diabetische Azidose
gering	Leberzirrhose (abhängig vom Aktivitätsgrad), Myokarditis, Mononucleosis infectiosa, lokale Strahlenschäden, schwere Insektenstiche. Iatrogen: z. B. i.m.-Injektionen, externe Herzmassage, Defibrillation, hochdosierte Salicylat- und Heparintherapie	Myokardinfarkt, akute Pankreatitis, Lebertumoren, -metastasen, Iatrogen: z. B. hochdosierte Salicylat- und Heparintherapie	

Hämolyse in vivo oder in vitro führen zu hohen AST-Aktivitäten im Serum, da sich die AST-Aktivität im Vollblut wie folgt verteilt: 80 % Erythrozyten, 13 % Thrombozyten, 5 % Leukozyten und 2 % im Serum. Zusammen mit der Alanin-Aminotransaminase wird der ▶ **De-Ritis-Quotient** aus AST/ALT zur Differenzialdiagnostik akuter und chronischer Lebererkrankungen eingesetzt, der heute jedoch nur noch selten in Gebrauch ist. Das mitochondriale ▶ **Isoenzym** der AST ist bisher nur vereinzelt für die Differenzialdiagnostik, insbesondere der Schwere der strukturellen Leberzellschädigung, eingesetzt worden. Eine klinische Relevanz des im Normserum nicht nachweisbaren mitochondrialen Isoenzym ist nicht gegeben. In sehr seltenen Fällen tritt in der Zirkulation eine Makro-Aspartat-Aminotransferase auf, die aus einem hochmolekularen Komplex von AST und Immunglobulinen, vorwiegend der IgG-, seltener der IgA-Klasse besteht und aufgrund einer verlängerten biologischen Halbwertszeit zu einer zunächst unerklärlichen, isolierten und persistierenden AST-Aktivität bei fehlenden klinischen oder histologischen Zeichen einer Leber- oder Muskelschädigung führt. ▶ **Makroenzyme** (Molmasse ~250 kDa) können jedoch auch im Rahmen von Muskel- oder Lebererkrankungen auftreten.

**Literatur.** Schumann G et al (2002) IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37 °C, Part 5: Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of Aspartate Aminotransferase. Clin Chem Lab Med 40:725–733

## Aspartat-Aminotransaminase, mitochondriale

▶ Alkoholmissbrauchs-Kenngrößen

## Aspirin

▶ Salicylate

## Aspirinresistenz

P. KIEFER, T. STIEF

**Synonym(e).** Azetylsalizylsäureresistenz

**Englischer Begriff.** aspirin resistance

**Definition.** Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf Aspirinresistenz

ⓘ Medikamente, die gezielt Thrombozytenfunktionen inhibieren, werden vornehmlich eingesetzt, um arterielle Thrombosen zu verhindern. Man kann sie in drei Kategorien einteilen:

- Cyclooxygenase-1(COX-1)-Hemmer, wie Aspirin (Azetylsalizylsäure)
- Antagonisten des ADP-Rezeptors P2Y<sub>12</sub>, wie Clopidogrel
- Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten, wie Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban.

Von Aspirinresistenz spricht man, wenn Aspirin bei Patienten nicht in der Lage ist, die COX-1-abhängige ▶ **Thromboxan** A<sub>2</sub>(TxA<sub>2</sub>)-Synthese zu hemmen.

Aspirin führt zu einer Hemmung der thrombozytären TxA<sub>2</sub>-Bildung durch die irreversible Acetylierung von spezifischen Serinresten der COX-1.

Als Erklärung für die inkomplette Hemmung der COX-1-abhängigen TxA<sub>2</sub>-Bildung und damit der TxA<sub>2</sub>-abhängigen Thrombozytenfunktionen, wurde ein Polymorphismus der COX-1 oder die TxA<sub>2</sub>-Produktion durch die Aspirin-unempfindliche COX-2 herangezogen. Besonders letzteres wäre möglich bei klinischen Situationen, die zu einer vermehrten Neubildung von Thrombozyten führen und damit zu einer transienten Expression der COX-2 in den neu gebildeten Thrombozyten. Neben der pharmakologischen Definition einer Aspirinresistenz findet man den Begriff der klinischen Resistenz, wenn Aspirin nicht in der Lage ist, die Thrombozytenaktivität adäquat zu hemmen und/oder wenn unter Aspirintherapie arterielle thrombotische Ereignisse auftreten. In einer kürzlich publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass trotz ausreichender Hemmung der COX-1-Aktivität keine adäquate Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht

wurde. Es scheint, dass die pharmakologische Aspirinresistenz, d. h. die fehlende Hemmung der COX-1-Aktivität – nachgewiesen durch die Messung stabiler Marker der TxA<sub>2</sub>-Bildung im Serum oder im Überstand von stimulierten Thrombozyten (Thromboxan B<sub>2</sub>) oder im Harn (▶ **11-Dehydro-Thromboxan** B<sub>2</sub>) – ein eher seltenes Phänomen darstellt, während andere Faktoren für bis zu 90 % der Variabilität in der Aspirin-vermittelten Hemmung der Kollagen- und/oder ADP-induzierten Thrombozytenaggregation verantwortlich sind. So fand man, dass bei Diabetikern die Phosphorylierung der Myosin-Leichtkette und die basalen Konzentrationen an cAMP oder cGMP mit bei diesen Patienten gefundene Hyperaggregibilität korreliert. Metabolische und genetische Faktoren, die die interindividuellen Unterschiede im klinischen Ansprechen von Aspirin bedingen, könnten in Zukunft wichtige therapeutische Targets sein; s. a. ▶ **Adenosindiphosphat-Rezeptoren der Thrombozyten** und ▶ **Clopidogrelresistenz**.

**Literatur.** Ohmori T, Yatomi Y, Nonaka T et al (2006) Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. J Thromb Haemost 4: 1271–1278

## ASR

▶ Antikörper gegen Streptolysin

## Assay

▶ Messverfahren

## Asservat

W.-R. KÜLPMANN

**Synonym(e).** Verwahrstück

**Englischer Begriff.** exhibit

**Definition.** Ein nach Polizeirecht und Strafprozessordnung sichergestellter oder beschlagnahmter Gegenstand

ⓘ Das Asservat kann in Straf- oder Bußgeldverfahren als Beweismittel oder zur Gefahrenabwehr (Polizeirecht) dienen. Es wird in der speziell gesicherten Asservatenkammer aufbewahrt. Ein juristisch korrekt sichergestelltes und verwahrtes Asservat ist Voraussetzung für eine vor Gericht voll verwertbare rechtsmedizinische Untersuchung.

## Assoziationskonstante

T. ARNDT

**Synonym(e).** Bindungskonstante; Stabilitätskonstante

**Englischer Begriff.** association constant

**Definition.** Unter Assoziation versteht man allgemein die Zusammenlagerung von gleichförmigen (z. B. Wasser: (H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>) oder verschiedenartigen Molekülen (z. B. ▶ **Ligand** und ▶ **Rezeptor**) zu größeren Komplexen (Assoziaten). Die Assoziationskonstante ist ein Maß für die Bindungsstärke zwischen den Bindungspartnern.

ⓘ Je höher die Affinität der Bindungspartner zueinander, desto größer ist die Assoziationskonstante. Für eine Reaktion nach der Gleichung

Ligand + Rezeptor ⇌ Ligand-Rezeptor-Komplex

ist die Assoziationskonstante nach

$$K_a = \frac{[\text{Ligand-Rezeptor-Komplex}]}{[\text{Konzentration Ligand}] \times [\text{Konzentration Rezeptor}]}$$

definiert. Sie ist damit ein Spezialfall der aus dem ▶ **Massenwirkungsgesetz** ableitbaren Gleichgewichtskonstante.

Die Umkehrung der o.g. Gleichung führt zur Dissoziationskonstante ( $K_d = 1/K_a$ ).

Im klinisch-chemischen Labor werden Assoziationskonstanten ge-

wöhnlich nicht ermittelt. Sie sind jedoch von grundlegender Bedeutung in vielen Analysenverfahren, wie z. B. ▶ **Enzymimmunoassay** und ▶ **Radioimmunoassays**, komplexometrische Bestimmung (▶ **Komplexometrie**) von (Spuren)Elementen.

**Literatur.** Berzofsky JA, Epstein SL, Berkower IJ (1989) Antigen-antibody interactions and monoclonal antibodies. In: Paul WA (ed) *Fundamental Immunology*. 2nd edn. Raven Press, New York

## AST

▶ Antikörper gegen Streptolysin; ▶ Aspartat-Aminotransaminase

## AST/ALT-Quotient

▶ De-Ritis-Quotient

## ASTM-Schnittstelle

O. COLHOUN

**Englischer Begriff.** ASTM interface

**Definition.** Standarddefinition der American Society of Testing and Materials für den Datenaustausch z. B. auch zwischen Labor-EDV-System und Analysengeräten.

❶ Zwei einflussreiche Organisationen in der Entwicklung der medizinischen Datenaustauschstandards sind ASTM (American Society of Testing and Materials) und HL7 (Health Level 7) (▶ **HL7-Schnittstelle**). Das grundlegende Prinzip ist der Austausch von ▶ ASCII-codierten Nachrichten. ASTM-Nachrichten bestehen aus Segmenten, welche sich auf klinische Entitäten beziehen und eine hierarchische Struktur ermöglichen. ASTM definiert eine gemeinsame Nachrichtenstruktur für verschiedene Anwendungen wie z. B. Krankenhausinformationssysteme, ▶ Labor-EDV-Systeme und ▶ Analysengeräte.

## Astroglia-Proteine

▶ Nervenzell-spezifische Proteine

## Astrup, Poul

O. MÜLLER-PLATHE

**Lebensdaten.** Dänischer Physiologe und Laborarzt, geboren am 4. August 1915, gestorben am 30. November 2000 in Kopenhagen.

**Verdienste.** Professor für Klinische Chemie in Kopenhagen. Er entwickelte Methoden der Blutgas- und Säure-Basen-Analytik (▶ **Säure-Basen-Stoffwechsel**) sowie in Zusammenarbeit mit der Fa. Radiometer den ersten kompakten Blutgasanalysator (▶ **Blutgasanalyse**). Astrup wurde im Jahr 1981 mit der Scherer-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie ausgezeichnet.

**Literatur.** Siggaard-Andersen O, Engel K, Jorgensen K, Astrup P (1960) A Micro Method for the Determination of pH, Carbon Dioxide Tension, Base Excess and Standard Bicarbonate in Capillary Blood. *Scand J Clin Lab Invest* 12:172–176

## A-Substanz

▶ A-Antigen

## Asymmetrisches Dimethylarginin

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Synonym(e).** ADMA; N,N-Dimethyl-L-arginin

**Englischer Begriff.** asymmetric dimethylarginine

**Definition.** Im Plasma vorkommender, endogener Inhibitor der Stickstoffmonoxid (NO)-Synthetase mit der klinischen Bedeutung eines unabhängigen Risikofaktors für kardiovaskuläre und peripher atherosklerotische Erkrankungen, speziell bei chronischer Niereninsuffizienz.

❶ Stickstoffmonoxid (NO) wird aus L-Arginin durch das Enzym NO-Synthetase vorwiegend in vaskulären Endothelzellen gebildet. NO hat als endogenes anti-atherogenes Molekül positive Effekte auf die Hämorrhheologie, wirkt blutdrucksenkend durch Vasodilatation, hemmt die Thrombozytenaggregation (▶ **Thrombozytenaggregation und -aktivierung**), die Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen, die Leukozytenadhäsion am Gefäßendothel und die Bildung von oxidiertem ▶ **Low Density-Lipoprotein** (LDL).

**Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)** ist als kompetitiver endogener Inhibitor der NO-Synthetase identifiziert worden, der mit L-Arginin um die gleiche Bindungsstelle am Enzym konkurriert. Damit ist ADMA ein pathophysiologisch wichtiger Gegenspieler der genannten positiven NO-Effekte. ADMA entsteht durch posttranslationale Methylierung von Argininresten in Proteinen und wird proteolytisch aus diesen freigesetzt. Pro Tag werden ca. 300 µmol ADMA gebildet, davon werden 50 µmol über den Urin ausgeschieden. Der größte Anteil von ADMA wird jedoch durch das Enzym Dimethylarginin-Dimethylaminohydrolase (DDAH) zu Citrullin und Dimethylamin abgebaut, die renal eliminiert werden. Neben einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (▶ **Filtration, glomeruläre, GFR**) ist eine verminderte Aktivität der DDAH, eventuell aufgrund einer Inhibition durch ▶ **Homocystein**, verantwortlich für die Erhöhung der ADMA-Konzentration im Blut. Da die DDAH-Aktivität besonders in renalen Endothel- und Tubuluszellen ausgeprägt ist, können renoparenchymale Schädigungen, zusätzlich zur Einschränkung der GFR, für die ADMA-Erhöhung bei chronischer Niereninsuffizienz (Dialysepatienten) ausschlaggebend sein.

ADMA-Erhöhungen führen zu einer Verminderung der NO-Bildung und damit über zahlreiche Mechanismen zu koronarer Myokardschädigung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zerebrovaskulären Insulten, Hypertonie, Präeklampsie, Restenose von Stents, erektiler Dysfunktion und möglicherweise zum metabolischen Syndrom. Diesbezügliche Komplikationen bei chronischer Niereninsuffizienz (Dialyse) korrelieren mit der ADMA-Konzentrationserhöhung im Blut. Das auf ähnlichem Wege entstehende **Symmetrische Dimethylarginin (SDMA)** hat eine bisher noch nicht definitiv geklärte, pathophysiologische Bedeutung, die möglicherweise in der Inhibition des transmembranösen Arginintransports (▶ **Arginin**) liegt.

Die angegebenen ADMA-Konzentrationen im EDTA-Plasma bewegen sich methodenabhängig zwischen 0,1 und 1,5 µmol/L. Als analytische Methoden kommen Gaschromatographie/Tandemmassenspektrometrie (▶ **GC-MS/MS**), ▶ **Hochleistung-Flüssigkeitschromatographie** mit Fluoreszenzdetektion, Flüssigkeitschromatographie/Tandemmassenspektrometrie (▶ **LC-MS/MS**), ▶ **Kapillarelektrophorese** mit Laser-induzierter Fluoreszenz und neuerdings auch ein kompetitiver ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** in Frage.

**Literatur.** Cannon RO (1998) Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clin Chem* 44:1809–1819  
Schwedhelm E, Böger RH (2011) The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 5: 275–285

## AT-3

▶ Antithrombin-3

## α<sub>1</sub>-AT

▶ α<sub>1</sub>-Antitrypsin

## Atemteste

R. TAUBER, E.H. PERSCHEL

**Englischer Begriff.** breath tests

**Definition.** Verfahren der Funktionsdiagnostik, bei denen nach oraler oder parenteraler Applikation einer mit dem stabilen Kohlenstoffisotop <sup>13</sup>C markierten Substanz (▶ **<sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Atemtest nach Laktose**) oder eines Kohlenhydrats, das durch Bakterien im Gastrointestinaltrakt zu H<sub>2</sub>-Gas und anderen Abbauprodukten metabolisiert wird (H<sub>2</sub>-Atemteste), die Metabolisierung der Testsubstanz anhand der

- $^{13}\text{C}$ -Anreicherung oder
- $\text{H}_2$ -Menge in der Atemluft

verfolgt wird.

#### Durchführung.

**$^{13}\text{C}$ -Atemteste:** nach oraler oder parenteraler Applikation einer mit dem stabilen Kohlenstoffisotop  $^{13}\text{C}$  markierten Substanz wird deren Metabolisierung durch Bestimmung der  $^{13}\text{C}$ -Anreicherung in der Ausatemluft gemessen. Hierzu werden in bestimmten zeitlichen Intervallen Proben von Ausatemluft gewonnen und analysiert. Einzelheiten s. Beschreibung der unterschiedlichen  $^{13}\text{C}$ -Atemtests. Die Verwendung des radioaktiven Kohlenstoffisotops  $^{14}\text{C}$  (►  $^{14}\text{CO}_2$ -Atemtest nach Laktose) zu klinischen Zwecken ist verboten.

**$\text{H}_2$ -Atemteste:** Nach oraler Applikation des Testkohlenhydrats wird dieses bei fehlender oder nicht quantitativer Resorption im Dünndarm durch Kolonbakterien abgebaut, wobei  $\text{H}_2$ -Gas freigesetzt wird. Das Ausmaß der bakteriellen Metabolisierung wird in bestimmten zeitlichen Intervallen durch Bestimmung der  $\text{H}_2$ -Menge in der Ausatemluft bestimmt. Einzelheiten s. Beschreibung der unterschiedlichen  $\text{H}_2$ -Atemtests.

#### Funktion und Pathophysiologie.

##### $^{13}\text{C}$ -Atemteste:

Abhängig von den eingesetzten  $^{13}\text{C}$ -markierten Testsubstanzen sind an deren Stoffwechsel von der Aufnahme der Testsubstanz bis zur Abatmung des Stoffwechselprodukts  $^{13}\text{CO}_2$  unterschiedliche Teilschritte beteiligt: orale Aufnahme und Magenpassage, Metabolisierung im Gastrointestinaltrakt, Resorption durch die intestinale Bürstensaummembran, spätere Metabolisierungsprozesse, Transport zur Lunge und Ausatmung. Mittels des Atemtests wird der geschwindigkeitsbestimmende, d. h. mutmaßlich pathologisch veränderte Schritt unter der Annahme erfasst, dass alle weiteren Stoffwechselschritte vernachlässigt werden können.

##### $\text{H}_2$ -Atemteste:

Die Tests beruhen darauf, dass im menschlichen Organismus  $\text{H}_2$ -Gas ausschließlich im Gastrointestinaltrakt durch den bakteriellen Abbau von Kohlenhydraten entsteht. Eine  $\text{H}_2$ -Bildung durch bakteriellen Abbau wird beobachtet bei

- fehlender oder nicht quantitativer Resorption einer Testsubstanz im Dünndarm, Passage in den Dickdarm und Metabolismus durch Kolonbakterien (z. B. bei Laktasemangel)
- bakterielle Fermentation bereits im Dünndarm bei bakterieller Fehlbesiedlung
- Zufuhr physiologischerweise nichtresorbierbarer Kohlenhydrate wie z. B. Laktulose oder nicht abbaubarer pflanzlicher Oligosaccharide.

Das im Gastrointestinaltrakt gebildete  $\text{H}_2$ -Gas wird zu etwa 10–20 % über die Darmwand resorbiert und gelangt via Blutstrom in die Lunge, wo es ca. 4–8 min nach seiner intestinalen Bildung abgeatmet wird. Die mit der Atemluft abgeatmete Menge an  $\text{H}_2$ -Gas korreliert nicht linear mit seiner Bildung im Darm und nicht linear mit dem Grad der Malresorption des Testkohlenhydrats. In 5–10 % der Bevölkerung ist keine  $\text{H}_2$ -Abatmung nachzuweisen (Non-responder), wobei ein Fehlen wasserstoffbildender Bakterien, die Abhängigkeit des Bakterienwachstums vom pH im Kolon und eine besonders effektive  $\text{H}_2$ -Verwertung durch Methanbildung als Ursachen diskutiert werden.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Ausatemungsluft

#### Analytik.

**$^{13}\text{C}$ -Atemtests:** Isotopenverhältnis ► Massenspektrometrie (IR-MS) oder nicht dispersive isotopenselektive ► Infrarot-Spektrometrie  
 **$\text{H}_2$ -Atemtests:** Elektrochemisch oder gaschromatographisch (► Gaschromatographie).

**Referenzbereich — Erwachsene.** s. Beschreibung der unterschiedlichen Atemtests

#### Indikation.

**$^{13}\text{C}$ -Atemtests:** Mit unterschiedlichen  $^{13}\text{C}$ -markierten Testsubstanzen können Transport- und Verdauungsprozesse, metabolische und sekretorische Organfunktionen, die intestinale Resorption oder bak-

terielle enzymatische Aktivitäten untersucht werden. Indikationen sind Störungen der:

- Magenentleerung z. B. bei diabetischer Neuropathie oder funktioneller Dyspepsie,
- Leberfunktion
- exokrinen Pankreasfunktion
- intestinalen Resorption
- Kohlenhydratassimilation
- Helicobacter-pylori-Nachweis und
- Nachweis einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarms.

**$\text{H}_2$ -Atemtests:** Verdacht auf primäre oder sekundäre Störung der Kohlenhydratassimilation, Verdacht auf bakterielle Fehlbesiedlung des Dünndarms, Bestimmung der Mund-Zökum-Transitzeit (mit Laktulose als Testsubstanz).

**Interpretation.** s. Beschreibung der einzelnen unterschiedlichen Testverfahren.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Nichtinvasivität der Methode und die relativ einfache Atemluft-Probergewinnung sind wesentliche Vorzüge des analytisch anspruchsvollen Verfahrens.

**Literatur.** Braden B, Lembcke B, Caspary WF (2003) Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit  $^{13}\text{C}$ -Atemtests. Dt Ärzteblatt 100:A3376–A3381

Henning BF, Doberauer C, Tepel M, Gillissen A (1997)  $\text{H}_2$ -Atemtests. Internist Praxis 37:745–757

## Atemteste für Leberfunktionsdiagnostik

A.M. GRESSNER, O.A. GRESSNER

**Englischer Begriff.** breath tests for assessment of liver function

**Definition.** Patientennah durchgeführte Funktionsteste zur Erfassung der hepatischen Metabolisierungskapazität für oral oder intravenös applizierte [ $^{13}\text{C}$ ]- oder [ $^{14}\text{C}$ ]-markierte Substrate durch Messung der exhalierten Menge des isotopmarkierten Kohlendioxids als Stoffwechselprodukt (► Tab. 1).

**i** Atemteste dienen der Erfassung der metabolischen Partialfunktion der Leber und reflektieren vorzugsweise (aber nicht ausschließlich) die Aktivität spezifischer mikrosomaler Cytochrom-P450-Enzyme. Dabei kommen [ $^{13}\text{C}$ ]- oder [ $^{14}\text{C}$ ]-markierte Substrate nach intravenöser oder oraler Applikation zum Einsatz (► Tab. 1). Einflussgrößen können Enzyminduktionen, z. B. durch Langzeitapplikation von Barbituraten, Phenytoin, Rifampicin, Enzyminhibitoren, z. B. Cimetidin, orale Kontrazeptiva, Alkoholabusus, Veränderungen der Leberdurchblutung, Niereninsuffizienz, Störungen der Magenentleerung und Resorption (bei oraler Applikation) sowie Veränderungen des Grundumsatzes sein. Die verwendeten Substrate sind überwiegend nicht-toxisch und kommerziell verfügbar.

#### $^{13}\text{C}$ -Analytik in der Atemluft:

Da das Kohlenstoffisotop  $^{13}\text{C}$  in ca. 1,11 % aller Kohlenstoffatome natürlich vorkommt, muss bei jeder Anwendung von [ $^{13}\text{C}$ ]-Substraten der Ausgangswert vor Applikation des Tracersubstrats ermittelt und die relative Zunahme nach Substratapplikation festgestellt werden. Hierzu eignen sich:

- Isotopenverhältnismassenspektrometrie (IRMS, ► Isotopenmuster), die die aufwendige, durch hohe Genauigkeit und Präzision gekennzeichnete Referenzmethode darstellt
- Nichtdispersive ► Infrarotspektrometrie als preisgünstige und praktikable Methode
- Laser assisted ratio analyzer (LARA), der das Isotopenverhältnis von  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  mittels optogalvanischer Spektrometrie quantifiziert. (► Laser, ► Spektrometrie)

#### Anwendung der Atemteste:

Der relativ große analytisch-instrumentelle und personelle Aufwand beschränkt den Einsatz der nichtinvasiven hepatologischen Atemluft-Funktionsdiagnostik auf entsprechend ausgewiesene medizinisch-diagnostische Zentren, die über geeignete Erfahrungen und Einrichtungen verfügen.

**Atemteste für Leberfunktionsdiagnostik. Tab. 1.** Atemteste zur Erfassung der Leberfunktion [nach Schneider et al. 2004]

Testsubstanz	isotopenmarkierte Verbindung	gemessene Enzymfunktion
Aminopyrin	4,4'-Di[ <sup>13</sup> C]methylaminopyrin	Cytochrom-P1A2, Cytochrom-P3A
Coffein	[N-1,3,7-Trimethyl- <sup>13</sup> C] Coffein	Cytochrom-P1A2
Diazepam	[N-1-Methyl- <sup>14</sup> C]Diazepam	Cytochrom-P2C19
Erythromycin	[N-Methyl- <sup>14</sup> C]-Erythromycin	Cytochrom-P3A
Galaktose	[U- <sup>13</sup> C]D-Galaktose	Galaktosekinase (zytosolisch)
Ketoisocapronsäure	2-Keto[1- <sup>13</sup> C]isocapronsäure	Decarboxylase
Methacetin	(N-[4-Methoxy- <sup>13</sup> C-phenyl])-Acetamid	Cytochrom-P450
Methionin	[1- <sup>13</sup> C]-L-Methionin	
Octanoat	Natrium-[1- <sup>13</sup> C]-Octanoat	β-Oxidation
Phenacetin	[N-Acetyl- <sup>13</sup> C]-Phenacetin	Cytochrom-P1A2/2E1
Phenylalanin	[1- <sup>13</sup> C]-L-Phenylalanin	zytosolische Enzyme

**Literatur.** Schneider AR, Caspary WF, Stein J (2004) <sup>13</sup>C-basierte Atemtests in der Leberfunktionsdiagnostik. Z Gastroenterol 42:269–275

**Atenolol**

▶ β-Rezeptorenblocker

**Äthanol**

▶ Ethanol

**Ätiocholanolon**

▶ 17-Ketosteroide

**Atmospheric pressure ionisation**

B. GÜSSREGEN

**Synonym(e).** API

**Definition.** Unter API werden alle massenspektrometrischen Methoden (▶ **Massenspektrometrie**) zusammengefasst, die Ionen unter Atmosphärendruck erzeugen [z. B. Electrospray Ionisation (ESI) und Atmospheric pressure chemical ionisation (APCI)].

**Atmungskette**

A.C. SEWELL

**Englischer Begriff.** respiratory chain

**Definition.** Enzymsystem zur Bildung von ATP

Die Atmungskette besteht aus einer Reihe hintereinander geschalteter Redoxreaktionen, die an der inneren Mitochondrienmembran stattfinden und in der Lage sind, Elektronen aufzunehmen bzw. ab-

zugeben. Diese Elektronen entstammen aus dem Citratzyklus, aus dem Abbau der ▶ **Fettsäuren** und aus der ▶ **Glykolyse** und werden für die Synthese von ATP verwendet. Die Atmungskette besteht aus vier Komplexen (I, II, III, IV) und einer ATP-Synthase.

**Literatur.** Sperl W, Freisinger P (2004) Mitochondriale Enzephalomyopathien im Kindesalter – kritische Aspekte zu Diagnostik und Therapie. SPS Publications, Heilbronn

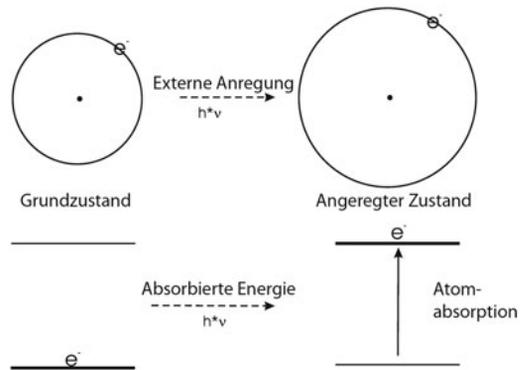
**Atomabsorptionsspektrometrie**

J. KNECHT

**Synonym(e).** Atomabsorptionsspektroskopie; AAS

**Englischer Begriff.** atomic absorption spectrometry

**Definition.** Ein durch ein angeregtes Atom emittiertes Lichtteilchen wird durch ein Atom des gleichen Elements, das sich im Grundzustand befindet, absorbiert (Resonanzabsorption). Die Schwächung des von einer ▶ **Hohlkathodenlampe** ausgehenden Lichts wird gemessen (▶ **Abb. 1**).



**Atomabsorptionsspektrometrie. Abb. 1.** Schematische Darstellung des Reaktionsablaufs

Bei der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) unterscheidet man zwischen der **Flammenanregung** (F-AAS = „flame atomic absorption spectrometry“; ▶ **Flammenatomabsorptionsspektrometrie**), der **elektrothermischen Anregung** – heute meist durch ein Graphitrohr – (ET-AAS = „electrothermal-atomic absorption spectrometry“) und bei einigen Elementen der **Hydridmethodentechnik** (HG-AAS = „hydride-generation atomic absorption spectrometry“) sowie beim Quecksilber der **Kaltdampfmethodetechnik** (CV-AAS = „cold vapour atomic absorption spectrometry“).

Bei der **Flammen-AAS** wird eine Lösung des zu bestimmenden Elements als Aerosol in die Flamme (entweder Luft-Acetylen (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>) (2400 °C) oder Lachgas (N<sub>2</sub>O)-Acetylen (2800 °C)) gesaugt und dort versprüht. Hierbei laufen folgende Schritte ab:

- Desolvation des Aerosols (das Wasser der Lösung wird verdampft, zurück bleiben feste Teilchen)
- Verdampfung der festen Teilchen zu Molekülen
- Dissoziation der Moleküle in Atome
- Teilweise Ionisation der Atome (unerwünscht, da nur die Konzentration der Atome in der Flamme gemessen werden kann)
- Reaktion der Atome mit anderen Teilchen, die in der Flamme sind (unerwünscht, da die Konzentration an freien Atomen in der Flamme verringert wird).

Bei der **elektrothermischen Anregung** wird eine kleine, genau abgemessene Menge (meist zwischen 5 und 100 µL) der zu untersuchenden Lösung in ein Graphitrohr eingespritzt. Danach wird zuerst durch geringeres Erwärmen (durch das elektrisch leitende Graphitrohr fließt ein elektrischer Strom) das Lösungsmittel verdampft, danach bei höheren Temperaturen die organischen Anteile der Probe verbrannt (verascht) und anschließend durch sehr schnelles Aufheizen der Probe auf bis zu 3000 °C die Probe atomisiert.

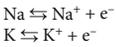
Bei der Hydrid- und Kaldampfmethode, die nur bei einigen Elementen (bei As, Bi, Sb, Se, Sn und Hg) angewendet werden kann, wird in einem ersten Schritt entweder der Metalldampf direkt (bei Quecksilber) oder zunächst ein thermisch instabiles Hydrid (bei As, Bi, Sb, Se und Sn) gebildet. Dieses wird dann durch Erwärmen in die Elementatome zersetzt und anschließend wird die Konzentration der Elementatome gemessen.

Wenn die Flammen- oder Graphitrohrtemperatur hoch genug ist, um eine Ionisierung der Atome zu ermöglichen (vierter Schritt; s. oben), versucht man diese zu unterdrücken, indem man einen Ionisationspuffer zugebt. Dieser dient dazu, dass die Konzentration der Atome in der Flamme proportional der Konzentration des Elements in der Lösung ist. Am Beispiel der Natriumbestimmung wird dies gezeigt:

In der Flamme bzw. im Graphitrohr liegt folgendes chemische Gleichgewicht vor:



Setzt man jetzt Kalium in größerem Überschuss zu (etwa die hundertfache Na-Menge), ein Element das leichter ionisiert als das Natrium, so sind in der Flamme bzw. im Graphitrohr folgende Gleichgewichte:



Die vom Kalium freigesetzten Elektronen reagieren auch und sogar bevorzugt mit den Natriumionen, da das Natrium schwerer ionisierbar als das Kalium ist, und stellen so sicher, dass praktisch keine Natriumatome ionisieren.

Dies nennt man den Zusatz eines Ionisationspuffers. Der Zusatz ist für eine richtige Messung der Natriumkonzentration unerlässlich! Besonders bei der Bestimmung der Alkali- und Erdalkalimetalle (hauptsächlich Na, K, Mg und Ca) ist die Zugabe eines Ionisationspuffers (beim K setzt man Rb-, Cs- oder Sr-Salze zu) unbedingt erforderlich. Die Atomisierungsrate von Lösungen hängt auch von den Begleitstoffen des zu bestimmenden Elements ab. So werden sich in einer Flüssigkeit größerer Viskosität (z. B. Blut oder Serum) beim Versprühen in der Flamme größere Tröpfchen bilden als beim Versprühen einer verdünnten wässrigen Lösung. Entsprechend sind die Festkörperteilchen vor der Verdampfung zu Molekülen größer und die Verdampfung ist unvollständig. Dementsprechend sind die Atomisierungsrate und damit das Messsignal geringer. Um diesen Fehler zu eliminieren, wird die Matrix (alle Komponenten in der untersuchten Lösung außer dem zu bestimmenden Element) möglichst angeglichen. In den Blindwert und alle Kalibrierproben (► **Kalibriernormal**) gibt man dann neben dem zu bestimmenden Element alle Matrixbestandteile zu. Falls dies nicht möglich ist, kann die Bestimmung auch nach dem Standard-Additionsverfahren durchgeführt werden.

Das von der elementspezifischen Hohlkathodenlampe oder elektro-

denlosen Entladungslampe ausgehende Licht wird nicht nur von den Atomen des zu bestimmenden Elements, sondern auch unspezifisch durch kontinuierlichen Untergrund geschwächt. Um die das Messsignal störende unspezifische Untergrundabsorption zu beseitigen, wird diese entweder mit einem Kontinuumstrahler (meist mit einer ► **Deuteriumlampe**) oder mit der sogenannten ► **Zeeman-Kompensation** korrigiert.

In neuerer Zeit wird manchmal die Fließinjektionsanalyse mit der Flammen-AAS gekoppelt, um diese gerade im Routinebetrieb noch vielseitiger einzusetzen. Damit ermöglicht man:

- Online-Aufkonzentrierung des zu bestimmenden Elements, um die Nachweisgrenzen zu erniedrigen,
- Verdünnungen durchzuführen, um den linearen Bereich zu erweitern,
- teilweise Entfernung der Matrix, um deren Störungen zu verringern.

**Literatur.** Welz B, Sperling M (1997) Atomabsorptionsspektrometrie. 4. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim

### Atomabsorptionsspektroskopie

► Atomabsorptionsspektrometrie

### Atomemissionsspektrometrie

J. KNECHT

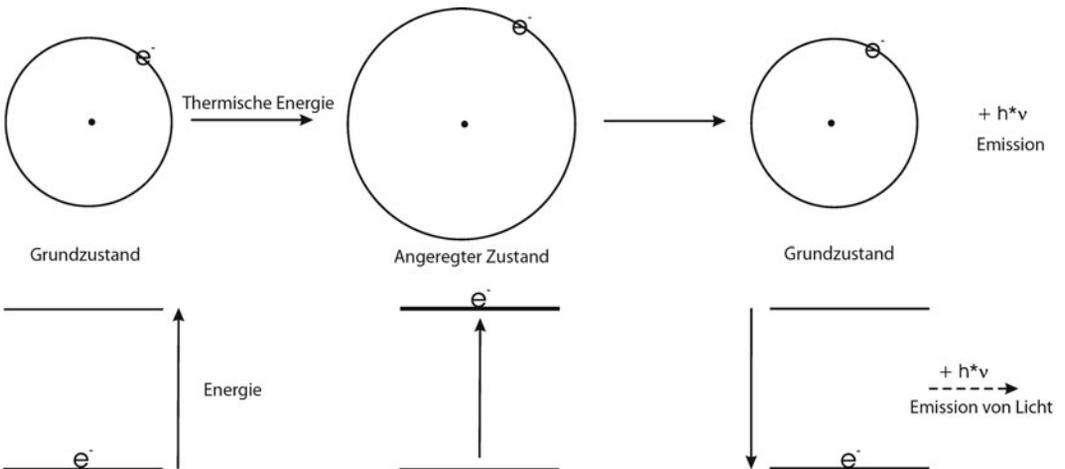
**Synonym(e).** Atomemissionsspektroskopie; optische Emissionsspektroskopie; ICP-AES; AES

**Englischer Begriff.** atomic emission spectrometry; optical emission spectrometry

**Definition.** Eine Methode der ► **Spektrometrie**, bei der Atome thermisch zur Emission von elektromagnetischer Strahlung angeregt werden. Diese Strahlung ist elementspezifisch (► **Abb. 1**).

❗ Bei der Atomemissionsspektrometrie (AES) wird den Atomen zuerst Energie in Form einer heißen Flamme (Luft-Acetylen ( $\text{C}_2\text{H}_2$ ): 2400 °C oder Lachgas ( $\text{N}_2\text{O}$ )-Acetylen: 2800 °C) oder durch ein Ar-Plasma (ca. 6000 °C) zugeführt und die Atome gehen in einen angeregten Zustand über. Die Atome fallen in den Grundzustand und senden die freiwerdende Energie in Form von Lichtquanten aus. Die Menge und Intensität des ausgesandten Lichtes wird gemessen. Ein Atomemissionsspektrometer (► **Spektrometer**) besteht aus folgenden Komponenten:

- Atomquelle (Flamme bei der FES und Plasma bei der AES)



Atomemissionsspektrometrie. Abb. 1. Schematische Darstellung des Reaktionsablaufs

- Monochromator, um die spezifischen Wellenlängen des untersuchten Elements zu separieren
- Detektor, um die Lichtmenge zu messen
- Elektronik, um das Detektorsignal umzusetzen
- Auswerteeinheit (heute meist ein Computer,) um die Ergebnisse zu berechnen.

Die zu untersuchende Lösung wird in eine Flamme (FES; ▶ **Flammenemissionsspektrometrie**) oder ein Plasma (bei AES) gesprüht und dort vernebelt. Die Tröpfchen sollen möglichst klein und gleich groß sein, um eine effektive und reproduzierbare Atomisierung zu gewährleisten. Die Atome werden durch die hohe Temperatur in einen angeregten Zustand gebracht und fallen von dort unter Emission von elementspezifischem Licht in den Grundzustand zurück. Die Intensität des Lichts ist proportional der Anzahl der Atome des untersuchten Elements in der Flamme bzw. im Plasma und damit proportional der Konzentration des Elements in der Lösung.

Die FES ist eine einfache und preiswerte Methode zur Bestimmung der Alkali- und Erdalkalimetalle in Lösungen. Für die Bestimmung der anderen Elemente mittels AES wird als Anregungsquelle meist das induktiv-gekoppelte Argon-Plasma verwendet (ICP-AES = „▶ **inductively coupled plasma**-atomic emission spectrometry“).

Um die oft sehr starke unspezifische Untergrundstrahlung zu eliminieren, wird das Spektrum in der Nähe der Atomemissionslinie gescannt und der Untergrund von der Emissionslinie subtrahiert. In der Praxis ist dies nicht immer einfach und eindeutig, sodass man die Korrektur oft manuell am Rechner vornimmt.

**Literatur.** Broekaert JAC (2002) Analytical Spectrometry with Flames and Plasmas. Wiley-VCH, Weinheim

## Atomemissionsspektroskopie

- ▶ Atomemissionsspektrometrie

## Atomfluoreszenzspektrometrie

J. KNECHT

**Synonym(e).** Atomfluoreszenzspektroskopie; AFS

**Englischer Begriff.** atomic fluorescence spectrometry

**Definition.** Bei der Atomfluoreszenzspektrometrie werden die Atome durch Licht mit charakteristischer Wellenlänge angeregt. Bei der Rückkehr in den Grundzustand wird Licht dieser Wellenlänge wieder emittiert und dessen Intensität gemessen.

**i** In der Atomfluoreszenzspektrometrie (AFS = „atomic fluorescence spectrometry“) wird die anregende Quelle rechtwinklig zur Flamme und zur optischen Achse des ▶ **Spektrometers** angeordnet. Ein Teil der von der Lichtquelle ausgehenden Strahlung wird durch die freien Atome des ▶ **Analyten** absorbiert, die sich in der Flamme des Spektrometers gebildet haben. Die Atome werden in den angeregten Zustand gehoben, wobei die Energiedifferenz genau der Frequenz der anregenden Strahlung entspricht.

Unmittelbar nach der Absorption gehen die Atome unter Emission von Licht wieder in den Grundzustand zurück. Die Menge des ausgesandten Lichts ist proportional der Konzentration des zu bestimmenden Elements in der Lösung.

Ein AF-Spektrometer ist ähnlich aufgebaut wie ein AA-Spektrometer, außer dass die Lichtquelle rechtwinklig zur Flamme und zur optischen Achse des Spektrometers angeordnet ist.

Die Intensität der Fluoreszenzstrahlung ist direkt proportional zur Intensität der anregenden Strahlung, weshalb man eine sehr intensive Primärstrahlungsquelle benötigt. Das Messsignal des Analyten ist über viele Größenordnungen linear und ermöglicht eine simultane Multielementanalyse mit geringer spektraler Interferenz (▶ **Interferenz, chemische und spektrale**; Störung). Als Atomisierungsquelle verwendet man oft ein induktiv gekoppeltes Argonplasma (~6000 °C), wie es in der Atomemissionsspektrometrie verwendet wird. Als Primärstrahlungsquelle verwendet man entweder gepulste ▶ **Hohlkathodenlampen**, analog den in der ▶ **Atomabsorptionsspektrometrie** üblichen, oder neuerdings schmalbandige ▶ **Laser**.

**Literatur.** Broekaert JAC (2002) Analytical Spectrometry with Flames and Plasmas. Wiley-VCH, Weinheim

## Atomfluoreszenzspektroskopie/-spektrometrie

- ▶ Fluoreszenzspektrometrie/-spektroskopie

## Atomgewicht

- ▶ Masse, molare

## Atomisierung

- ▶ Atomabsorptionsspektrometrie

## Atommasse, (relative)

- ▶ Masse, molare

## Atomschwingungen

- ▶ Infrarot-Spektrometrie

## Atom-spektrometrie

J. KNECHT

**Synonym(e).** Atomspektroskopie

**Englischer Begriff.** atomic spectrometry; atomic spectroscopy

**Definition.** Die Atomspektrometrie, genauer die Analytische Atom-spektrometrie, befasst sich mit der Emission oder Absorption der von den Atomen ausgehenden oder absorbierten Strahlung, die auf Prozessen in der Elektronenhülle beruhen.

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Die analytische Atomspektrometrie handelt von allen analytischen Techniken, die die Emission und/oder die Absorption von elektromagnetischer Strahlung durch einzelne Atome ausnutzen. Daneben hat sich eine neue Methode etabliert, die Atommassenspektrometrie.

Es gibt drei Arten von Emissionsspektren:

1. Kontinuierliche Spektren, die durch glühende Festkörper emittiert werden
2. Linienspektren, die durch zuvor angeregte Atome oder Ionen emittiert werden, die auf diese Art ihre Überschussenergie abgeben
3. Bandenspektren, die durch angeregte Moleküle emittiert werden.

Da die von einem Atom absorbierte und emittierte Strahlung für dieses charakteristisch ist, kann man anhand der emittierten oder absorbierten Spektren das Element identifizieren (qualitative Analyse). Die Intensität der bei der spezifischen Wellenlänge emittierten oder absorbierten Strahlung ist proportional der Menge dieses Elements (quantitative Analyse).

Bei drei Methoden entsteht die „Atomwolke“ durch vernebeln einer Probenlösung in einer heißen Flamme. Es sind dies die ▶ **Atomabsorptionsspektrometrie** mit Flamme (F-AAS = „flame-atomic absorption spectrometry“), die ▶ **Flammenemissionsspektrometrie** (FES = „flame emission spectrometry“) und die ▶ **Atomfluoreszenzspektrometrie** (AFS = „atomic fluorescence spectrometry“). Daneben verwendet man zur Atomisierung auch die elektro-thermische Anregung (ET-AAS = Electrothermal-AAS) sowie für einige Elemente die Hydridmethode (HG-AAS = „hydride generation-atomic absorption spectrometry“) und für das Quecksilber die Kaldampftechnik (CV-AAS = „cold vapour-atomic absorption spectrometry“).

Bei den Atomemissionsmethoden geschieht die Anregung entweder mit einer elektrischen Entladung oder mit einem Plasma. Hier ist das Plasma im physikalischen Sinne eine Bezeichnung für überhitzte Gase, deren Eigenschaften durch die Aufspaltung der Atome oder Moleküle in Ionen und Elektronen bestimmt sind. Man spricht auch von einem „vierten Aggregatzustand“.

Nähere Informationen werden unter den einzelnen Methoden gegeben.

**Einsatzgebiet.** Die analytische Atomspektrometrie wird zur Bestim-



mung der Elementkonzentration in Feststoffen, aber vor allem in Lösungen angewendet. So ist es nach geeigneter Kalibrierung möglich, viele Metalle, aber auch einige Nichtmetalle, direkt in ► **Serum** und Blut zu bestimmen. Oft ist aber ein Aufschluss notwendig, wenn höhere Präzision und/oder Richtigkeit der Ergebnisse notwendig ist. Auch die Bestimmung in Gewebe, Knochen usw. ist möglich, allerdings erst nach einem geeigneten Aufschluss.

**Untersuchungsmaterial.** Mit der analytischen Atomspektrometrie kann man die meisten Metalle in biologischem Gewebe, Blut, Serum, Urin, Wasser, Arzneimitteln usw. bestimmen. Je nach Konzentration der zu bestimmenden Elemente werden verschiedene atomspektrometrische Methoden angewendet. Die verschiedenen Methoden ergänzen sich und stehen nicht in Konkurrenz zueinander. Normalerweise muss vor der eigentlichen Bestimmung die Probe vorbehandelt werden. Dies kann eine Verdünnung, ein Zusatz von einem oder mehreren Reagenzien oder auch ein spezieller Probenaufschluss sein.

**Instrumentierung.** Für die verschiedenen atomspektrometrischen Methoden werden auch unterschiedliche Messgeräte verwendet. So werden flammenspektrometrische Bestimmungen mit einem Flammenphotometer aber auch mit einem in einem anderen Modus arbeitenden Atomabsorptionsspektrometer (► **Spektrometer**) durchgeführt. Atomabsorptionsspektrometrische Messungen führt man mit einem Flammen- oder Graphitrohr-AAS durch. ► **Atomemissionsspektrometrie** wird meist mit einem ICP-OES oder auch teilweise mit einem Flammenphotometer (► **Photometer**) durchgeführt. Für die Elementbestimmungen mit Hilfe der ICP-MS muss als Atomisierungsquelle ein ICP und als Massendetektor ein Massenspektrometer gekoppelt sein. Bei der Messung der Atomfluoreszenz wird ein Atomfluoreszenzspektrometer als Messinstrument benötigt.

**Spezifität.** Die Spezifität der Messung hängt von der Methode, dem zu bestimmenden Element und auch von der Matrix (= Summe aller Begleitsubstanzen der Analysenprobe) ab. In der Atomabsorptionsspektrometrie sind die gemessenen Signale im Allgemeinen weitgehend spezifisch für das zu bestimmende Element, da die Emissionslinien der Hohlkathodenlampe spezifisch für das in der Kathode enthaltene Element sind. Allerdings ist die Untergrundabsorption zum Teil ein ernstes Problem, weshalb diese kompensiert werden muss. Dies geschieht entweder durch einen Kontinuumsstrahler wie eine ► **Deuteriumlampe** oder bei der Graphitrohr-AAS durch ► **Zeeman-Kompensation**.

Bei der Atomemissionsspektrometrie hängt die Spezifität u. a. von dem Auflösungsvermögen des ► **Monochromators** ab. Trotzdem kann es viel häufiger als bei der Atomabsorptionsspektrometrie zu Linienüberlappungen kommen. Falls man auf keine anderen Emissionslinien ausweichen kann, bleibt nur noch die rechnerische Korrektur, die man heute teilweise durch Spektrensimulation macht.

Bei der ICP-MS kann bei der Verwendung von Quadrupolmassenspektrometern (► **Single Quadrupol**) als Detektor eine Massenüberlagerung auftreten, besonders mit den Massen vom Anregungsgas (meist Ar) oder mit Massen von Matrixkomponenten. Man versucht durch in der dynamischen Reaktionszelle (DRC = "dynamic reaction cell") vorgeschaltete Reaktionen diese Interferenz mit recht großem Erfolg zu kompensieren.

Wenn man bei der Atomfluoreszenzspektrometrie elementspezifische Anregungsquellen oder schmalbandige ► **Laser** einsetzt, ist die Spezifität etwa so wie bei der Atomabsorptionsspektrometrie.

**Sensitivität.** Die Empfindlichkeit der Flammen-Photometrie und der Flammen-AAS ist am geringsten, danach kommt die ICP-AES (= ICP-OES), die Atomfluoreszenzspektrometrie, die Graphitrohr-AAS und die empfindlichste Methode ist bei den meisten Elementen die ICP-Massenspektrometrie.

**Fehlermöglichkeit.** Allgemein werden die meisten und schwerwiegendsten Fehler bei der Probenahme und der Probenvorbereitung gemacht. Mehr dazu ist unter dem Stichwort Probenvorbereitung für die Atomspektrometrie zu finden.

Neben den Fehlern wie falscher Kalibrierung, Überschreitung des kalibrierten Messbereichs usw. sind die verschiedenen atomspektrometrischen Methoden unterschiedlich empfindlich gegen Fehler, wobei die hier gegebene Aufstellung naturgemäß stark vereinfacht ist.

Die Atomabsorptionsspektrometrie mit Flamme ist die am einfachsten durchzuführende Methode. Sie kann oft auch von angelerntem Personal durchgeführt werden. Die Flammenphotometrie und die Atomemissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-AES) stellen höhere Anforderungen an das Bedienungspersonal. Noch höhere Anforderungen stellen u. a. wegen der hohen Empfindlichkeit die Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS) und die Atomabsorptionsspektrometrie mit dem Graphitrohr (GF-AAS). Die Atomfluoreszenzspektrometrie wird selten eingesetzt, so dass man über die „Alltagstauglichkeit“ noch keine Angaben machen kann.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Im Prinzip sind alle atomspektrometrischen Methoden automatisierbar. Nach der entsprechenden Probenvorbereitung können unter Zuhilfenahme eines PC-gesteuerten Probenautomaten die einzelnen Messschritte einschließlich der Kalibrierung vollautomatisch durchgeführt werden. Bei der Atomabsorptionsspektrometrie als Einelementmethode ist allerdings die Automatisierbarkeit eingeschränkt durch die Anzahl der in den Lampenhalter passenden ► **Hohlkathodenlampen** (meist 6–8). Da es auch einige Zweielementhohlkathodenlampen gibt, kann man etwa 10–12 Elemente in den verschiedenen Proben vollautomatisch bestimmen.

Bei den Mehrelementmethoden wie den Atomemissionsmethoden (Flammenemissionsspektrometrie, ICP-AES) und der Plasmamassenspektrometrie (ICP-MS) gibt es in der Automatisierbarkeit praktisch keine Einschränkungen.

Bei der Atomfluoreszenzspektrometrie mit Hohlkathodenlampen als Anregungsquellen ist die Automatisierbarkeit ähnlich wie bei der Atomabsorptionsspektrometrie. Wenn man aber zur Anregung schmalbandige Laser verwendet, kann man wie bei der ICP-AES oder der ICP-MS den vollständigen Analysenablauf automatisieren.

Da die Einelementmethoden (Flammen-AAS und Graphitrohr-AAS) mit einfacheren Geräten möglich sind als die Mehrelementmethoden wie ICP-AES oder ICP-MS, sind erstere auch in der Anschaffung deutlich günstiger.

Bei den Verbrauchskosten pro Element liegt die Flammen-AAS und die Flammenatomemissionsspektrometrie (FAES) konkurrenzlos weit vorn, gefolgt von der ICP-AES, der ICP-MS und der Graphitrohr-AAS, die etwa alle auf dem gleichen Kostenniveau pro zu bestimmendem Element liegen, falls man nur die laufenden Verbrauchskosten berücksichtigt. Wenn man die Anschaffungskosten noch in Rechnung stellt, rückt die Graphitrohr-AAS noch vor die Atomemissionsmethoden wie ICP-AES oder gar die Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS).

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Bei sachgemäßer Anwendung liefern alle atomspektrometrischen Methoden richtige Ergebnisse. Am flexibelsten ist die ICP-MS, mit der man auch als einziger Methode Isotopenbestimmungen (► **Isotopenmuster**) durchführen kann.

**Literatur.** Welz B, Sperling M (1997) Atomabsorptionsspektrometrie. 4. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim  
Broekaert JAC (2002) Analytical Atomic Spectrometry with Flames and Plasmas. Wiley-VCH, Weinheim

## Atomspektrometrie, Vergleich ausgewählter Methoden

J. KNECHT

**Englischer Begriff.** atomic spectrometry, comparison of chosen methods

**Definition.** Die wichtigsten analytischen atomspektrometrischen Methoden werden in ihrer Leistungsfähigkeit miteinander verglichen.

ⓘ Vergleich der atomspektrometrischen Methoden (AAS mit ICP-AES und ► **Plasmamassenspektrometrie**).

Alle drei Methoden werden fast ausschließlich in der Analyse von Lösungen eingesetzt. Für den Bereich der Klinischen Analytik eignen sich alle drei, wobei die Methoden nicht in Konkurrenz zueinander stehen, sondern jede je nach Analysenproblem ihre spezifischen Vorteile hat.

Bei der ▶ **Atomabsorptionsspektrometrie** kann man in der Atomquelle mit einer Lachgas-Acetylenflamme maximal 2800 °C erreichen. Die mittlere Aufenthaltsdauer der Atome im optischen Strahl des Spektrometers, die ja die Absorption des von der Anregungsquelle (meist eine ▶ **Hohlkathodenlampe**) ausgehenden Strahls bestimmt, beträgt etwa 1 ms, eine sehr kurze Zeit. Für viele Elemente (Alkali-, Erdalkali-, viele Übergangsmetalle und auch einige andere Schwermetalle) ist die Nachweisgrenze ausreichend. Für die refraktären Metalle (z. B. V, Zr, Mo, W, usw.) ist eine empfindliche Bestimmung mit der Flammen-AAS nicht möglich. Die Bestimmung dieser Elemente wird am besten mit der ICP-AES (▶ **inductively coupled plasma**) oder noch besser mit der Plasamassenspektrometrie durchgeführt, da das Plasma Temperaturen von etwa 6000 °C erreicht. Generell ist die Nachweisgrenze der ICP-AES um etwa den Faktor 2–100, bei der Plasma-Massenspektrometrie 10–1000 niedriger als bei der Flammen AAS.

Die ▶ **Nachweisgrenzen** der elektrothermischen AAS mit einem Graphitrohr sind etwa 100mal niedriger als bei der ▶ **Flammenatomabsorptionsspektrometrie**. Zwar erreicht man mit dem Graphitrohr auch nur Temperaturen von ungefähr 2800 °C, aber die mittlere Aufenthaltsdauer der Atome im optischen Strahl des Spektrometers beträgt bis zu 1000 ms.

Ein wichtiger Aspekt bei der Durchführung von Analysen ist oft auch die zur Verfügung stehende Probenmenge. So sind von Körperflüssigkeiten oft weniger als 1 ml vorhanden, wobei unter Umständen auch noch eine ganze Reihe von Elementen bestimmt werden soll. Bei diesen geringen Probenmengen ist eigentlich nur eine Analyse mit der Graphitrohr-AAS möglich. Sie ist im Allgemeinen die Methode der Wahl bei der Untersuchung von Körperflüssigkeiten und biologischen Gewebepollen. Um den Matrixeinfluss in den teilweise hochviskosen und salzhaltigen Flüssigkeiten zu vermindern, werden diese oft vor der Messung verdünnt.

In der ICP-AES oder der Plasamassenspektrometrie ist ohne Aufschluss eine direkte Analyse dieser Flüssigkeiten nicht möglich.

Für die Praxis sind sowohl die Zeit für die Durchführung einer Analyse als auch die Kosten von großer Bedeutung. Die simultane ICP-AES ist ungefähr 3–5mal so schnell wie die Flammen-AAS, wenn bis zu 6 Elemente bestimmt werden sollen, die sequentielle ICP-AES und die Plasamassenspektrometrie ist etwa so schnell wie die Flammen-AAS. Generell gilt, dass der Vorteil der höheren Analysengeschwindigkeit bei der ICP-AES um so größer wird, je mehr Elemente bestimmt werden sollen, weil beim Wechsel von einem zum anderen Element nicht erst eine jeweils Element-spezifische Hohlkathodenlampe „eingebrennt“ werden muss. Die Graphitrohr-AAS ist sehr viel langsamer als die drei oben genannten Methoden, weil der einzelne Messzyklus pro Element etwa 3–5 min dauert.

Die Atomabsorptionsspektrometrie ist eine typische Einelementmethode. Da man für die Bestimmung jeweils eine elementspezifische Anregungsquelle benötigt, muss man beim Wechsel zu einem anderen Element normalerweise auch die Anregungsquelle wechseln (es gibt auch Hohlkathodenlampen mit zwei oder mehreren Elementen. Diese sind jedoch in der Intensität des ausgesandten Lichts und/oder der Lebensdauer den Einelementlampen unterlegen.).

Für die Messung von Proben ist es wichtig, wie groß der lineare Bereich ist, d. h. der Bereich, in dem das Messsignal der Konzentration direkt proportional und damit die Kalibrierkurve eine Gerade ist. Der lineare Bereich ist bei der Atomabsorptionsspektrometrie und der ▶ **Flammenemissionsspektrometrie** etwa zwei bis maximal drei Zehnerpotenzen, während er bei der Atomemissionsspektrometrie, der Plasamassenspektrometrie und der ▶ **Atomfluoreszenzspektrometrie** ungefähr 5 Zehnerpotenzen beträgt. Je größer der lineare Bereich ist, umso weniger muss man vor der Messung Probenverdünnungen vornehmen.

Wichtig ist im täglichen Routinebetrieb auch die Störanfälligkeit der Methoden. Hier schneidet die Atomabsorptionsspektrometrie am günstigsten ab, was die Linienüberlagerung angeht. Dagegen werden AES-Methoden sehr viel häufiger durch die Überlagerung der Atomemissionslinien gestört und können so falsche Messergebnisse liefern. Die Störung durch unterschiedliche Matrices ist aufgrund der hohen Temperaturen im Plasma (~6000 °C) bei den ICP-Methoden (ICP-AES und Plasamassenspektrometrie) geringer als bei den Methoden, die sich als Anregungs- bzw. Atomisierungsquelle einer Flamme

oder eines Graphitrohrs bedienen (Flammen-AAS, Graphitrohr-AAS und Flammen-ES.)

Für den täglichen Routinebetrieb sind die Kosten pro Elementbestimmung sehr wichtig. In der Anschaffung ist ein Flammen- und auch ein Graphitrohr-AAS Gerät teurer als ein Flammenphotometer (▶ **Photometer**), aber deutlich billiger als ein ICP-AES oder gar ein Plasamassenspektrometer (▶ **Spektrometer**).

Auch die Kosten des laufenden Betriebs sind wichtig. So sind die Kosten des Gasverbrauchs bei der Flammen-AAS bei der Verwendung einer Lachgas-Acetylen-Flamme etwa genauso hoch wie bei der Verwendung eines Argon-Plasmas bei ICP-AES oder beim ICP-Massenspektrometer. Bei Verwendung einer Luft-Acetylen-Flamme bei Flammen-AAS und -FES sind die Betriebskosten jedoch deutlich niedriger. Auch bei der Graphitrohr-AAS dürften die Kosten pro Elementbestimmung noch niedriger sein als bei der Bestimmung mit ICP-Geräten.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die Fehlermöglichkeiten bei den atomabsorptionsspektrometrischen Methoden deutlich geringer sind als bei den Atomemissionsmethoden oder der Plasamassenspektrometrie. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn die entsprechenden Messgeräte nicht von Spezialisten bedient werden.

**Literatur.** Kellner R et al (eds) (2004) Analytical Chemistry, 2nd edn. Wiley-VCH, Weinheim

## Atom-spektroskopie

▶ Atom-spektrometrie

## ATP-binding-cassette Transporter

▶ ABC-Transporter

## A-Transferasen

▶ Glykosyltransferasen A und B

## Atraumatische Kanüle

▶ Sprötte-Nadel

## Atrialer natriuretischer Faktor

▶ Natriuretisches Peptid, atriales

## AU

▶ Lutheran-Blutgruppensystem

## Au-Antigen

▶ Hepatitis-B-Virus-surface-Antigen

## Auberger-Blutgruppensystem

▶ Lutheran-Blutgruppensystem

## AUC

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

**Synonym(e).** Fläche unter der Kurve

**Englischer Begriff.** area under the curve

**Definition.** AUC steht als Akronym für das englische „area under the curve“ und ist definiert als die über dem Wertebereich zwischen der Kurve und der x-Achse eingeschlossene Fläche.

**i** Die AUC kann allgemein als Integral einer Funktion ermittelt werden. In einfachen Fällen führt die Zerlegung der Fläche in Rechtecke und Dreiecke zu einer geeigneten Schätzung (▶ **Schätzer**) des Wertes der AUC (Trapezoidregel).

Die AUC einer ▶ **ROC-Kurve** ist ein Maß für die globale Bewertung der Leistungsfähigkeit (▶ **Accuracy, diagnostische**) eines diagnosti-

schen Tests (► **Test, diagnostischer**). Die Fläche entspricht der Wahrscheinlichkeit, dass ein (zufällig ausgewählter) Erkrankter ein höheres Testergebnis aufweist als ein (zufällig ausgewählter) Gesunder. Für einen uninformativen Test beträgt diese Wahrscheinlichkeit 0,5.

**Literatur.** Altman DG, Bland JM (1994) Statistical Notes: Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ* 309:188

**Audit**

A. STEINHORST, U. ZIMMERMANN

**Synonym(e).** Qualitätsaudit; Qualitätssicherungs-Audit

**Englischer Begriff.** audit

**Definition.** Systematischer, unabhängiger und dokumentierter Prozess zur Erlangung von Auditnachweisen und zu deren objektiver Auswertung, um zu ermitteln, inwieweit Auditkriterien erfüllt sind.

**i** Das Qualitätsaudit wird typischerweise auf ein Qualitätsmanagementsystem oder Elemente davon, auf Prozesse oder auf Produkte (einschließlich Dienstleistungen) angewendet, ist jedoch nicht darauf beschränkt.

Qualitätsaudits werden durch Personen durchgeführt, die keine direkte Verantwortung in den zu auditierenden Bereichen haben, wo es aber wünschenswert ist, dass sie mit dem betreffenden Personal zusammenarbeiten.

Ein Zweck eines Qualitätsaudits ist die Beurteilung der Notwendigkeit von Verbesserungen oder Korrekturmaßnahmen. Dagegen sollte ein Qualitätsaudit nicht mit Tätigkeiten der „Überwachung“ oder der „Prüfung“ (► **Qualitätssicherung**) verwechselt werden, die zum Zweck von Prozesslenkung oder Produktabnahme durchgeführt werden.

Qualitätsaudits können für interne oder externe Zwecke durchgeführt werden.

**Literatur.** DIN EN ISO 9000:2005 „Qualitätsmanagementsysteme – Grundlagen und Begriffe“

**Audit-Trail**

O. COLHOUN

**Definition.** Audit-Trail ist ein softwarebasiertes Verfahren in ► **Labor-EDV-Systemen**, bei dem Benutzer und ihre Aktivitäten über einen definierten Zeitraum überwacht und protokolliert werden. Dies dient der Überwachung der Aktivitäten von Benutzern mit Administrationsrechten (► **Benutzerzugriffsrechte**).

**i** Gezielte Prüf- und Korrekturmöglichkeiten von fehlerhaften Benutzereingaben sind durch diese Funktion effektiv durchführbar. Eine Audit-Trail-Funktion dokumentiert alle Änderungen typischerweise in einer Logbuch-Datei.

Typische Fragestellungen im Rahmen der Labor-EDV sind beispielsweise: Wer hat bestimmte Stammdaten (► **Benutzerstammdaten**) wie und wann geändert? Welche Angaben enthielten sie vor der Änderung? Wann wurde die Änderung aktiviert?

Zudem stellen die im Rahmen einer Labor-Akkreditierung (► **Akkreditierung**) regelmäßig durchgeführten internen und externen ► **Audits** entsprechende Anforderungen an ein solides System zur Erfassung derartiger Infrastrukturanpassungen.

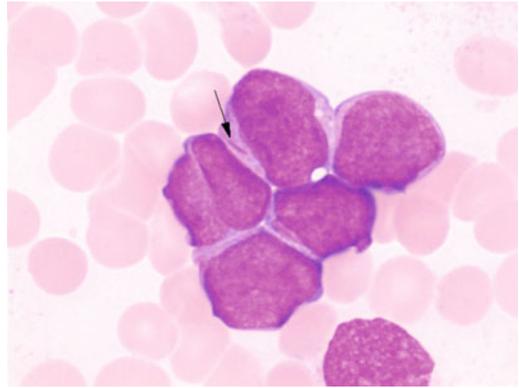
Der Begriff stammt ursprünglich aus der Finanzbuchhaltung: Aufzeichnung aller einzelnen Stadien einer Transaktion (Zurückverfolgung des gesamten Verlaufs eines Kaufes, Verkaufs, einer Kundenbeschwerde oder Lieferung von Waren).

**Auer-Stäbchen**

H. BAUM

**Englischer Begriff.** Auer bodies; Auer rods

**Definition.** Azurophile, leukämiespezifische Kondensate primärer Granula in leukämischen Zellen der myeloischen Reihe (► **Abb. 1**)



**Auer-Stäbchen. Abb. 1.** Auer-Stäbchen (Pfeil) bei einer akuten myeloischen Leukämie, peripheres Blut (1000 × May-Giemsa-Grünwald-Färbung)

**i** Auer-Stäbchen, benannt nach ihrem Erstbeschreiber, dem amerikanischen Physiologen John Auer (1875–1948), sind Abkömmlinge der Primärgranula der neutrophilen ► **Promyelozyten**. Sie entstehen durch Verschmelzung der Primärgranula und besitzen dieselbe Enzymausstattung wie diese. Auer-Stäbchen sind die einzigen leukämiespezifischen Zelleinschlüsse und können in myeloischen Leukämien der ► **FAB-Klassifikation** M1, M2 und M3 gefunden werden.

**Literatur.** Auer J (1906) Some hitherto undescribed structures found in the large lymphocytes of a case of acute leukaemia. *Am J Med Sci* 131:1002–1015

**Auffüllreaktion mit Hilfe der Klenow-Polymerase**

► **Fill-in-Reaktion**

**Auflösung**

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** resolution

**Definition.** Kleinste Änderung einer ► **Messgröße**, die in der entsprechenden Anzeige eine merkliche Änderung verursacht [VIM 2010]. Für Anmerkungen s. Literatur.

**Literatur.** BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010). Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

**Auflösung eines visuell anzeigenden Messgeräts**

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** resolution of a displaying device

**Definition.** Kleinste Differenz zwischen Anzeigen, die sinnvoll unterschieden werden können [VIM 2010]; ► **Auflösung**.

**Literatur.** BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010). Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

**Auflösungsvermögen**

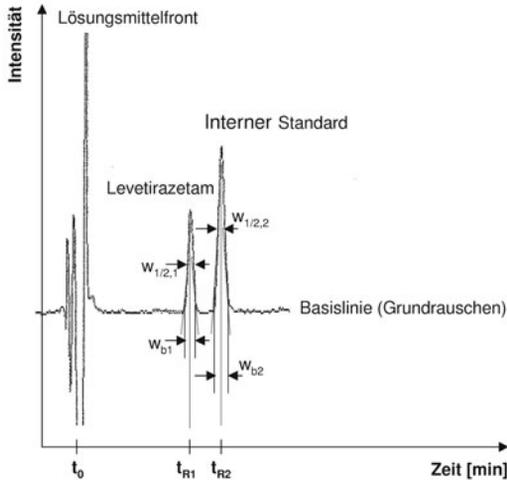
T. ARNDT

**Synonym(e).** Signalauflösung; Peak-Auflösung; Trennschärfe

**Englischer Begriff.** resolution; peak resolution

**Definition.** In der analytischen Chemie synonym zu Trennschärfe

oder Trennwirkung benutzter Begriff, der die Leistungsfähigkeit eines Systems zur räumlichen Trennung von benachbarten Signalen z. B. in Spektren und Chromatogrammen beschreibt (► Abb. 1.).



**Auflösungsvermögen.** Abb. 1. Kenngrößen der chromatographischen Auflösung am Beispiel der Levettiracetam-Bestimmung mit Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie

Die Signalauflösung  $R_s$  berechnet sich aus dem Abstand der Signalmaxima (z. B. der Differenz der Retentionszeiten  $t_R$  zweier Signale eines ► Chromatogramms) und dem Mittelwert der Signalbreiten ( $w_b$ ) zwischen den die ► Basislinie schneidenden Wendepunktstangenten nach

$$R_s = \frac{t_{R2} - t_{R1}}{\frac{w_{b1} + w_{b2}}{2}} = \frac{2(t_{R2} - t_{R1})}{(w_{b1} + w_{b2})}$$

Unter Verwendung der sog. Halbwertsbreiten ( $w_{1/2}$ ) ergibt sich

$$R_s = \frac{t_{R2} - t_{R1}}{w_{1/2,2} - w_{1/2,1}}$$

$R_s$ -Werte von  $\geq 1$  entsprechen einer ausreichenden bis vollständigen Auflösung. Diese ist zumeist eine unabdingbare Voraussetzung für die valide Auswertung und damit eine richtige und präzise Quantifizierung der ► Analyte. Analoge Überlegungen gelten für die ► Spektrometrie/Spektroskopie.

**Literatur.** Etre LS (1993) Nomenclature for Chromatography. Pure Appl Chem 65:819–872

**Aufnahmenummer**

► Patientendaten

**Auftragsnummer**

► Laborauftrag

**Auftragspriorität**

O. COLHOUN

**Englischer Begriff.** order priority

**Definition.** Hinterlegung der Dringlichkeit von Laboraufträgen in der ► Labor-EDV

Die Kennzeichnung dient etwa zur bevorzugten, schnellen Bearbeitung von Notfall-► Proben an den Arbeitsplätzen und ► Analysen-

geräten. Die Hinterlegung der Auftragspriorität wird beim Erfassen des Auftrags anhand des Notfall-Markierungsbelegs oder bei der ► Probeneingangsbestätigung der Notfallmaterialien durch entsprechende ► Automatismen der Labor-EDV vorgenommen oder kann manuell eingetragen werden.

**Auftragsquery**

► Abfrage

**Auftragsstatus**

O. COLHOUN

**Synonym(e).** Bearbeitungsstatus

**Englischer Begriff.** order status

**Definition.** Kennzeichnung des Bearbeitungsfortschritts eines Laborauftrags in der ► Labor-EDV

Mögliche Kennzeichnungen sind: ► Laborauftrag angefordert, Eingang bestätigt, verteilt, Analytik im Gange, in technischer Validation, in medizinischer Validation, teilweise fertig, abgeschlossen. Dient der Information des Einsenders bei Online-Laboraaskunft, der Übersicht für den Verantwortlichen im klinischen Labor (etwa Überwachung der zeitlichen Vorgaben für Notfallanforderungen), der Steuerung des ► Befunddrucks (Hinterlegung eines Regelwerks zum Druck unvollständiger Befunde aufgrund von Zeitvorgaben oder Analysengruppen in den Stammdaten; ► Teilbefund) und der ► Abrechnung (Rechnungsstellung erst nach Komplettierung eines Auftrags).

**Aufzeichnungen, gentechnische**

R. WEISKIRCHEN

**Definition.** Gentechnikrechtlicher Begriff (die Durchführung gentechnischer Arbeiten oder Freisetzungen bedingt deren Aufzeichnungen gemäß Gentechnik-Aufzeichnungsverordnung)

Die gesetzliche Grundlage ergibt sich aus der Verordnung über Aufzeichnungen bei gentechnischen Arbeiten und bei Freisetzungen (Gentechnik-Aufzeichnungsverordnung – GenTAufzV) in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. November 1996 (letzte Änderung: Art. 3 am 28. April 2008). Die Aufzeichnungen sind aufzubewahren und der zuständigen Behörde auf Ersuchen vorzulegen (§1 GenTAufzV). An die Aufzeichnungen über gentechnische Arbeiten (► Gentechnik) werden jeweils unterschiedliche Anforderungen gestellt, je nach ► Sicherheitsstufe und ob die Arbeit zu Forschungs- oder gewerblichen Zwecken durchgeführt wird.

**Literatur.** Buschhausen-Denker G, Deitenbeck D (1995) Sicherheit in der Gentechnik. Handbuch für Projektleiter und Mitarbeiter in gentechnischen Anlagen. Ed. Temmen, Bremen

**Augenmuskel-Autoantikörper**

► Autoantikörper gegen Augenmuskelprotein

**A-Untergruppen**

► A-Antigen

**Ausfällen**

T. ARNDT

**Synonym(e).** Präzipitieren; Präzipitation; Fällung

**Englischer Begriff.** precipitation

**Definition.** Beschreibt jenen Vorgang, bei dem durch Zusatz geeigneter Substanzen zu einer Lösung ein in dieser Lösung befindlicher Stoff ganz oder teilweise in den festen Zustand überführt und damit aus der Lösung ausgeschieden wird.

**i** Physikochemischer Hintergrund für das Ausfällen sind die durch den Zusatz von Salzen, Säuren, Basen oder Lösungsmitteln ausgelösten Veränderungen im Lösungsgleichgewicht, die zum Überschreiten des Löslichkeitsproduktes der auszufällenden Substanz und damit zum Auskristallisieren oder Ausflocken führen. Eine wichtige Anwendung im klinisch-chemischen Labor ist die Präzipitation von Proteinen in Blut- und Urinproben durch Säure (oft Perchlorsäure,  $\text{HClO}_4$ ). Hierbei werden die in Lösung befindlichen Proteine durch Zerstörung ihrer Quartärstruktur präzipitiert. Dieser auch als Deproteinierung oder **Proteinfällung** bezeichnete Vorgang wird häufig im Rahmen der Probenvorbereitung (**Probenvorbehandlung**) eingesetzt, um Störungen durch Proteine im Analyseprozess auszuschließen. Einige qualitative und quantitative **Analyseverfahren** beruhen direkt auf dem Prinzip der Ausfällung. Als Beispiele seien die Ausfällung von schwerlöslichem Silberchlorid mittels Salzsäure zum Nachweis von Silberionen oder die gravimetrische Bestimmung von Nickel durch Fällung als Nickeldiacetylgyoxym genannt.

**Literatur.** Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1989) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Ausfallorganisation

O. COLHOUN

**Englischer Begriff.** failure precautions

**Definition.** Sicherstellung einer definierten Laborfunktionalität bei Ausfall des **Labor-EDV**-Systems auf verschiedenen Stufen.

**i** Festlegung von Ersatzstrategien, angebotenen Leistungen, der Anforderungsübermittlung, Patientendatenübermittlung, Übergabe der angeforderten Analysen an die Analysengeräte, Sicherstellung der technischen und medizinischen Validation und **Befundübermittlung** im Falle der Nichtverfügbarkeit von EDV-Systemen (Krankenhausinformationssystem-Online-Anforderung, **Patientendaten**; Laborinformationssystem-Komplettausfall; Ausfall der Datenstationen wesentlicher **Analysengeräte**; Ausfall von **Anforderungsbeleglesern** und elektronischer Auftragsübermittlung).

## Ausfallwinkel

► Reflexion

## Ausgabezeitraum

O. COLHOUN

**Englischer Begriff.** printout period

**Definition.** Eingrenzung des Zeitraums für den Ausdruck eines Laborbefundes in der **Labor-EDV**.

**i** Funktion des Laborinformationssystems zur Selektion des Zeitraums beim Druck eines **Befundes** (**Patientendaten**) etwa aus dem Archiv. Beispiel: Nachbetrachtung der Laborbefunde eines Langzeitpatienten nur für einen definierten perioperativen Zeitraum.

## Ausgangsgröße des Modells der Messung

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** output quantity in a measurement model; output quantity

**Definition.** Größe, deren **Messwert** mit Hilfe der Werte von Eingangsgrößen des Modells der Messung berechnet wird [VIM 2010].

**Literatur.** BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML (2010). Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM) Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007. 3. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

## Auskunft

► Befundauskunft

## Auslagerung von Laboruntersuchungen

► Outsourcing

## Ausprägungshäufigkeit

► Penetranz

## Ausreißer, statistischer

R.-D. HILGERS, N. HEUSSEN, S. STANZEL

**Englischer Begriff.** outlier

**Definition.** Wert in einem Satz von Werten, der so weit von den übrigen entfernt ist, dass der Eindruck erweckt wird, dass er zu einer anderen Population gehört oder dass es sich um einen Messfehler handelt.

**i** So genannte robuste statistische Verfahren dienen der Identifizierung und adäquaten Berücksichtigung von Ausreißern bei der Berechnung statistischer Kenngrößen. Beispielsweise sind die Quantile, z. B. der **Median**, weniger ausreißerempfindlich als der arithmetische Mittelwert (**Mittelwert, arithmetischer**). Dieser wird hingegen bei der Erstellung von Kontrollkarten (z. B. **Shewhart-Kontrollkarte**) im Rahmen der statistischen Qualitätskontrolle (**Qualitätskontrolle, statistische**) dem Median vorgezogen, da in diesem Kontext die Identifizierung von Ausreißern einen Hinweis auf mögliche Fehler im Verlauf des Produktionsprozesses liefert. Das statistische Prüfverfahren zusammen mit der **Irrtumswahrscheinlichkeit** als Grundlage für die Einstufung eines Wertes als Ausreißer ist anzugeben (ISO Statistics 1993). Ein geeignetes graphisches Verfahren zur Identifizierung möglicher Ausreißer ist der **Box-Whisker-Plot** (Weiß 1999).

**Literatur.** Weiß C (1999) Basiswissen Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York  
ISO Statistics (1993) Vocabulary and symbols. Part 1. Probability and general statistical terms. ISO 3534-1, Geneva

## Aussalzen

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** salting out

**Definition.** Durch Zugabe von kristallinen oder gelösten Salzen bedingte Ausscheidung einer Substanz aus einer Lösung oder **Dispersion**

**i**

- Im klinisch-chemischen Labor beschränkt sich die Anwendung des Aussalzens auf die Probenvorbereitung (**Probenvorbehandlung**) durch **Flüssig-Flüssig-Extraktion**. Die Zugabe von Salz oder hochkonzentrierter Salzlösung (z. B. NaCl) zu einer wässrigen Lösung (z. B. Serum oder Urin) treibt unpolare **Analyte** verstärkt aus der wässrigen Phase in die organische Phase. Dadurch wird die Effizienz der Flüssig-Flüssig-Extraktion (d. h. die Anreicherung der Analyte in der organischen Phase) erhöht.
- Durch eine Erhöhung der Salzkonzentration bzw. der Ionenstärke in einer Proteinlösung werden der Wassermantel der Proteine und damit deren Löslichkeit verringert. Dieser Effekt kann zur Trennung von Proteinen angewendet werden. Die Fällung der Proteine (**Proteinfällung**) erfolgt ohne Denaturierung und ist durch Herabsetzung der Ionenkonzentration (Verdünnung oder Dialyse) reversibel. In Kombination von geringpolaren Lösungsmitteln mit verschiedenen Puffern werden diese Aussalzeffekte bei den Cohn-Fraktionierungsschemata der Plasmaproteine genutzt.

Einige globuläre Proteine sind in reinem Wasser schlechter löslich als in verdünnten Neutralsalzlösungen. Diese Erscheinung wird als Einisalzeffekt bezeichnet. Er beruht auf der Kompensation jener Ladungen, die für die Aggregation von Proteinmolekülen verantwortlich sind.

**Literatur.** Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1989) Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York

## Ausscheider

► Sekretorstatus

## Ausscheidungsrate von Leukozyten und Erythrozyten im Urin

► Addis-Count

## Ausschlusschromatographie

T. ARNDT

**Synonym(e).** Gelfiltration; Gelpermeations-Chromatographie; GPC

**Englischer Begriff.** exclusion chromatography; size exclusion chromatography

**Definition.** Sonderform der ► Chromatographie.

**i** Entscheidend für eine optimale Trennung der Probenbestandteile ist die Auswahl eines Trägermaterials mit geeignetem Porengrößenbereich. Basierend auf einem vor allem sterischen Ausschlussmechanismus eluieren die ► Analyte in der Reihenfolge abnehmender Molekülgröße.

Bezeichnungen wie Größenausschluss- oder Molekülgrößenausschluss-Chromatographie sind Synonyme dieses Verfahrens, Gelfiltration und Gelpermeations-Chromatographie ältere Bezeichnungen für die Verwendung von Gelen als stationäre Phase.

► Hochleistungs-Größenausschlusschromatographie („high performance size exclusion chromatography“) bezeichnet eine besonders trennleistungsstarke Ausschlusschromatographie, wird aber oft synonym für Ausschlusschromatographie im Allgemeinen benutzt.

**Literatur.** Etre LS (1993) Nomenclature for Chromatography. Pure Appl Chem 65:819–872

Unger KK (Hrsg) (1989) Handbuch der HPLC. Teil 1 Leitfaden für Anfänger und Praktiker. GIT Verlag, Darmstadt

## Ausschlussdiagnostik

W.-R. KÜLPMANN

**Englischer Begriff.** exclusion diagnosis

**Definition.** Diagnostik, bei der die An- bzw. Abwesenheit eines bestimmten Zustandes oder eines ► Analyten überprüft wird.

**Literatur.** DIN 58985 (2003) Entscheidungsgrenzen. Beuth-Verlag, Berlin

## Ausschütteln

► Flüssig-Flüssig-Extraktion

## Australia-Antigen

► Hepatitis-B-Virus-surface-Antigen

## Autoadsorption

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Englischer Begriff.** autologous adsorption

**Definition.** Die Autoadsorption ist die gezielte Elimination eines erythrozytären Autoantikörpers an seinem korrespondierenden Antigen

**i** Die Autoadsorption ist eine Technik in der immunhämatoologischen Diagnostik, die bei dem Vorliegen von freien Autoantikörpern angewendet wird, um eine serologische Verträglichkeitsprobe (► Kreuzreaktivität) durchführen zu können.

► Autoantikörper, die sich gegen ubiquitär vorkommende körpereigene erythrozytäre Antigene richten, werden zunächst vollständig an diese Antigene angelagert (Antigen-Antikörperreaktion). Wenn die Bindungskapazität der ► Erythrozyten erschöpft ist, können die

Autoantikörper zusätzlich als freie Autoantikörper im Serum/Plasma vorliegen.

Neben den Autoantikörpern gegen ubiquitär vorkommende Antigene sind gelegentlich auch Autoantikörper gegen häufige Antigene nachweisbar (häufig: Auto-Anti-e). Für den Nachweis dieser Autoantikörper gelten die gleichen diagnostischen Vorgehensweisen wie bei Alloantikörpern. Im Unterschied zu einem ► Alloantikörper ist das korrespondierende Antigen nachweisbar (bei Auto-Anti-e ist das e-Antigen positiv).

Der Überschuss an freien Autoantikörpern stellt in der Immunhämatologie ein großes Problem dar. Mit nativem Probenmaterial ist eine negative serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) nicht zu erreichen. Die vorhandenen freien Autoantikörper können mit sämtlichen Fremderythrozyten in der Kreuzprobe positiv reagieren. Um einen zusätzlich vorhandenen irregulären erythrozytären Antikörper (Alloantikörper) auszuschließen, der von den freien Autoantikörpern maskiert werden kann, ist eine Autoadsorption das Mittel der Wahl. Für die Durchführung einer Autoadsorption werden:

- ► Wärmeautoantikörper (Temperaturoptimum 37 °C), die in der Regel der Immunglobulinklasse IgG (► Immunglobulin G) zugehören, von
- ► Kälteautoantikörpern der Immunglobulinklasse IgM (► Immunglobulin M; Temperaturoptimum 4 °C) unterschieden.

1) Wärmeautoantikörper

Im ersten Schritt wird der Autoantikörper, der die eigenen Erythrozyten besetzt, abgesprengt (eluiert) (► Elution erythrozytärer Antikörper). Eine Destruktion der Erythrozyten darf bei diesem Elutions-schritt nicht eintreten, d. h. die Erythrozyten müssen intakt bleiben. Die vom Autoantikörper befreiten Erythrozyten werden im zweiten Schritt zur Autoadsorption eingesetzt. In diesem zweiten Schritt inkubieren die freien Autoantikörper des Serums/Plasmas mit den aus dem ersten Schritt autoantikörperfreien Erythrozyten bei 37 °C und binden erneut Autoantikörper. Mit diesem Prinzip der Elution und anschließenden Autoadsorption wird der Autoantikörper nach und nach aus dem Serum/Plasma eliminiert. Ein möglicherweise vorhandener Alloantikörper verbleibt in der Probe und kann im (► Antikörpersuchtest und der ► Antikörperdifferenzierung spezifiziert werden.

2) Kälteautoantikörper

Die Kälteautoadsorption stellt eine Sonderform der Autoadsorption dar, die angewendet wird, um kältereaktive Autoantikörper aus dem Serum/Plasma zu entfernen. Im ersten Schritt wird der kältereaktive Autoantikörper, der die eigenen Erythrozyten besetzt, abgesprengt (eluiert) (Elution erythrozytärer Antikörper). Diese Elutionstechnik ist stets eine Wärmeelution von Antikörpern, die in der Regel bei 37 °C durchgeführt wird. Die vom kältereaktiven Autoantikörper befreiten autologen Erythrozyten werden im zweiten Schritt zur Autoadsorption eingesetzt. In diesem zweiten Schritt inkubieren die freien kältereaktiven Autoantikörper des Serums/Plasmas mit den autoantikörperfreien autologen Erythrozyten bei 4 °C und binden erneut. Kälteautoantikörper haben in der Regel ein Reaktionsoptimum bei ~4 °C. Die Autoadsorption kältereaktiver Autoantikörper wird deshalb im Eiswasserbad durchgeführt um eine optimale Elimination des Kälteautoantikörpers zu erzielen.

Die Technik der Autoadsorption kann in einzelnen Fällen nicht verwendet werden, z. B. wenn der Proband zuvor Fremderythrozyten erhalten hat (mögliche Adsorption von Alloantikörpern), die Grunderkrankung zu einer erhöhten Fragilität der Eigenerythrozyten führt (der Elutionsschritt destruiert die Erythrozyten) oder die Anämie beim Probanden so stark ausgeprägt ist, dass das Verhältnis von Erythrozyten zum Serum/Plasma zu gering ist.

Eine Alternative zur Autoadsorption ist die allogene ► Adsorption erythrozytärer Antikörper.

**Literatur.** American Association of Blood Banks (1999) Technical Manual 13<sup>th</sup> edition, S. Karger, Basel

Salama A, Mueller-Eckhardt C (1996) Nachweis von erythrozytären Antigenen und Antikörpern. In: Mueller-Eckhardt C (Hrsg) Transfusionsmedizin. 2. Aufl. Springer, Heidelberg Berlin New York, 587–596

## Autoagglutination

H. BAUM

**Englischer Begriff.** autoagglutination

**Definition.** Agglutination der patienteneigenen Erythrozyten bei der **▶ Blutgruppenbestimmung** ohne Zugabe eines spezifischen Antiserums

**i** Die Autoagglutination entsteht durch das Vorhandensein von präformierten, agglutinierenden **▶ Autoantikörpern** des Patienten, die – meist bei Kälte – Erythrozyten zur Agglutination bringen (Kälte-hämagglutinine; **▶ Kälteantikörper**).

## Autoantigene

W. STÖCKER

**Englischer Begriff.** autoantigen; self-antigen

**Definition.** Körper eigene Antigene, die auf Grund pathologischer Prozesse vom Immunsystem nicht als körpereigen erkannt werden und Autoimmunreaktionen auslösen (s. a. **▶ Autoantikörper**, **▶ Autoimmunität**).

## Autoantikörper

W. STÖCKER

**Englischer Begriff.** autoantibody

**Definition.** Autoantikörper sind Immunglobuline, die gegen Antigene des eigenen Organismus (**▶ Autoantigene**) gerichtet sind. Je nach Lokalisation ihrer Zielantigene werden sie in „Autoantikörper mit Organspezifität“ und „Autoantikörper ohne Organspezifität“ unterteilt, beide können mit „systemischen“ oder „organspezifischen“ Autoimmunreaktionen assoziiert sein.

### Einteilung

**Autoantikörper ohne Organspezifität:** Hierzu gehören Autoantikörper, deren Zielantigene in nahezu allen Zellen des Körpers vorkommen, wie beispielsweise Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA, z. B. Autoantikörper gegen DNS, Sm, Zentromere) oder Autoantikörper gegen Bestandteile des Zytoplasma (z. B. gegen Mitochondrien, Actin, Gewebstransglutaminase). Das Vorliegen dieser Autoantikörper kann zu systemischen Autoimmunreaktionen ohne Organspezifität führen. Es handelt sich dabei vorwiegend um Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Kollagenosen), z. B. progressive Systemsklerose oder systemischer Lupus erythematoses. Manche nichtorganspezifischen Autoantikörper stellen jedoch auch Marker für organspezifische Autoimmunreaktionen dar, wie z. B. ANA für die Autoimmun-Hepatitis, Autoantikörper gegen Mitochondrien für die primär-biliäre Leberzirrhose und Antikörper gegen Gewebstransglutaminase für die Gluten-sensitive Enteropathie.

**Organspezifische Autoantikörper:** Zu dieser Gruppe gehören Autoantikörper, deren Zielantigene nur in bestimmten Organen lokalisiert sind. Ein Auftreten dieser Autoantikörper hat häufig eine lokale Immunreaktion unter besonderer Einbeziehung des betroffenen Organs zur Folge, wie z. B. Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase (SD-Mikrosomen) bei Autoimmunthyreoiditis (M. Basedow, Hashimoto-Thyreoiditis). Ein Beleg dafür, dass organspezifische Autoantikörper auch bei systemischen Autoimmunreaktionen vorkommen können, ist die Autoimmun-Polyendokrinopathie, bei der Autoantikörper gegen verschiedene endokrine Organe, aber auch gegen quergestreifte Muskulatur und Belegzellen des Magens einzeln oder mit anderen Antikörpern zusammen mit endokrinologischen Erkrankungen, Myasthenia gravis und perniziöse Anämie assoziiert sind.

**Physiologische Autoantikörper:** Autoantikörper treten auch beim Gesunden auf, jedoch nur in geringen Konzentrationen. Sie verfügen über eine niedrige Antigenaffinität und gehören hauptsächlich der Immunglobulinklasse IgM an. Es ist noch unklar, ob sie eine Rolle bei der Elimination von Zellabbauprodukten spielen.

**Pathologische Autoantikörper:** Sie sind vor allem bei Personen mit Autoimmunreaktionen in höheren Konzentrationen im Blut

nachweisbar, haben eine hohe Antigenaffinität und sind den Immunglobulinklassen IgG oder (seltener) IgA zuzurechnen. Diese Autoantikörper können durch verschiedene Mechanismen zu einer Störung physiologischer Vorgänge im Körper führen.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Rolle, die Autoantikörper in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen spielen, variiert stark: In einigen Fällen können sie ätiologisch direkt mit der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden, es gibt eine große Bandbreite von Pathomechanismen. Bei vielen Autoantikörpern ist noch unklar, ob bzw. wie sie zur Entstehung der entsprechenden Krankheit beitragen. Autoantikörper stellen oft spezifische Marker für die assoziierten Autoimmunerkrankungen dar, ihr Nachweis im Serum lässt sich diagnostisch nutzen.

### Pathomechanismen von Autoantikörpern.

**Aktivierung/Blockierung von Rezeptoren:** Die Autoantikörper binden sich an einen Rezeptor und können diesen entweder aktivieren (z. B. TSH-Rezeptor bei Morbus Basedow) oder blockieren (z. B. Acetylcholin-Rezeptor bei Myasthenia gravis).

**Zerstörung von Zellen/Gewebe:** Autoantikörper binden sich an Zellen oder Gewebestandteile und bewirken deren Zerstörung durch Komplementaktivierung oder Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität („antibody dependent cellular cytotoxicity“, ADCC), wie z. B. Autoantikörper gegen Erythrozyten bei autoimmuner hämolytischer Anämie.

**Neutralisierung löslicher Substanzen:** Autoantikörper binden sich an lösliche Substanzen und inhibieren deren Wirkung, z. B. von „intrinsic factor“, wodurch die Resorption des **▶ Vitamins B12** blockiert wird (perniziöse Anämie).

**Immunkomplexbildung und Entzündungsreaktionen:** Reagieren die Autoantikörper mit löslichen Antigenen, kommt es zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen (Immunkomplexen), die sich im Gewebe ablagern können. Normalerweise werden diese Immunkomplexe durch Makrophagen entfernt. Da im Körper von Patienten mit Autoimmunerkrankungen aber meistens Autoantigene und Autoantikörper in sehr großen Mengen vorliegen, bilden sich immer wieder neue Komplexe, die nicht alle beseitigt werden können. Durch Kontakt von natürlichen Killerzellen, Makrophagen oder Bestandteilen des Komplementsystems mit diesen Immunkomplexen kann es zur Freisetzung entzündungsfördernder Mediatoren kommen, wie z. B. **▶ Zytokine**, **▶ Prostaglandine** oder **▶ Leukotriene**. Durch chemotaktisch wirkende Substanzen (z. B. den Komplementbestandteil C5a oder Leukotrien B4) werden weitere inflammatorische Zellen zum Ort des Geschehens herangeführt, die Entzündung intensiviert sich und kann eine ausgedehnte Gewebeerzörung zur Folge haben. Ein Beispiel für solch eine Reaktion ist die beim systemischen Lupus erythematoses beobachtete Gewebschädigung durch abgelagerte Immunkomplexe aus Autoantikörpern und Doppelstrang-DNS oder die bei Pemphigus vulgaris bzw. bullösem Pemphigoid auftretende Blasenbildung als Konsequenz der Autoantikörper gegen Desmosomen bzw. epidermale Basalmembran.

**Diaplazentare Autoantikörperübertragung auf Ungeborene:** Autoantikörper können Komplikationen in der Schwangerschaft hervorrufen, wenn sie von der Mutter über die Plazenta auf das Kind übertragen werden. Das kann zu einer Erkrankung des Fetus führen, die beim Neugeborenen so lange anhält, bis die mütterlichen Autoantikörper abgebaut sind. Dieses Phänomen tritt beispielsweise auf, wenn die Mutter an Morbus Basedow, Myasthenia gravis oder systemischem Lupus erythematoses erkrankt ist. Die Auswirkungen letzterer Erkrankung werden beim Neugeborenen als neonatales Lupus-Syndrom bezeichnet; es kann beim Neugeborenen einen kongenitalen Herzblock herbeiführen. In gleicher Weise wirken sich nach neuesten Erkenntnissen Antikörper gegen Ro/SS-A aus dem Blut von Schwangeren mit systemischem Lupus erythematoses aus, die bei Feten und Neugeborenen eine Bradykardie bis zum kongenitalen Herzblock verursachen (diese Antikörper reagieren mit Proteinen der Calciumkanäle des Reizleitungsgewebes und verzögern dadurch die Erregungsleitung).

### Autoantikörper mit unklarer Beteiligung an der Pathogenese

In einigen Fällen ist der Zusammenhang zwischen den auftretenden Autoantikörpern und der Ursache der Erkrankungen unklar. Die Assoziation der Antikörper mit einer bestimmten Autoimmunerkrankung

kung beruht eher auf statistischen und epidemiologischen Beobachtungen als auf einer Ursachen-Wirkung-Beziehung. Sie stellen jedoch einen spezifischen, sensiblen und frühzeitig nachweisbaren Marker für die jeweilige Krankheit dar, wie z. B. Autoantikörper gegen Proteinase 3 bei der Wegener-Granulomatose.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper können mit Hilfe folgender serologischer Nachweisverfahren untersucht werden:

- Indirekter Immunfluoreszenztest (► **Immunfluoreszenz, indirekte**)
- Enzymimmunoassay, z. B. ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, ► **Immunblot** (Linienblot, Punktblot, ► **Western Blot**)
- ► **Immunradiometrischer Assay**
- Flüssigphasen-Tests (► **Immunnephelometrie**, ► **Immunturbidimetrie**, ► **Agglutinationstest**).

Zu den im Fließtext hier und in den einzelnen Einträgen genannten Autoantikörpern s. dort.

## Autoantikörper, Myositis-spezifische

► **Myositis-spezifische Autoantikörper**

## Autoantikörper bei blasenbildenden Autoimmundermatosen

► **Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen**

## Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper bei blasenbildenden Autoimmundermatosen (s. a. ► **Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran** und ► **Autoantikörper gegen Desmosomen**)

**Englischer Begriff.** autoimmune blistering disease-associated autoantibodies

**Funktion und Pathophysiologie.** Die bullösen Autoimmundermatosen werden in drei Hauptgruppen unterteilt, dabei orientiert man sich an den Etagen der Cutis, in denen sich die Blasen manifestieren – entsprechend der histologischen Verteilung der Zielantigene, gegen die sich die assoziierten Autoantikörper richten. Darüber hinaus gehört als vierte Gruppe der paraneoplastische Pemphigus zur Differenzialdiagnostik:

1. Pemphigusserkrankungen – Blasenbildung durch Akantholyse, intraepidermal

Ziel der Autoimmunität sind hier vor allem die calciumabhängigen ► **Adhäsionsmoleküle** (Cadherine) Desmoglein 1 und 3 (Dsg1 und Dsg3) der Stachelzell-Desmosomen – sie verbinden die Keratinozyten untereinander. Dsg1 ist an der Oberfläche sowohl der Epidermis wie auch der Mukosa stärker exprimiert als im Bereich des Stratum basale. Bei Dsg3 ist es umgekehrt, darüber hinaus dominiert Dsg3 in der ganzen Breite des Mukosaepithels, bei der Epidermis befindet sich Dsg3 dagegen nur in der Nähe der Basalzellen.

Pemphigus foliaceus ist mit Autoantikörpern gegen Dsg1 assoziiert, folglich sind nur oberflächliche Epidermis-Schichten befallen, die Schleimhäute bleiben unversehrt, da die Mucosa genügend (von der Autoimmunreaktion nicht betroffenes) Dsg3 besitzt. Der Spalt bildet sich im Stratum granulosum, es entstehen dünne, schlaffe Blasen. Die Inzidenz wird auf 0,1 Fälle pro 100.000 Personen im Jahr geschätzt. Beim Pemphigus vulgaris dominiert die Immunität gegen Dsg3. Die Krankheit manifestiert sich in zwei Varianten: Liegen ausschließlich Autoantikörper gegen Dsg3 vor, dann sind in erster Linie die Schleimhäute betroffen, in der

Epidermis finden die Zellen durch das nicht beeinträchtigte Dsg1 noch ausreichend Halt. Entwickelt der Patient aber zusätzlich auch Autoantikörper gegen Dsg1, dann wird neben der Mucosa auch die Epidermis erfasst. Im Vergleich zu Pemphigus foliaceus spielt sich die Akantholyse in den tieferen Epidermisschichten ab, die Blasen sind geringfügig fester. Die Inzidenz des Pemphigus vulgaris liegt bei 0,7–1,6 Fällen pro 100.000 Personen im Jahr. Der IgA-Pemphigus weist Autoantikörper der Immunglobulinklasse IgA (► **Autoantikörper gegen IgA**) auf – Zielantigene Dsg1 oder Dsg3 und Desmocollin 1.

2. Pemphigoid-Erkrankungen – Blasenbildung subepidermal, in Höhe der Basalmembran

Die Autoantikörper richten sich gegen die Hemidesmosomen, ein komplexes Netzwerk aus Strukturproteinen, die das Stratum basale mit der Basalmembran verbinden. Infolge der Autoimmunreaktionen verlieren die basalen Keratinozyten ihren Kontakt zur Basalmembran und die gesamte Epidermis hebt sich ab – die Blasen sind daher (im Gegensatz zu Pemphigus vulgaris oder foliaceus) prall gefüllt und straff. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind:

- Bullöses Pemphigoid – Zielantigene: BP180 (in erster Linie das Epitop NC16A, in einigen Fällen auch die lösliche Ektodomäne LAD-1) und BP230. Die Inzidenz liegt bei 1,3–4,3 Erkrankungen pro 100.000 Personen und Jahr. Die Krankheit kommt häufiger vor als allgemein vermutet, daher sollten bei jedem älteren Patienten mit länger bestehenden juckenden Hautveränderungen Antikörper gegen NC16A untersucht werden.

- Pemphigoid gestationis (frühere Bezeichnung: Herpes gestationis) – Zielantigene: ebenfalls BP180 (Epitop NC16A) und BP230. Die Angaben zur Inzidenz schwanken: 1 Fall kommt auf 3.000–10.000 Schwangerschaften.

- Vernarbendes Schleimhautpemphigoid – Zielantigene 70 % BP180 (vorwiegend lösliche Ektodomäne LAD-1), 30 % Laminin 332 (nur von diesen weist ein Viertel der Patienten ein solides Malignom auf: Lunge, Colon, Mamma, Cervix; Nachweis: Immunblot auf der Basis eines Extrakts der extrazellulären Matrix kultivierter Keratinozyten oder eines rekombinanten Antigens). Großes Potenzial dieses Parameters auch in der Ophthalmologie! Dieselbe Symptomatik bei Patienten mit genetisch verändertem Laminin 332.

- Anti-p200-Pemphigoid – Zielantigen: Laminin- $\gamma$ -1 (Antikörpernachweis durch Immunblot).

- Lineare IgA-Dermatose – Zielantigene: LAD-1 und BP230.

- Lichen planus pemphigoides – Zielantigene: BP180 und BP230.

- Epidermolysis bullosa acquisita – Zielantigen: Kollagen VII (Ankerfibrillen).

3. Dermatitis herpetiformis Duhring (DHD) – Blasenbildung dermal

Wegweisend sind hier ► **Antikörper gegen Gliadin** (genauer: Zöliakie-assoziierte Antikörper gegen desamidierter Gliadinfragmente) und Autoantikörper gegen epidermale Transglutaminase bzw. ► **Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase** (überholte Bezeichnung: Endomysium).

DHD nimmt eine Sonderstellung unter den bullösen Autoimmundermatosen ein, da die Blasenbildung in tieferen Hautschichten stattfindet. DHD ist die kutane Manifestation der Zöliakie (Sprue, Glutenunverträglichkeit), bei jedem Patienten mit DHD kann eine Sprue nachgewiesen werden (aber man findet nicht bei jeder Sprue eine DHD). Eine lebenslange glutenfreie Diät ist der Grundpfeiler einer Therapie dieser Erkrankung.

4. Beim paraneoplastischen Pemphigus liegt neben der schweren Hauterkrankung ein okkult oder manifester Tumor vor, meistens eine hämatologische Neoplasie (Non-Hodgkin-Lymphom, Lymphatische Leukämie, Castleman-Tumor), er kann assoziiert sein mit Autoantikörpern gegen verschiedene desmosomale und hemidesmosomale Proteine: Dsg1, Dsg3, Desmoplakin 1 und 2, BP230, Envoplaklin, Periplakin, Plectin und ein unbekanntes Antigen mit 170 kDa.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen, bei

-20 °C über Monate und Jahre hinweg beständig. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

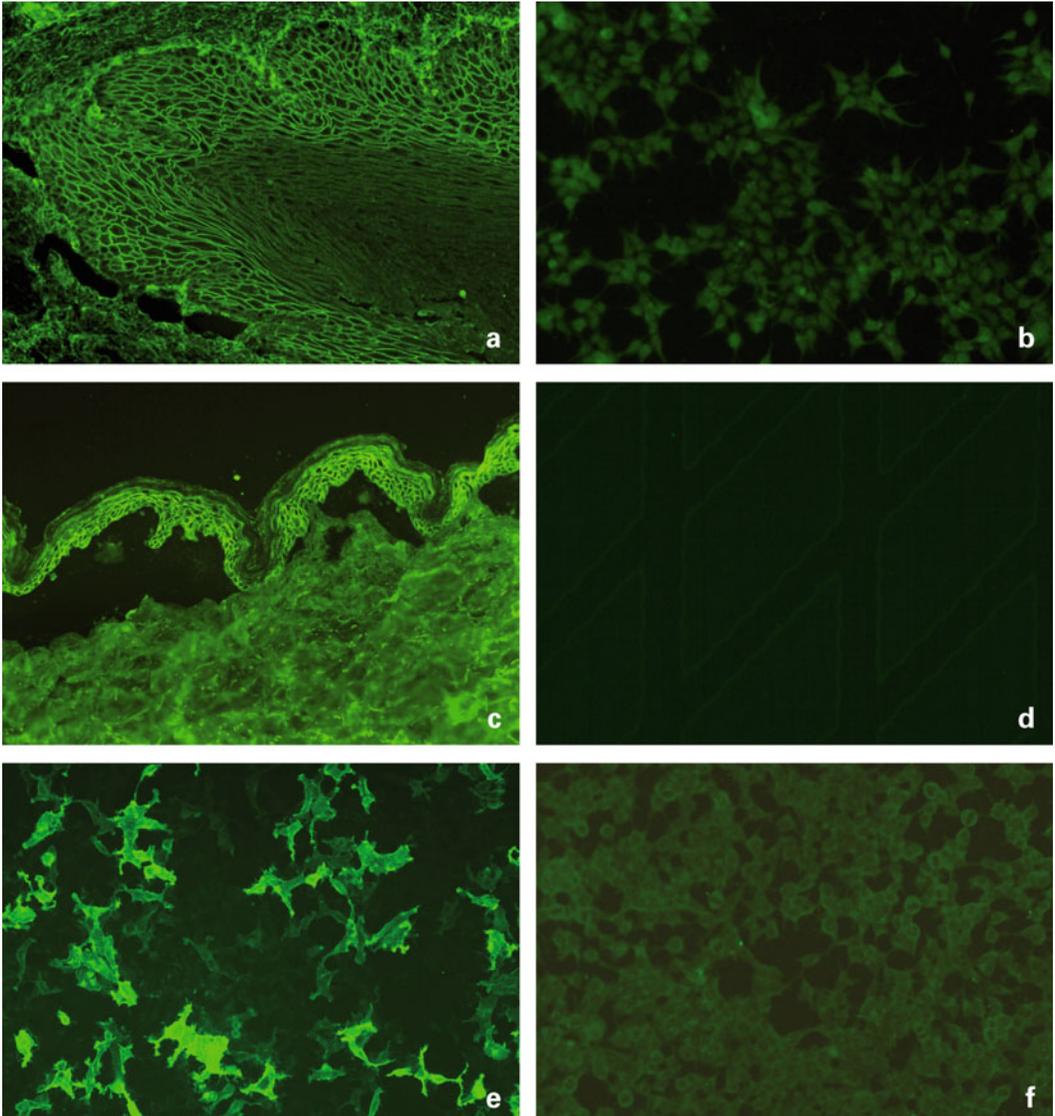
**Analytik.** Nachweis in-vivo-gebundener Autoantikörper durch direkte Immunfluoreszenz an befallener Haut oder Mukosa. Bestimmung der Serumantikörper durch indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) unter Verwendung von Epidermis, Mundschleimhaut, Zunge oder Ösophagus, für die paraneoplastischen Antikörper auch Harnblase (das Urothel exprimiert zusätzlich zu Dsg1 und Dsg3 auch Desmoplakine). Primatengewebe ist grundsätzlich besser geeignet als Gewebe von Nagetieren (höhere Empfindlichkeit und Spezifität) (► **Abb. 1**).

Die gegen die epidermale Basalmembran gerichteten Autoantikörper können durch den Einsatz von Spalthaut in der indirekten Immun-

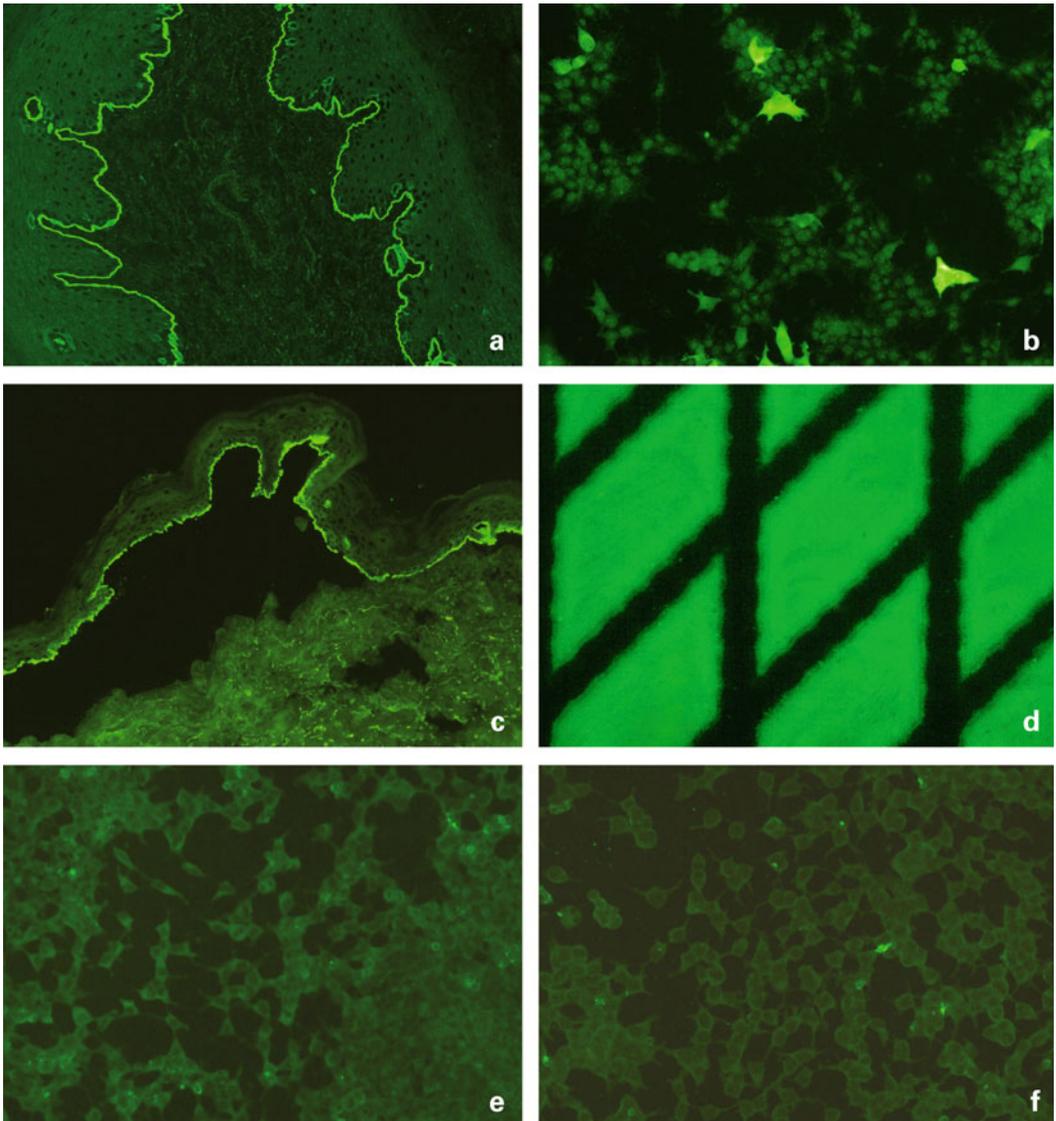
fluoreszenz teilweise differenziert werden: Mit dem Blasendach reagieren Antikörper gegen BP180 und BP230, mit dem Blasenboden Antikörper gegen LAD-1 (vorwiegend), Laminin 332, Laminin- $\gamma$  1, p200 und Kollagen VII (► **Abb. 2**).

Zunehmend setzen sich auch in der Immunfluoreszenz rekombinante Substrate mit transfizierten humanen Zellen durch, die authentische Autoantigene exprimieren: Die Immunfluoreszenzreaktionen lassen sich leichter interpretieren und Störeinflüsse durch überlagernde Antikörper werden minimiert, des Weiteren können die verschiedenen Autoantikörper unmittelbar identifiziert werden.

Man setzt parallel drei Verdünnungen an, 1:10, 1:100 und 1:1.000, um sowohl niedrig-titrige Antikörper zu erfassen, als auch solche, die sich erst ab einer höheren Verdünnung zeigen. Das spielt besonders bei den Autoantikörpern gegen epidermale Basalmembran eine Rolle. Normalerweise werden Autoantikörper gegen Desmosomen und ge-



**Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen. Abb. 1.** Pemphigus foliaceus: Nachweis von Autoantikörpern gegen Desmoglein 1 durch indirekte Immunfluoreszenz. Substrate: a Ösophagus, Affe, b BP230-transfizierte HEK-293-Zellen, c Spalthaut, human, d rekombinantes Partialantigen von BP180 (NC16A-4X), e Desmoglein-1-transfizierte HEK-293-Zellen, f Desmoglein-3-transfizierte HEK-293-Zellen



**Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen. Abb. 2.** Bullöses Pemphigoid: Nachweis von Autoantikörpern gegen epidermale Basalmembran durch indirekte Immunfluoreszenz. Substrate: a Ösophagus, Affe, b BP230-transfizierte HEK-293-Zellen, c Spalthaut, human, d rekombinantes Partialantigen von BP180 (NC16A-4X), e Desmoglein-1-transfizierte HEK-293-Zellen, f Desmoglein-3-transfizierte HEK-293-Zellen

gen epidermale Basalmembran parallel untersucht, mit den gleichen Substraten (es kommt häufig vor, dass mit der Analyse nur einer der beiden Parameter beauftragt wird, aber das Ergebnis für den anderen, nicht angeforderten Parameter positiv ausfällt).

Neben der indirekten Immunfluoreszenz stehen heute ebenfalls entsprechende ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay-** und ► **Immunblot-**Techniken unter Verwendung nativer oder rekombinanter Antigene für die Festphase zur Verfügung.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Einordnung bullöser Dermatosen, insbesondere Abgrenzung autoimmuner von hereditären Formen. Bestimmung der Krankheitsaktivität über die Antikörperkonzentration.

**Literatur.** Giudice GJ, Emery DJ, Diaz LA (1992) Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J Invest Dermatol* 99:243–250

Jainta S, Schmidt E, Bröcker EB, Zillikens D (2001) Diagnostik und Therapie bullöser Autoimmunerkrankungen der Haut. *Deutsches Ärzteblatt* 98:A1320–A1325

Sitaru C, Dähnrich C, Probst C, Komorowski L, Blöcker I, Schmidt E, Schlumberger W, Rose C, Stöcker W, Zillikens D (2007) Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies. *Exp Dermatol* 16:770–777

Dilling A, Rose C, Hashimoto T, Zillikens D, Shimanovich I (2007) Anti-p-200-Pemphigoid: a novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol* 34:1–8

Preis K, Kárpáti S (2007) Paraneoplastic Pemphigus. *Orv Hetil* 148(21):979–983

Dainichi T, Kuroso S, Ohya B, Ishii N, Sanzen N, Hayashi M, Shimono C, Taniguchi Y, Koga H, Karashima T, Yasumoto S, Zillikens D, Sekiguchi K, Hashimoto T (2009) Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(8):2800–2805

Probst C, Schlumberger W, Stöcker W, Recke A, Schmidt E, Hashimoto T, Zhu XJ, Zillikens D, Komorowski L (2009) Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. *Clin Chim Acta* 410(1–2):13–18

## Autoantikörper bei PBC

► PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper

## Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** Acetylcholinrezeptor-Antikörper; AChR-Antikörper

**Englischer Begriff.** acetylcholine receptor antibodies; ACHRAB

**Definition.** Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Das korrespondierende Autoantigen ist auf der motorischen Endplatte der Skelettmuskelfasern lokalisiert. Die Acetylcholinrezeptoren der Skelettmuskulatur sind aus zwei  $\alpha$ - sowie je einer  $\beta$ -,  $\delta$ - und  $\gamma$ -Einheit zusammengesetzt. Gegen alle Untereinheiten können Autoantikörper gebildet werden, die meisten sind jedoch gegen eine Region des extrazellulären Teils der  $\alpha$ -Ketten gerichtet. Die  $\alpha$ -Ketten enthalten auch die Bindungsstellen für den Neurotransmitter Acetylcholin bzw. seine Agonisten wie Nikotin oder Toxine wie  $\alpha$ -Bungarotoxin.

Von den Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatte sind muskarinische Acetylcholinrezeptoren des parasympathischen Nervensystems zu unterscheiden. Diese werden ebenfalls durch Acetylcholin aktiviert, aber auch durch Muscarin; s. a. ► **Autoantikörper gegen ganglionische Acetylcholinrezeptoren.**

**Funktion und Pathophysiologie.** Die korrespondierenden Autoantikörper binden sich an die Acetylcholinrezeptoren der motorischen Endplatte und behindern die neuromuskuläre Reizübertragung. Die Antikörper-beladenen Rezeptoren werden darüber hinaus in die Zellen aufgenommen und abgebaut, wodurch sich ihre Anzahl reduziert. Es stehen nicht mehr ausreichend viele Acetylcholinrezeptoren für die neurogene Muskelaktivierung und damit die Muskelkontraktion zur Verfügung. Wiederholte Nervenimpulse verschlimmern die Situation, da die verbliebenen Acetylcholinrezeptoren hierdurch noch desensitiviert werden. Das Resultat sind Muskelschwäche und extreme Ermüdbarkeit der Skelettmuskeln. Die ausgeprägte Schwäche lebenswichtiger Muskeln kann zum Tode führen. Das entsprechende Krankheitsbild wird als Myasthenia gravis (MG) bezeichnet.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg beständig. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Acetylcholinrezeptor-Antikörper werden derzeit mittels Radiorezeptorassays bestimmt: Nach Inkubation des Patientenserums mit <sup>125</sup>I-Bungarotoxin-markierten, gereinigten Acetylcholinrezeptoren wird durch einen Sekundäntikörper präzipitiert und die Radioaktivität im Präzipitat gemessen. ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**-Systeme sind noch in Entwicklung, für die indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) gibt es seit neuem mit spezifischem Antigen transgenierte humane Zelllinien.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ: < 0,25 nmol/L; grenzwertig: 0,25–0,40 nmol/L; positiv:  $\geq$  0,40 nmol/L

**Referenzbereich — Kinder.** s. Erwachsene

**Indikation.** Myasthenia gravis

**Interpretation.** Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren gelten als pathognomonisch für die MG. Bei 75–90 % der Patienten mit aktiver und generalisierter MG und bei 45–70 % der Personen mit okulärer Myasthenie sind die Autoantikörper nachweisbar. Bei Patienten mit erblichen Formen der MG (etwa 5–10 % aller Fälle) werden keine Autoantikörper gefunden. Die diagnostische Spezifität der ACHRAB für die MG ist nahezu 100 %, auch gegenüber anderen muskulären Erkrankungen. Die Bestimmung der ACHRAB eignet sich gut zur Überwachung des individuellen Krankheitsverlaufs, da ihre Serumkonzentration mit der Intensität der Muskelschwäche korreliert.

**Literatur.** McConville J, Vincent A (2002) Diseases of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol* 2:296–301

Lindstrom JM (2000) Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve* 23:453–477

## Autoantikörper gegen Actin

► Autoantikörper gegen F-Actin

## Autoantikörper gegen $\beta$ 1-Adrenorezeptor

K.J. LACKNER, D. PEETZ

**Synonym(e).**  $\beta$ 1-AR-Ak

**Englischer Begriff.**  $\beta$ 1-adrenergic receptor; autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen den  $\beta$ 1-Subtyp der Adrenorezeptoren (AR)

**Funktion und Pathophysiologie.** Die transmembranösen  $\beta$ -Adrenorezeptoren, von denen drei Subtypen ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2 und  $\beta$ 3) unterschieden werden, gehören zur Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Bei Stimulation durch ► **Katecholamine** erfolgt eine Signaltransduktion über die  $\beta$ -Adrenorezeptor-Adenylylcyclase-Proteinkinase-A-Kaskade in die Zelle. Als „second messenger“ aktiviert zyklisches AMP intrazellulär Proteinkinase A, die verschiedene Zellproteine und auch die  $\beta$ -Adrenorezeptoren phosphoryliert, was zu einer Desensibilisierung und Downregulation der  $\beta$ -Adrenorezeptoren führt.

Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie weisen eine reduzierte Ansprechbarkeit der  $\beta$ 1-Adrenorezeptoren auf. Pathogenetisch lässt sich diese auf einen verstärkten Sympathotonus oder auf agonistische Autoantikörper gegen  $\beta$ 1-Adrenorezeptoren ( $\beta$ 1-AR-Ak) zurückführen.  $\beta$ 1-AR-Ak wurden erstmals bei Patienten mit Chagas-Krankheit beschrieben, die weltweit zu einer der häufigsten Ursachen der dilatativen Kardiomyopathie (DKM) gehört.  $\beta$ 1-AR-Ak werden jedoch auch bei Patienten mit idiopathischer DKM, Myokarditis sowie bei ischämischer Kardiomyopathie gefunden. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass  $\beta$ 1-AR-Ak eine ► **Apoptose** von Kardiomyozyten induzieren.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** Serum

**Indikation.** Kardiomyopathie

**Interpretation.**  $\beta$ 1-AR-Ak scheinen wie z. B. ► **Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren** bei Myasthenia gravis oder TSH-Rezeptor-Autoantikörper beim Morbus Basedow pathognomonisch für bestimmte Kardiomyopathie-Formen zu sein. Evidenz-basierte Daten in humanen Studien stehen jedoch noch aus.

**Diagnostische Wertigkeit.** Zukünftig bietet die Bestimmung von  $\beta$ 1-AR-Ak das Potenzial, Patienten mit DKM zu identifizieren, die von einer spezifischen Therapie mit  $\beta$ 1-AR-Antagonisten oder  $\beta$ 1-AR-Ak-Immunsorption profitieren könnten.

**Literatur.** Wallukat K (2002) The  $\beta$ -adrenergic receptors. *Herz* 27:683–690

Jahns R, Boivin V, Hein L et al (2004) Direct evidence for a  $\beta$ 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 113:1419–1429

Caforio AL, Daliento L, Angelini A et al (2005) Autoimmune myocarditis and dilated cardiomyopathy: focus on cardiac autoantibodies. *Lupus* 14:652–655

**Autoantikörper gegen Actin**

▶ Autoantikörper gegen glatte Muskeln

**Autoantikörper gegen alveoläre Basalmembran**

▶ Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran

**Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase**

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Aminoacyl-transfer-RNS-Synthetasen; Aminoacyl-tRNS-Synthetase-Antikörper; Anti-Synthetase-Antikörper; tRNS-Synthetase-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies against aminoacyl-transfer RNA synthetases; aminoacyl-tRNA synthetase antibodies; anti-synthetase antibodies

**Definition.** Antikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetasen richten sich gegen zytoplasmatische, Ribosomen-assoziierte Enzyme, welche die Bindung der einzelnen Aminosäuren an die betreffende t-RNS katalysieren (▶ Tab. 1). Es gibt Hinweise darauf, dass Aminoacyl-t-RNS-Synthetasen in geringer Konzentration auch in Zellkernen vorkommen.

**Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase. Tab. 1.** Bezeichnung und Funktion verschiedener Aminoacyl-t-RNS-Synthetasen

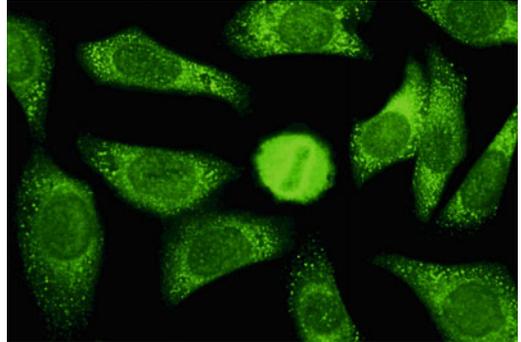
Bezeichnung	Funktion	Abkürzung	Molekularmasse (kDa)
Jo-1	Histidyl-t-RNS-Synthetase	HisRS	55
PL-7	Threonyl-t-RNS-Synthetase	ThrRS	83
PL-12	Alanyl-t-RNS-Synthetase	AlaRS	110
OJ	Isoleucyl-t-RNS-Synthetase	IleRS	145
EJ	Glycyl-t-RNS-Synthetase	GlyRS	85
SC	Lysyl-t-RNS-Synthetase	LysRS	71
KS	Asparaginyln-t-RNS-Synthetase	AsnRS	63

**Untersuchungsmaterial.** Serum und Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Antikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetasen zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) mit HEP-2-Zellen eine feingranuläre bis homogene zytoplasmatische Fluoreszenz (▶ Abb. 1). Auch die Zellkerne weisen in vielen Fällen eine distinkte scharfe Punktierung auf: Nach neuen Erkenntnissen sind diese Enzyme nicht ausschließlich im Zytoplasma lokalisiert, sondern bei einigen Species auch im Zellkern zu finden (Azad et al.). Die Ausgangsverdünnung ist 1:100, es wird vorwiegend die Immunglobulinklasse IgG untersucht. Die verschiedenen Antikörper gegen Bestandteile des Zytoplasmas sind durch das Fluoreszenzmuster teilweise nur schwer voneinander zu differenzieren. Deshalb sollten bei einer positiven Zytoplasmareaktion im IIFT zur genauen Identifizierung der Antikörper monospezifische Testsysteme (▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ▶ Immunoblot) mit aufgereinigten nativen oder rekombinant hergestellten Zielantigenen Jo-1, PL-7, PL-12 usw. eingesetzt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ



**Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase. Abb. 1.** Substrat HEP-2-Zellen

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Interpretation.** Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetasen sind mit einem charakteristischen klinischen Syndrom, dem „Anti-Synthetase-Syndrom“, vergesellschaftet. Leitsymptome bei 90 % der Antikörper-positiven Patienten sind (Poly-)Myositis, insbesondere zusammen mit fibrosierender Alveolitis. Weitere Symptome systemischer Autoimmunerkrankungen (Arthritis, Raynaud-Syndrom etc.) können hinzukommen. Autoantikörper gegen t-RNS-Synthetasen sind in ca. 90 % der Fälle gegen Jo-1 gerichtet.

**Literatur.** Nishikai M, Reichlin M (1980) Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis and dermatomyositis. Characterization of the Jo-1 antibody system. *Arthritis Rheum* 23:881–888  
 Bernstein RM, Morgan SH, Chapman J, Bunn CC, Mathews MB, Turner-Warwick M, Hughes GR (1984) Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *Br Med J* 289:151–152  
 Azad AK, Stanford DR, Sarkar S, Hopper AK (2001) Role of nuclear pores of aminoacyl-t-RNA synthetases in tRNA nuclear export. *Mol Biol Cell* 12(5):1381–1392

**Autoantikörper gegen AMPA-Rezeptoren**

▶ Autoantikörper gegen Glutamaterezeptoren Typ AMPA

**Autoantikörper gegen Amphiphysin**

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Amphiphysin-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** amphiphysin antibodies

**Definition.** Erstmals bei Patienten mit Stiff-person-Syndrom identifizierte Autoantikörper, die gegen das in synaptischen Vesikeln der Neuronen vorliegende Amphiphysin gerichtet sind.

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Es sind zwei Formen des Amphiphysins I beschrieben, die durch alternatives SPLICEN entstehen. Die Isoform 1 wandert in der SDS-PAGE bei etwa 128 kDa und befindet sich in hohen Konzentrationen in den synaptischen Vesikeln der Nervenzellen. Die Isoform 2 (108 kDa) wird außerhalb des Nervenengebietes normalerweise nur in geringen Mengen gebildet (Brustdrüse, endokrine Zellen, Spermatozoen).

**Funktion und Pathophysiologie.** Diskutiert wird eine Beteiligung von Amphiphysin I an der Endozytose synaptischer Vesikel. Von Tumoren extraneuronales exprimiertes Amphiphysin I (Mammakarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom) induziert vermutlich Autoimmunreaktionen. Parallel zum Auftreten der gegen Amphiphysin I gerichteten Antikörper entwickelt sich ein Stiff-Man-Syndrom.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen

lang beständig, bei  $-20^{\circ}\text{C}$  über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Indirekter Immunfluoreszenztest mit dem Substrat Kleinhirn: Dichte zytoplasmatische Färbung des Stratum moleculare, fleckige Färbung des Stratum granulosum. Abgrenzung gegen ► **Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase** durch Western Blot aus Hirn-Homogenat: Antigenbande bei 128 kDa.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Die Bestimmung der Autoantikörper gegen Amphiphysin dient der Abklärung neuromuskulärer Symptome, insbesondere zur Differenzialdiagnose des Stiff-person-Syndroms.

Amphiphysin-Antikörper weisen auf eine paraneoplastische Ursache hin und machen eine Tumorsuche erforderlich, während GAD-Antikörper (► **Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase**) für ein idiopathisches Stiff-person-Syndrom sprechen.

**Literatur.** Saiz A, Dalmau J, Butler MH et al (1999) Anti-amphiphysin I antibodies in patients with paraneoplastic neurological disorders associated with small cell lung carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:214–217

## Autoantikörper gegen Annexin A5

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Annexin-A5-Antikörper

**Englischer Begriff.** annexin A5 antibodies

**Funktion und Pathophysiologie.** Annexin A5 (ursprüngliche Bezeichnungen Annexin-V oder „placental anticoagulant protein I“) ist ein starker Gerinnungshemmer, es wird vom Trophoblasten der Plazenta, von ► **Thrombozyten** und von Endothelzellen exprimiert. Indem es mit anionischen Phospholipiden Komplexe bildet, behindert es deren gerinnungsauslösende Wirkung: Auf der Außenseite der Plasmamembran eukaryontischer Zellen befinden sich normalerweise keine negativ geladenen Phospholipide. Unter bestimmten Bedingungen, wie zum Beispiel der Thrombozyten-Aktivierung (► **Thrombozytenaggregation** und **-aktivierung**) oder der Apoptose, gelangt jedoch das anionische Phospholipid Phosphatidylserin an die Außenseite der Plasmamembran. Aufgrund seiner hohen, calciumabhängigen Affinität zu Phosphatidylserin bindet sich Annexin A5 an die Phosphatidylserin-haltigen Membranbereiche und bildet einen zweidimensionalen kristallinen Proteolipidkomplex aus, wodurch Phospholipid-abhängige Koagulationsreaktionen, wie die Prothrombin-Aktivierung, inhibiert werden.

Antikörper gegen Annexin A5 stören die Ausbildung der kristallinen Struktur und führen zu einer Destabilisierung des Gerinnungssystems. Möglicherweise hängt die Thrombose-induzierende Wirkung bestimmter ► **Autoantikörper gegen Phospholipide** ursächlich mit der Verdrängung von Annexin A5 zusammen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei  $+4^{\circ}\text{C}$  bis zu 4 Wochen lang beständig, bei  $-20^{\circ}\text{C}$  über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** mit rekombinanten Annexin A5. Tomer et al. (2007) beschreiben einen Flow-cytometrischen „Annexin-A5-Kompetitionstest“

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Antiphospholipid-Syndrom. In Zusammenhang mit Schwangerschaften erhöhtes arterielles sowie venöses Thromboserisiko, mögliche intrauterine Schädigung des ungeborenen Kindes.

**Literatur.** Rand JH, Wu XX, Lapinski R, van Heerde WL, Reutelingsperger CP, Chen PP, Ortel TL (2004) Detection of antibody-mediated reduction of annexin A5 anticoagulant activity in plasmas of patients with the antiphospholipid syndrome. *Blood* 104:2783–2790  
Tomer A, Bar-Lev S, Fleisher S, Shenkman B, Friger M, Abu-Shakra M (2007) Antiphospholipid antibody syndrome: the flow cytometric annexin A5 competition assay as a diagnostic tool. *Brit J Haematol* 139:113–120

## Autoantikörper gegen Antigene des Golgi-Apparats

► **Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene**

## Autoantikörper gegen Aquaporin 4

W. STÖCKER

**Synonym(e).** AQP4-Autoantikörper; Neuromyelitis-optica-IgG; NMO-IgG

**Englischer Begriff.** aquaporin 4 autoantibodies; neuromyelitis optica IgG

**Definition.** Die von den Erstbeschreibern als Neuromyelitis-optica(NMO)-IgG bezeichneten Antikörper rufen in der indirekten Immunfluoreszenz auf Gewebe des ZNS eine charakteristische Anfärbung der Virchow-Robin-Räume entlang der kleinen Arteriolen in der grauen und weißen Substanz hervor. Als Zielantigen wurde das Protein Aquaporin 4 (AQP4) identifiziert.

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei Aquaporin 4 handelt es sich um einen Wasserkanal, der an der Regulation der Wasser- und Elektrolytbalance im Zentralnervensystem (ZNS) beteiligt ist und auf Astrozyten, vorwiegend im Bereich der glialen Endfüßchen, exprimiert wird. Diese Wasserkanäle kommen besonders häufig in jenen Abschnitten des ZNS vor, die bei NMO klassischerweise befallen sind: Sehnerven und Rückenmark. Autoantikörper gegen Aquaporin 4 werden von peripheren Plasmazellen gebildet und führen nach Bindung an ihr Zielantigen im ZNS zu einer Aktivierung von Komplement mit lokaler entzündlicher Demyelinisierung und Nekrose. Das Krankheitsbild entspricht einer Neuritis nervi optici und einer lokalen Myelitis über drei oder mehr Wirbelsäulensegmente mit vorwiegender Lokalisation an oder in der Nähe der Blut-Hirn-Schranke.

Die NMO wurde früher als eine lokalisierte Sonderform der multiplen Sklerose (MS) angesehen. Nach dem heutigen Wissensstand handelt es sich um ein hinsichtlich der Pathogenese grundlegend gesondertes Krankheitsbild. Im Gegensatz zur MS, die nach wie vor als überwiegend T-Zell-vermittelte Erkrankung gilt, scheinen für die Entstehung der NMO humorale Mechanismen verantwortlich zu sein, was sich auch in der selektiven Assoziation mit den Autoantikörpern gegen Aquaporin 4 widerspiegelt.

**Analytik.** Eine Bestimmung der Aquaporin-4-Autoantikörper ist mittels Radioimmunpräzipitationsassay (► **Radioimmunoassay**) möglich, die Sensitivität beträgt aber nur 56 %. Alternativ wurde ein Fluoreszenz-Immunpräzipitationstest (FIPA) beschrieben, und es gibt auch einen auf Zellsortierung (FACS) basierenden Test, bei dem transient mit Aquaporin transfizierte HEK-293-Zellen als Antigen-Target eingesetzt werden.

Methode der Wahl ist heute der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Aquaporin-4-transfizierten HEK-Zellen als Substrat („human embryonic kidney cells“). Sie erzeugen im Zytoplasma eine leicht identifizierbare flächige, glatte bis feingranuläre Fluoreszenz. Die Sensitivität des konventionellen IIFT beträgt 65 %, bei einer Spezifität von 100 %. Die Sensitivität kann weiter auf über 85 % gesteigert werden, wenn ein Komplementschritt dazwischengeschaltet wird: Erst die Probe, dann AB-Serum als Komplementquelle, dann FITC-markiertes Anti-C1q oder -C3 oder -C4. Dann zeigen die Gewebeschnitte nahezu aller Bereiche des ZNS im positiven Falle eine ausgeprägte streifige Fluoreszenz.

Mit einem Biochip-Mosaik, das zusätzlich Gefrierschnitte von Kleinhirn, Großhirn, Hippocampus und Sehnerv sowie weitere Zellsubstrate mit rekombinant exprimierten neuronalen Antigenen enthält, lassen sich die Reaktionen im selben Ansatz überprüfen, und gleich-

zeitig werden weitere differenzialdiagnostisch relevante Autoantikörper erfasst, was in vielen Fällen eine schnelle und sichere (ggf. unvermutete) lebenswichtige Diagnose zur Folge hat.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Labordiagnostisch sichert die Untersuchung der Autoantikörper gegen Aquaporin 4 die Diagnose Neuromyelitis optica (besser: optikospinale Enzephalomyelitis, Devic-Syndrom). Diese entzündliche Autoimmunerkrankung ist eine seltene Form (~1 %) aus der Gruppe der erworbenen demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS mit Abbau der isolierenden Nervenummantelungen mindestens eines Sehnervs (Neuritis nervi optici) und gleichzeitig oder wenige Monate später des Rückenmarks (Myelitis). Die Krankheitszeichen der NMO sind zum einen akute Sehstörungen bis hin zur Erblindung (Amaurosis) eines oder beider Augen innerhalb von Stunden bis Tagen, zum anderen Symptome eines Querschnittsyndroms mit teilweise aufsteigender Symptomatik, Sensibilitätsstörungen, Muskelschwäche bzw. Lähmung der Extremitäten sowie Kontrollverlust von Darm- und Harnblase, die sich akut oder innerhalb von 1–14 Tagen entwickeln. Histologisch finden sich Entmarkungsherde (ähnlich denen bei MS), die sich gut zurückbilden können. Daneben kommt es aber häufig auch zu bleibenden Schäden durch Gewebsuntergang (Nekrose).

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Aquaporin-4-Antikörper auch bei Patienten mit isolierter longitudinaler extensiver (drei oder mehr Segmente) transverser Myelitis (LETM) sowie bei Patienten mit isolierter rekurrender Optikusneuritis (ON) nachweisbar sind. Aufgrund der wiederholt gezeigten starken Assoziation der Aquaporin-4-Antikörper mit NMO geht man davon aus, dass es sich bei den seropositiven LETM- und ON-Fällen um inkomplette Formen der NMO handelt.

Die Diagnostik der Autoantikörper gegen Aquaporin 4 ist äußerst einfach – der IIFT dauert nur 1 h und die Reaktionen sind am Mikroskop leicht zu interpretieren. Das Repertoire der neurologischen Notfalldiagnostik sollte umgehend um diesen Parameter ergänzt werden.

**Literatur.** Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106–2112.

Weinshenker BG, Wingerchuk DM (2008) Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO-IgG autoantibody marker. *Curr Top Microbiol Immunol* 318:343–356

Jarius S, Probst C, Borowski K, Franciotta D, Wildemann B, Stöcker W, Wandinger KP (2010) Standardized method for the detection of antibodies to aquaporin-4 based on a highly sensitive immunofluorescence assay employing recombinant target antigen. *J Neurol Sci* 291:52–56

## Autoantikörper gegen ASGPR

► Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren

## Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Asialoglykoprotein-Rezeptor-Antikörper; ASGPR-Antikörper; Autoantikörper gegen ASGPR

**Englischer Begriff.** asialoglycoprotein receptor antibodies

**Definition.** Antikörper gegen den Asialoglykoprotein-Rezeptor, ein leberspezifischer, membranständiger Rezeptor (ASGPR), der an der Endozytose von Glykoproteinen mit terminaler Galaktose beteiligt ist. Der Asialoglykoprotein-Rezeptor (Ashwell-Rezeptor) ist wesent-

licher Bestandteil der komplexen Antigenpräparation LSP (leberspezifische Proteine).

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Antikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren können mittels ► Radioimmunoassay, ► Enzymimmunoassay und ► Immunblot nachgewiesen werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren haben eine zu niedrige Krankheitsspezifität für die Autoimmunhepatitis und werden deshalb nur sporadisch untersucht (im Vordergrund steht hier die Bestimmung der ► Autoantikörper gegen Zellkerne, ► Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA, ► Autoantikörper gegen glatte Muskeln (Actin), ► Autoantikörper gegen LC-1, ► Autoantikörper gegen LKM und vor allem ► Autoantikörper gegen SLA). ► Prävalenzen: aktive Autoimmunhepatitis 83–87 %, virale Hepatitis 2–57 %, primär-biliäre Leberzirrhose 14 %, alkoholische Lebererkrankungen 8 %, nichthepatische Autoimmunerkrankungen 0–11 %, Lebertumoren 11 %.

**Literatur.** McFarlane BM, McSorley CG, Vergani D et al (1986) Serum autoantibodies reacting with the hepatic asialoglycoprotein receptor protein (hepatic lectin) in acute and chronic liver disorders. *J Hepatol* 3:196–205

## Autoantikörper gegen Augenmuskelgewebe

► Autoantikörper gegen Augenmuskelproteine

## Autoantikörper gegen Augenmuskelproteine

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Augenmuskel-Autoantikörper; Autoantikörper gegen Augenmuskelgewebe

**Englischer Begriff.** eye muscle autoantibodies; extra ocular muscle autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper, die gegen Proteine der Augenmuskeln gerichtet sind. Sie stehen in Verdacht, an Autoimmunprozessen in Zusammenhang mit der endokrinen Orbitopathie beteiligt zu sein. Hierfür gibt es noch keine ausreichenden Beweise, gegen TSH-Rezeptoren des retrobulbären Bindegewebes gerichtete Autoimmunreaktionen scheinen eine größere Rolle zu spielen.

**Struktur.** Die Augenmuskeln enthalten mehrere Proteine, die Zielstrukturen für Autoimmunprozesse darstellen könnten. Zu diesen Proteinen gehören das G2s-Protein, welches als Untereinheit des Transkriptionsfaktors FOXP1 identifiziert wurde, das D1-Membranprotein (Leiomodulin) und das Fp-Protein, die Flavoprotein-Untereinheit des Enzyms Succinat-Dehydrogenase.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Basedow-Erkrankung stellt eine autoimmune Form der Schilddrüsenüberfunktion dar, die oft zusammen mit einer endokrinen Ophthalmopathie (Orbitopathie, Exophthalmus) einhergeht. Es gibt auch Fälle einer Ophthalmopathie ohne Schilddrüsenfunktionsstörung. Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren der Schilddrüse sind ein pathogenetisch relevantes Kennzeichen des Morbus Basedow, sie richten sich außer gegen Schilddrüsengewebe auch gegen Fibroblasten des Binde- und Fettgewebes der Augenhöhlen, der prätibialen Haut und mehrerer Organe. Damit in Zusammenhang stehen die extrathyreoidalen Manifestationen wie Exophthalmus und Myxödem, mit Entzündung und Schwellung des Binde- und Fettgewebes in den entsprechenden Bereichen. Im Frühstadium der Krankheit erkennen T-Lymphozyten Antigene des

retrobulbären Bindegewebes. Es konnte gezeigt werden, dass auch die Fibroblasten des Augenhöhlengewebes TSH-Rezeptoren an ihrer Oberfläche tragen. Sie werden damit zum Ziel für die T-Zellen und die Antikörper. Die Fibroblasten der Augenhöhle bilden vermehrt flüssigkeitsbindende Moleküle, die sogenannten Glykosaminoglykane. Im Laufe der Zeit hypertrophiert das Bindegewebe, drängt die Muskelfasern auseinander und beeinträchtigt sie in ihrer Funktion. Die Augenmuskeln schwellen an (Ödem). Mononukleäre Zellen wandern vermehrt in das Binde-, Fett- und Muskelgewebe der Augenhöhle ein. Die ausgelöste Reaktion kann sich durch Bildung von Zytokinen, Interleukinen, Wachstumsfaktoren, Prostaglandinen und anderen Faktoren selbst unterhalten und verstärken. Die Schwellung des Gewebes und die mechanische Beeinträchtigung führen zu einer Raumnot in den Augenhöhlen.

Neben den TSH-Antikörpern sind weitere Antikörper gegen Augenmuskulatur beschrieben worden. Diese Antikörper sind unter anderem gegen die G2s-, D1- und Fp-Proteine gerichtet. Es wird schon seit 20 Jahren darüber spekuliert, ob sie bei der Pathogenese der Orbitopathie eine Rolle spielen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Die Bestimmung der Antikörper gegen das D1-Protein erfolgt durch einen ▶ **Western Blot**, Antikörper gegen die G2s- und Fp-Proteine werden mittels Radioimmunpräzipitation (▶ **Radioimmunoassay**) untersucht. Die Immunfluoreszenz (▶ **immunfluoreszenz, indirekte**) liefert keine brauchbaren Ergebnisse.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Endokrine Ophthalmopathie

**Interpretation.** Antikörper gegen die G2s- und Fp-Proteine werden von einigen Autoren als sensitive Marker für die Schädigung der Augenmuskeln aufgefasst.

**Literatur.** Mizokami T, Salvi M, Wall JR (2004) Eye muscle antibodies in Graves' ophthalmopathy: pathogenic or secondary epiphenomenon? J Endocrinol Invest 27:221–229

## Autoantikörper gegen Ausführungsgänge der Speicheldrüsen

▶ Autoantikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge

## Autoantikörper gegen Azinzellen des Pankreas

▶ Autoantikörper gegen Pankreassekret

## Autoantikörper gegen Belegzellen des Magens

▶ Autoantikörper gegen Parietalzellen

## Autoantikörper gegen Betarezeptoren

▶ Autoantikörper gegen herzspezifische Antigene

## Autoantikörper gegen BP180 und BP230

▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

## Autoantikörper gegen BPI

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Bakterizidie/Permeabilität-erhöhendes Protein; Anti-BPI-Antikörper; Anti-CAP 57

**Englischer Begriff.** anti-bactericidal permeability-increasing protein autoantibodies

**Definition.** BPI ist ein kationisches, für gramnegative Bakterien toxisches Membran-assoziiertes Protein

**Molmasse.** 55 kDa

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg beständig. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** ▶ **Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma**

Antikörper gegen BPI zeigen in der Immunfluoreszenz ein cANCA-Muster, das manchmal in ein pANCA übergeht. Bei positiven oder fraglichen Immunfluoreszenz-Ergebnissen (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) sind zur Absicherung und Differenzierung der Befunde ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assays** mit definierten, aus humanen Granulozyten isolierten Zielantigenen notwendig.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Keine, da Autoantikörper gegen BPI bei verschiedenen Erkrankungen vorkommen können und keinen differenzialdiagnostischen Nutzen haben.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen BPI scheinen generell bei Entzündungsreaktionen gebildet zu werden und weisen keine Krankheitsspezifität auf. Sie wurden u. a. beschrieben bei Zystischer Fibrose, ANCA-assoziierten Vaskulitiden, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Autoimmunhepatitis, primär-sklerosierender Cholangiitis, HIV-Infektionen.

**Literatur.** Schultz H, Weiss J, Carroll SF, Gross WL (2001) The endotoxin-binding bactericidal/permeability-increasing protein (BPI): a target antigen of autoantibodies. J leukoc Biol 69:505–512

## Autoantikörper gegen bullöses Pemphigoid-Antigen 1 oder 2

▶ Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran

## Autoantikörper gegen Calciumkanäle

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen spannungsgesteuerte (spannungsabhängige) Calciumkanäle; Calciumkanalantikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to voltage-gated (-dependent) calcium channels (VGCC, VDCC)

**Definition.** Autoantikörper gegen Untereinheiten spannungsabhängiger Calciumkanäle

**Struktur.** Spannungsabhängige Calciumkanäle bestehen aus mehreren Membranprotein-Untereinheiten. Sie lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen elektrophysiologischen und pharmakologischen Eigenschaften in die folgenden Subtypen einteilen: P, Q, N, R und L. Wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeiten werden P- und Q-Subtyp zusammen als P/Q-Typ bezeichnet. Von serologischem Interesse sind die P/Q- und N-Typ-Calciumkanäle, welche Bestandteile der präsynaptischen Verbindungsstelle für Vesikel-assoziierte synaptische Proteine sind. Die P/Q-Typ-Calciumkanäle kontrollieren offenbar die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin aus den Nervenendigungen in den synaptischen Spalt. Die N-Typ-Calciumkanäle sind für die Erregungsübertragung im vegetativen Nervensystem zuständig. In vitro gelöste P/Q- und N-Typ-Calciumkanäle werden aufgrund ihrer hochaffinen Bindung mit markierten  $\omega$ -Conotoxinen MVIIC bzw. GVIA differenziert (aus der Meeresschnecke *Conus magus*). Die

P/Q- und N-Typ-Calciumkanäle besitzen immundominante Epitope auf verschiedenen Untereinheiten.

**Funktion und Pathophysiologie.** Das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) ist die häufigste paraneoplastische Erkrankung in der Neurologie. Es tritt in Assoziation mit einem Tumor auf, ohne durch diesen direkt verursacht zu sein. Die für LEMS kennzeichnenden Calciumkanalantikörper beeinflussen die Funktion verschiedener Calciumkanalsubtypen, indem sie die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin aus den Nervenendigungen in den synaptischen Spalt der motorischen Endplatte vermindern. Bei einer Depolarisation der präsynaptischen Membran strömt Calcium durch die Kanäle in die Nervenzelle ein und bewirkt dort die Freisetzung von Acetylcholin aus den Vesikeln. Die Autoantikörper beim LEMS führen zu einer Quervernetzung der Kanäle mit anschließender Internalisierung und Degradation. Dadurch verringern sich die Zahl dieser Kanäle und damit auch die Ausschüttung von Acetylcholin. Die Folge ist eine Unterbrechung des neuromuskulären Signalwegs in der motorischen Endplatte, was schließlich zur Ausbildung der Muskelschwäche führt.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

P/Q-Typ-Calciumkanalantikörper werden durch einen Radiorezeptorassay bestimmt, bei dem eine Immunpräzipitation mit <sup>125</sup>I-Conotoxin-markierten P/Q-Typ-Calciumkanälen stattfindet. Nach Inkubation des Patientenserums mit den markierten Calciumkanälen wird mit einem Sekundärantikörper präzipitiert und die Radioaktivität im Präzipitat gemessen. Analog werden Antikörper gegen N-Typ-Calciumkanäle untersucht, unter Verwendung <sup>125</sup>I-Conotoxin-markierter N-Typ-Calciumkanäle. ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay-Systeme** stehen für diese Diagnostik noch nicht zur Verfügung, durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) sind die Antikörper nicht darstellbar.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Paraneoplastische neurologische Syndrome, LEMS. Die LEMS-assoziierten Calciumkanal-Antikörper vom P/Q-Typ werden parallel zu den für Myasthenia gravis charakteristischen ▶ **Autoantikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren** (und evt. ▶ **Autoantikörpern gegen MuSK**) untersucht. Dadurch wird die klinisch oft schwierige, aber wegen der häufigen Assoziation des LEMS mit einem Karzinom wichtige Differenzialdiagnose zur in dieser Hinsicht benigneren Myasthenia gravis abgesichert. Da die Konzentration der Calciumkanal-Antikörper intraindividuell mit der klinischen Aktivität eines LEMS korreliert, eignet sich ihre Bestimmung auch zur Therapiekontrolle.

**Interpretation.** Über 60 % der Patienten mit LEMS weisen ein kleinzelliges Bronchialkarzinom auf. Da die Diagnose des LEMS in der Regel der klinischen Manifestation des Tumors um mehrere Jahre vorausgeht, können die Autoantikörper schon sehr früh einen ersten und entscheidenden Hinweis auf den Tumor geben. Die ▶ **Prävalenz** der Antikörper gegen P/Q-Typ-Calciumkanäle beträgt bei LEMS mit assoziiertem kleinzelligem Bronchialkarzinom 90–100 %.

Autoantikörper gegen Calciumkanäle treten auch bei anderen paraneoplastischen Syndromen, wie z. B. paraneoplastischer Enzephalomyelopathie und zerebellarer Degeneration, sowie bei verschiedenen weiteren neurologischen Erkrankungen auf. Die meisten assoziierten Tumoren sind: Kleinzelliges Bronchialkarzinom, Mamma- und Ovarialkarzinom. Bei gesunden Blutspendern werden Autoantikörper gegen Calciumkanäle nur sporadisch nachgewiesen.

**Literatur.** Vincent A (1999) Antibodies to ion channels in paraneoplastic disorders. *Brain Pathology* 9:285–291  
Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE et al (1995) Calcium-channel

antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 332:1467–1474

## Autoantikörper gegen Cardiolipin

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** ACLA; ACA

**Englischer Begriff.** autoantibodies to cardiolipin

**Definition.** Antikörper gegen Cardiolipin richten sich gegen den Komplex aus Cardiolipin und dem Plasmaprotein β<sub>2</sub>-Glykoprotein I.

**Funktion und Pathophysiologie.** ▶ **Autoantikörper gegen Phospholipide**

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** ▶ **Autoantikörper gegen Phospholipide**

**Internationale Einheit.** Die in ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assays** verwendeten Standards werden üblicherweise mit einem Standardserum (Louisville APL Diagnostics, USA) kalibriert, das aber nicht als internationales Referenzserum der World Health Organisation (WHO) anerkannt ist. Eine PL-IgG-Einheit (Phospholipid-IgG) ist z. B. definiert als die Cardiolipinbindungsaktivität von 1 µg/mL eines affinitätsgereinigten IgG-Cardiolipinantikörpers dieses Standardserums. Eine testunabhängige Standardisierung der Ergebnisse ist dadurch allerdings nicht zu erreichen, da zahlreiche weitere Einflussgrößen bei der Ergebnisfindung eine Rolle spielen.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Antiphospholipid-Syndrom

**Diagnostische Wertigkeit.** ▶ **Autoantikörper gegen Phospholipide**

**Literatur.** ▶ **Autoantikörper gegen Phospholipide**

## Autoantikörper gegen CASPR2

▶ **Autoantikörper gegen Kaliumkanäle**

## Autoantikörper gegen C3βBb

▶ **Autoantikörper gegen C3-Konvertase**

## Autoantikörper gegen CCP

▶ **Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide**

## Autoantikörper gegen CENP-F

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen CENP-F-Kinetochor-Protein; Anti-p330; Anti-Mitosis; Anti-Cyclin-2; MSA-3; NSp-II, CENP-F-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to centromere protein F; anti-mitosis

**Definition.** Das für CENP-F kodierende Gen liegt auf ▶ **Chromosom 1q32-4**, einer Region, die mit verschiedenen Krebsarten in Verbindung gebracht wird. Die Zellzyklus-abhängige Expression findet hauptsächlich in der S-, G<sub>2</sub>- und M-Phase der Mitose statt.

**Funktion und Pathophysiologie.** Das Zielantigen ist Mitosis, es wird im Intervall zwischen S<sub>2</sub>-Phase des Zellzyklus und Mitose exprimiert. Es löst die Mitose aus und steuert ihren Ablauf. Obwohl Autoanti-

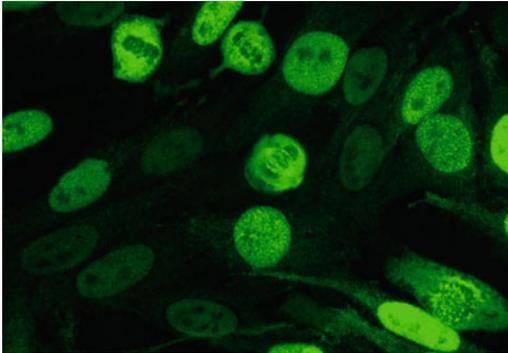
körper gegen CENP-F vorwiegend bei Krebspatienten zu finden sind, kann CENP-F bisher nicht als Tumor-Antigen bezeichnet werden.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen CENP-F/Mitotin werden durch indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunofluoreszenz, indirekte**) nachgewiesen. Eine Analyse über den ► **Immunoblot** ist ebenfalls möglich. Ausgangsverdünnung in der Immunfluoreszenz ist 1:100, meistens werden Antikörper aller Immunglobulinklassen untersucht.

Mit HEP-2-Zellen bietet sich ein ganz typisches Bild: Die Hälfte der Interphasekerne zeigt eine starke, fein- bis grobgranuläre Fluoreszenz, die übrigen Interphasekerne reagieren in gleicher Weise, aber zehnmal schwächer (► **Abb. 1**). Darüber hinaus sind die mitotischen Zellen unter Aussparung der Chromosomenregion besonders stark, glatt bis feingranulär, markiert. Es besteht Verwechslungsgefahr mit Autoantikörpern gegen PCNA (Cyclin-1): Diese färben ebenfalls nur einen Teil der Zellkerne an, die mitotischen Zellen bleiben aber dunkel. In der Zentromerenregion der mitotischen Zellen erkennt man sehr feine Punktchen, die an ► **Autoantikörper gegen Zentromere** erinnern, aber viel filigraner sind (das Antigen scheint hier an den Chromosomen punktförmig anzusetzen), die Zentromere der Interphasekerne sind nicht mit angefärbt.



Autoantikörper gegen CENP-F. **Abb. 1.** Substrat HEP-2-Zellen

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen CENP-F werden meistens nicht gezielt angefordert, sondern als Zufallsbefund entdeckt.

**Diagnostische Wertigkeit.** Bei 50 % der Patienten mit Antikörpern gegen CENP-F liegt eine maligne Grunderkrankung vor, viele Tumoren kommen in Frage. Insbesondere hochtitrige Seren mit CENP-F-Antikörpern sollten Anlass zu einer onkologischen Abklärung geben.

**Literatur.** Casiano CA, Humbel RL, Peebles C et al (1995) Autoimmunity to the cell cycle-dependent centromere protein p330d/CENP-F in disorders associated with cell proliferation. *J Autoimmunity* 8:575–586

Casiano CA, Landberg G, Ochs RL et al (1993) Autoantibodies to a novel cell cycle-regulated protein that accumulates in the nuclear matrix during S phase and is localized in the kinetochores and spindle midzone during mitosis. *J Cell Sci* 106:1045–1056

## Autoantikörper gegen Centriolen/Centrosomen

► Autoantikörper gegen Zentriolen/Zentrosomen

## Autoantikörper gegen Chromatin

► Autoantikörper gegen Nukleosomen

## Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** CCP-Antikörper; Autoantikörper gegen cyclische citrullinierte Proteine (CCP)

**Englischer Begriff.** autoantibodies against cyclic citrullinated peptides; autoantibodies against citrullinated proteins

**Definition.** Autoantikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP) richten sich gegen ringförmige, die Aminosäure Citrullin enthaltende synthetische Peptide. Citrullin befindet sich durch Cyclisierung des Peptids in exponierter Stellung und scheint so den entsprechenden Autoantikörpern besonders zugänglich zu sein (vgl. ► **Autoantikörper gegen Sa**).

**Funktion und Pathophysiologie.** Mit rheumatoider Arthritis (RA) sind Autoantikörper gegen Proteine assoziiert, die die seltene Aminosäure Citrullin enthalten. Citrullin gehört nicht zum Repertoire der Aminosäuren, die von der DNS des Menschen codiert werden, es entsteht posttranslational durch Desamidierung des Arginins. Citrullinierte Proteine konnten auch in entzündeter Synovialschleimhaut von RA-Patienten identifiziert werden, nicht jedoch in gesundem Gewebe. Es ist anzunehmen, dass citrullinierte Proteine bei RA Ziele von Autoimmunreaktionen darstellen und insofern an Entzündungsreaktion und Gewebezerstörung beteiligt sind.

Antikörper gegen citrullinierte Peptide haben deshalb vermutlich einen näheren ätiologischen Krankheitsbezug als die viel länger bekannten ► **Rheumafaktoren**. Diese zeigen eine sehr geringe Krankheits-Spezifität und kommen auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen, bei Infektionskrankheiten und bei gesunden Personen vor. Dagegen findet man Antikörper gegen CCP nahezu ausschließlich bei rheumatoider Arthritis.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Punktionsflüssigkeit

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen CCP werden mittels ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** oder ► **Immunoblot** nachgewiesen. Diagnostisch relevant ist die Immunglobulinklasse IgG. Grundsätzlich können im ELISA zur Bestimmung RA-spezifischer Autoantikörper verschiedenste citrullinierte Proteine als Antigene fungieren.

Wahrscheinlich sind es die gleichen Antikörper, die man auch im indirekten Immunfluoreszenztest (► **Immunofluoreszenz, indirekte**) darstellen kann: Hier werden sie untersucht als Autoantikörper gegen „RA-Keratin“ unter Verwendung von Rattenösophagus oder als „perinukleärer Faktor (PNF)“ mit Epithelzellen humaner Mundschleimhaut als Substrate. Von diesen Antikörpern ist seit langem bekannt, dass sie sich gegen Filaggrin richten, ein Citrullin-enthaltendes epidermales Strukturprotein mit Affinität zu Zytokeratin.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Rheumatoide Arthritis

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen CCP findet man nahezu ausschließlich bei rheumatoider Arthritis. Sie sind oft auch bei Rheumafaktor-negativer rheumatoider Arthritis nachweisbar, und umgekehrt. Beide Parameter können sich daher in gewisser Weise ergänzen. Als einziger serologisch relevanter Parameter für die rheumatoide Arthritis (RA) galten bis vor wenigen Jahren die Rheumafaktoren, deren Krankheitsspezifität nur dann akzeptabel ist, wenn sie hohe Antikörpertiter aufweisen. Im Vergleich zu den Rheumafaktoren besitzen aber Antikörper gegen CCP bei gleicher Sensitivität (80 %) eine deutlich höhere Spezifität (97 vs. 62 %) für die RA. Anti-CCP werden sehr früh im Verlauf der Erkrankung beobachtet, oft auch vor dem Ausbruch, und sie haben einen hohen prognostischen Wert: Patienten

mit Anti-CCP-Antikörpern entwickeln signifikant mehr radiologisch nachweisbare Gelenkschädigungen als Anti-CCP-negative Patienten. Ein positiver Anti-CCP-Wert gilt bereits nahezu als Beweis für eine rheumatoide Arthritis, sofern die klinischen Symptome vorhanden sind. Ein positiver Rheumafaktor-Befund erlaubt dagegen nur eine vage Verdachtsprognose.

Antikörper gegen CCP kommen unabhängig von Rheumafaktoren vor. Der Begriff „seronegative RA“ zur Kennzeichnung RF-negativer Fälle ist überholt und sollte nicht mehr verwendet werden. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass bei 20–57 % aller RF-negativen RA-Patienten Antikörper gegen CCP nachweisbar sind. Die parallele Bestimmung beider Antikörper erhöht somit die serologische Trefferquote bei RA-Patienten. Die Titerhöhe korreliert im Allgemeinen mit der Schwere der Erkrankung. Antikörper gegen CCP gehören überwiegend der Klasse IgG an und besitzen eine Spezifität von über 95 % für die RA. Sie sind prädiktive Marker, da sie sich bei 70–80 % der Patienten schon sehr früh im Verlauf der Erkrankung nachweisen lassen, oft sogar schon mehrere Jahre vor den ersten Symptomen, und zwar sowohl im Serum, als auch in der Synovialflüssigkeit. Somit kann, je früher die Diagnose gestellt wird, die adäquate Therapie erfolgen. Bezüglich der Krankheitsprognose zeigen radiologische Untersuchungen, dass bei Patienten mit Anti-CCP-Antikörpern signifikant häufiger schwere Gelenkschädigungen auftreten als bei Anti-CCP-negativen Patienten.

Der allgemein hohe Stellenwert des Anti-CCP-Antikörper-Nachweises für die Diagnostik einer rheumatoiden Arthritis ist bei der Überprüfung des Verdachts auf eine Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) und beim Monitoring einer RA-Therapie eingeschränkt: Bei Patienten mit JIA treten Antikörper gegen CCP nur mit einer **▶ Prävalenz** zwischen 2 und 12 % auf, weshalb die Bestimmung der Antikörper gegen CCP bei der JIA eine untergeordnete Rolle spielt.

Die besondere Bedeutung von Antikörpern gegen CCP als serologische Marker zeigt sich im Vergleich zu Rheumafaktoren (RF), da bei etwa gleicher Sensitivität (Anti-CCP: 80 %, RF: 79 %) eine deutlich höhere Spezifität (Anti-CCP: 96–100 %, RF: 63 %) zu verzeichnen ist (**▶ Tab. 1**). Antikörper gegen CCP lassen sich somit auch als differenzialdiagnostische Marker heranziehen, wenn es z. B. darum geht, Patienten mit Hepatitis-assoziierten Arthropathien von Patienten mit rheumatoider Arthritis zu unterscheiden (z. B. Anti-CCP neg. und RF pos. bei HCV-Infektionen).

**Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide. Tab. 1.** Prävalenz von Autoantikörpern gegen citrullinierte Peptide und Rheumafaktoren

Prävalenz	Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide (%)	Rheumafaktoren (%)
Rheumatoide Arthritis	79	75
Andere Arthropathien	6	22
Systemischer Lupus erythematodes	8	46
Sjögren-Syndrom	3	73
Sklerodermie	5	25
Polymyositis/Dermatomyositis	0	27
Autoimmun-Thyreoiditis	0	20
Borreliose	2	22
Virämie	1	62
Gesunde Blutspender	0	5
Spezifität für rheumatoide Arthritis	98	63

**Literatur.** Vossenaar ER, Van Venrooij WJ (2004) Anti-CCP antibodies, a highly specific marker for (early) rheumatoid arthritis. Clin Appl Immunol Rev 4:239–262

## Autoantikörper gegen C3-Konvertase

W. STÖCKER

**Synonym(e).** C3-Konvertase-Antikörper; Anti-C3bBb-Antikörper; Autoantikörper gegen C3-Nephritisfaktor

**Englischer Begriff.** C3 nephritic factor

**Definition.** Es handelt sich um Autoantikörper gegen das auf dem alternativen Komplementaktivierungsweg gebildete Enzym C3-Konvertase (C3bBb).

**Funktion und Pathophysiologie.** Autoantikörper gegen die C3-Konvertase stabilisieren das Enzym C3-Konvertase und behindern dessen ständige physiologische Inaktivierung durch das Kontrollprotein Faktor H, was sich im gesteigerten Verbrauch an Komplementfaktor C3 widerspiegelt.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, EDTA-Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Für die Analyse des C3-Nephritisfaktors eignen sich mehrere Testprinzipien:

- Ein funktioneller Test, der auf der Komplement-vermittelten Lyse von Indikatorzellen beruht. Der Test ist so eingestellt, dass in einem Testsystem enthaltenes C3bBb nur dann ausreichend aktiv ist und eine Lyse hervorruft, wenn es durch in der Probe enthaltene Autoantikörper gegen die C3-Konvertase stabilisiert wird.
- Eine **▶ Immunfixationselektrophorese**, bei der eine definierte Menge C3 der Spaltung durch C3-Konvertase unterworfen wird. Setzt man vorher Patientenserum mit Autoantikörpern gegen die C3-Konvertase hinzu, erhöht sich durch die stabilisierende Wirkung des Autoantikörpers die Menge an gebildetem C3b. Ergibt sich bei einem Vergleich zweier Ansätze, einmal mit und einmal ohne Zusatz von Patientenserum, ein signifikanter Unterschied, ist die Präsenz des Autoantikörpers erwiesen.
- Ein **▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay** mit Festphasen-gebundenem C3bBb als Antigen.

**Referenzbereich — Erwachsene.** nicht nachweisbar

**Referenzbereich — Kinder.** nicht nachweisbar

**Indikation.** Klinische Manifestationsformen sind die membranproliferative Glomerulonephritis sowie eine partielle Lipodystrophie, bei welcher das Fettgewebe der Subcutis zerstört wird.

**Interpretation.** Zur diagnostischen Abklärung der Fälle mit membranproliferativer Glomerulonephritis oder Lipodystrophie wird parallel zur Diagnostik der Autoantikörper gegen C3-Konvertase die Komplement-C3-Konzentration gemessen. Falls funktionell wirksame Antikörper gegen C3-Konvertase vorliegen, wird man eine niedrige C3-Konzentration vorfinden, da die Hemmung des C3-Abbaus gestört ist.

**Literatur.** Jelezarova E, Schlumberger M, Sadallah S et al (2001) A C3 convertase assay for nephritic factor functional activity. J Immunol Methods 251:45–52

## Autoantikörper gegen C3-Nephritisfaktor

▶ Autoantikörper gegen C3-Konvertase

## Autoantikörper gegen C1q

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen die Komplement-Komponente C1q; C1q-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to C1q

**Funktion und Pathophysiologie.** Das Glykoprotein C1q steht am Anfang der Komplementkaskade. Autoantikörper gegen C1q können gegen Epitope im globulären Teil des Moleküls gerichtet sein sowie gegen die „collagenartige Region“ (CLR). Bei SLE binden sich Fc-Fragmente der Immunkomplexe an die globuläre Domäne des C1q und aktivieren dadurch den klassischen Komplement-Weg. Bei dem hypokomplementären urtikarischen Vasculitis-Syndrom (HUVS) liegen die Zielstrukturen in der CLR-Region des C1q-Moleküls.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Die Standard-Methode zum Nachweis von Autoantikörpern gegen C1q ist der ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** (ELISA). Autoantikörper gegen C1q bestehen vorwiegend aus IgG, daneben kommt vereinzelt auch IgA vor. Zu ihrem Nachweis wird die ELISA-Technik eingesetzt. Die Wand der Reaktionsgefäße ist dabei mit chromatographisch gereinigtem C1q beschichtet.

Um die Bindung im Patientenserum enthaltener Immunkomplexe an C1q auszuschließen, wird die Reaktion in Anwesenheit einer 1-M-NaCl-Lösung durchgeführt. Die hohe Salzkonzentration verhindert, dass zirkulierende Immunkomplexe erfasst werden, erlaubt aber die Kopplung der Autoantikörper.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Im Jahr 1984 wurden erstmals Autoantikörper gegen C1q in Seren von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) nachgewiesen. Später wurden diese Antikörper auch bei anderen Autoimmunerkrankungen gefunden. Hierzu zählen das Sjögren-Syndrom und die mikroskopische Polyangiitis. Von besonderer Bedeutung ist die Assoziation mit den Immunkomplex-Erkrankungen hypokomplementäres Urtikaria-Vasculitis-Syndrom (HUVS, in ca. 50 % der Fälle mit SLE kombiniert: Autoantikörper gegen C1q sind das Hauptkriterium für die Erkrankung) und Lupus-Nephritis.

Klinische Zeichen des lebensbedrohlichen HUVS sind chronische autoreaktive Urtikaria, Gefäßödeme, Polyarthritis, Konjunktivitis und teilweise letal verlaufende Glomerulonephritis und obstruktive Lungenerkrankung.

Bei SLE beträgt die Prävalenz der Antikörper gegen C1q 30 %, bei HUVS nahezu 100 %.

Auch bei rheumatoider Arthritis werden sporadisch Autoantikörper gegen C1q gefunden, insbesondere bei der Sonderform Felty-Syndrom (Arthritis, Leukopenie und Splenomegalie).

**Interpretation.** Autoantikörper gegen C1q sind nicht spezifisch für eine bestimmte Autoimmunerkrankung, liefern aber insbesondere beim SLE wesentliche Informationen zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Sie werden in durchschnittlich 45 % der SLE-Fälle nachgewiesen, in über 90 % bei Patienten mit Lupus-Nephritis. Hier liegt die Autoantikörper-gegen-C1q-Konzentration im Durchschnitt etwa 5-mal höher als bei SLE-Patienten ohne Nierenbeteiligung. Ein negatives Anti-C1q-Autoantikörper-Testergebnis bei SLE schließt eine Nierenbeteiligung mit hoher Wahrscheinlichkeit aus und lässt auf eine Prognose für die Lupus-Nephritis von < 5 % schließen.

Die Bestimmung der Autoantikörper gegen C1q ist weiterhin von Bedeutung bei der Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapieerfolg bei SLE und Lupus-Nephritis. Bei erfolgreicher immunsuppressiver Behandlung der aktiven Lupus-Nephritis ist ein deutliches Absinken der Autoantikörperkonzentration zu verzeichnen. Der Antikörpertiter im Serum korreliert mit der Autoantikörperkonzentration gegen dsDNS (▶ **Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA**) in fast 80 % der SLE-Fälle.

**Literatur.** Siegert CEH, Kazatchkine MD, Sjöholm A, Würzner R, Loos

M, Daha MR (1999) Autoantibodies against C1q: view on clinical relevance and pathogenic roles. Clin Exp Immunol 116:4–8  
Walport MJ (2002) Complement and systemic lupus erythematosus. Arthritis Res 4 (Suppl 3):S279–293

### Autoantikörper gegen CUZD1

▶ Autoantikörper gegen Pankreassekret

### Autoantikörper gegen CV 2

▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

### Autoantikörper gegen cyclische citrullinierte Proteine

▶ Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine

### Autoantikörper gegen Desmocollin

▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

### Autoantikörper gegen Desmoglein

▶ Autoantikörper gegen Desmosomen

### Autoantikörper gegen Desmoplakin

▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

### Autoantikörper gegen Desmosomen

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Stachelzell-Desmosomen; Autoantikörper gegen Desmoglein; Autoantikörper gegen Interzellularsubstanz; Desmoglein-Autoantikörper (s. a. ▶ **Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen**).

**Englischer Begriff.** desmoglein autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen Bestandteile der Desmosomen epithelialer Keratinozyten

**Funktion und Pathophysiologie.** Zielantigene sind die Glykoproteine Desmoglein (Dsg) 1 und 3 – für den Zusammenhalt des epithelialen Zellverbandes wichtige, calciumabhängige ▶ **Adhäsionsmoleküle** (Cadherine). Unter anderem die materno-fetale Übertragbarkeit der Erkrankung deutet darauf hin, dass diesen Autoantikörpern eine pathogenetische Rolle zukommt.

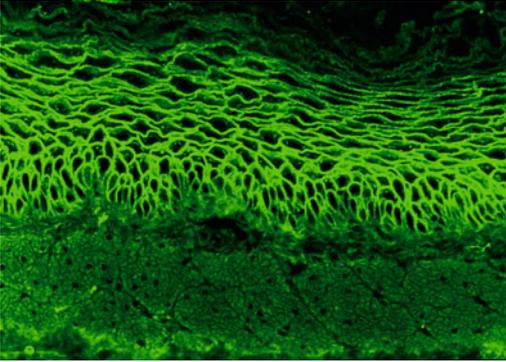
Die Störung der Desmoglein-vermittelten Zell-zu-Zell-Kontakte durch Autoantikörper gegen Desmoglein bildet die pathophysiologische Grundlage für die beim Pemphigus zu beobachtende Blasenbildung der Haut bzw. Schleimhaut. In der Subcutis der betroffenen Hautareale befinden sich zahlreiche Plasmazellen, die Antikörper gegen Desmoglein sezernieren. Diese Antikörper durchdringen die Basalmembran und besetzen die Desmosomen im Epithel, wodurch diese ihre „Klebkraft“ verlieren: Es bilden sich intraepitheliale Blasen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

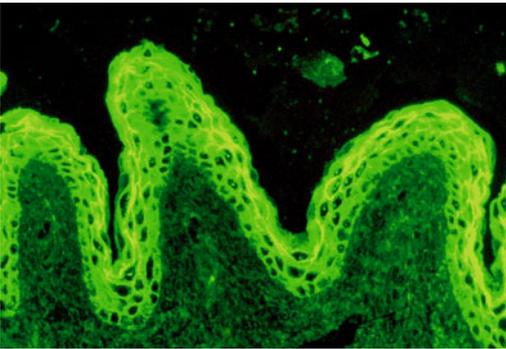
**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** In vivo gebundene Antikörper werden durch direkte Immunfluoreszenz in den betroffenen Hautarealen dargestellt. Bei der Bestimmung der Serum-Antikörper dominieren die indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) und ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**.

Standardsubstrate für den indirekten Immunfluoreszenztest sind Primatenösophagus, -epidermis oder -zunge (▶ **Abb. 1**, ▶ **Abb. 2**), Verdünnung parallel 1:10, 1:100 und 1:1.000. Intraepithelial findet sich bei einem positiven Ergebnis eine Fluoreszenz der „Interzellularsubstanz“: Eine meist wabenartige, teilweise granuläre Anfärbung der Stachelzellen, außerhalb der Zellkerne.



**Autoantikörper gegen Desmosomen. Abb. 1.** Substrat Primatenöso-phagus



**Autoantikörper gegen Desmosomen. Abb. 2.** Substrat Primatenzunge

Allerdings ist es schwierig, mit Gewebeschnitten zwischen Pemphigus foliaceus (Reaktion ausschließlich mit Dsg1) und Pemphigus vulgaris (Dsg3 allein oder Dsg1 und Dsg3) zu unterscheiden, zudem sind die Muster häufig durch unspezifische Reaktionen (z. B. durch Antikörper gegen Keratin) überlagert. Heute gehört die Verwendung rekombinanter Zellsubstrate zum Stand der Technik, je eines mit den maßgeblichen Zielantigenen Dsg1 und Dsg3. Beide werden in humanen Zell-Linien synthetisiert, in denen sie posttranslational speziesgetreu und authentisch modifiziert werden. Gemeinsam mit den Gewebeschnitten bilden die transfizierten Zellen ein aussagekräftiges Mosaik, das eine Prima-vista-Diagnose in einem einzigen Testansatz erlaubt. Entsprechende Antigene finden auch bei der Herstellung moderner ELISA-Reagenzien Verwendung. Dies führt zu Sensitivitäten von 96,0 (Dsg1) bzw. 100 % (Dsg3) bei Spezifitäten von 99,1 (Dsg1) bzw. 99,6 % (Dsg3).

Die Reagenzien sind gleichermaßen zur Primärdiagnostik, zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie zur Therapiekontrolle geeignet.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Pemphigus vulgaris ist eine prognostisch ernste Erkrankung der Plattenepithel-tragenden Haut und Schleimhaut, die durch Akantholyse gekennzeichnet ist. Betroffen sind zumeist Erwachsene im Alter zwischen 30 und 60 Jahren, es können aber auch Neugeborene durch diaplazentare Übertragung von Antikörpern erkranken. Bei Pemphigus foliaceus liegen Autoantikörper gegen Dsg1 vor, bei Pemphigus vulgaris findet man entweder Autoantikörper gegen Dsg3 allein oder gegen beide, Dsg1 und Dsg3.

Zur Pemphigus-Gruppe gehören des Weiteren Pemphigus vegetans, herpetiformis, erythematosus sowie paraneoplastischer, Medikamen-

ten-induzierter und IgA-Pemphigus (► **Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen**).

**Interpretation.** Patienten mit Pemphigus foliaceus weisen Antikörper gegen Dsg1 auf, die Blasenbildung ist auf die Haut beschränkt. Bei Pemphigus vulgaris zeigen sich zu Beginn meist nur Autoantikörper gegen Dsg3, die Erkrankung manifestiert sich in diesem Stadium vorwiegend in der Mucosa. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickelt jedoch über die Hälfte der Betroffenen auch Antikörper gegen Dsg1, wodurch dann die Epidermis ins Krankheitsgeschehen einbezogen wird. Der Antikörpertiter korreliert mit der Erkrankungsaktivität. Selten sind Antikörper gegen Dsg1 und Dsg3 auch nach Verbrennungen nachzuweisen, oder bei einem Arzneimittelxanthem.

**Literatur.** Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR (1999) Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. J Clin Invest. 103:461–468

Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Schlumberger W, Stöcker W, Recke A, Rose C, Zillikens D, Schmidt E (2009) ELISA using ectodomains of desmoglein 1 and 3 expressed in HEK293 for sensitive and specific detection of pemphigus autoantibodies. In: Conrad et al (eds): From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Pabst Science Publishers Vol. 6:498–499

## Autoantikörper gegen die Komplement-Komponente C1q

► Autoantikörper gegen C1q

## Autoantikörper gegen DNS

► Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA

## Autoantikörper gegen DNS-gebundenes Laktoterrin

► Autoantikörper gegen Laktoterrin

## Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Doppelstrang-DNA-Antikörper; Anti-dsDNS-Antikörper; Anti-nDNS-Antikörper; Autoantikörper gegen dsDNA

**Englischer Begriff.** autoantibodies to dsDNA (double stranded)

**Definition.** Bei Autoantikörpern gegen DNA werden grundsätzlich zwei Typen unterschieden: Antikörper gegen doppelsträngige, native DNA (Doppelstrang-DNA, dsDNA, nDNA) und Antikörper gegen einzelsträngige, denaturierte DNA (Einzelstrang-DNA, ssDNA). Antikörper gegen dsDNA reagieren mit Epitopen, die im Desoxyribosephosphat-Gerüst der DNA (außen) liegen. Dagegen binden sich Antikörper gegen ssDNA vorwiegend an Epitope aus dem Bereich der Purin- und Pyrimidinbasen.

**Funktion und Pathophysiologie.** Es ist weitgehend gesichert, dass Antikörper gegen Doppelstrang-DNA an der Pathogenese des systemischen Lupus erythematodes beteiligt sind: Im Verlauf der Erkrankung werden Immunkomplexe aus Doppelstrang-DNA und den entsprechenden Autoantikörpern unter anderem in den Kapillaren der Subcutis, der Niere und anderer Organe abgelagert. Hier führen sie über eine Aktivierung des Komplementsystems zu einer Gewebeschädigung.

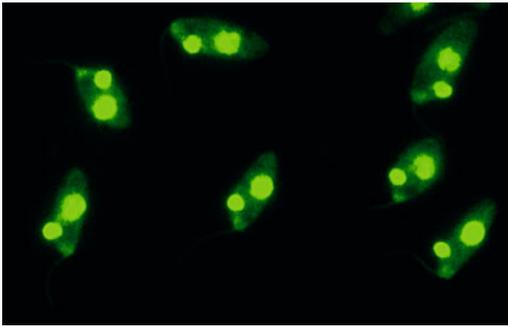
**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

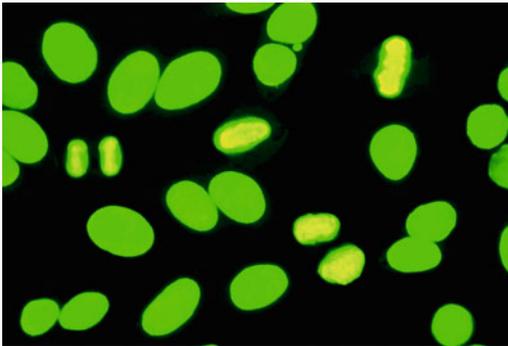
**Analytik.** Autoantikörper gegen dsDNA können mit indirekter Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**), ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** oder ► **Radioimmunoassay** untersucht werden.

Standardsubstrat für die Immunfluoreszenz ist der Hämoflagellat *Crithidia luciliae*. Er besitzt ein dsDNA-haltiges Riesenmitochondrium (Kinetoplast), das außer dsDNA im Wesentlichen keine Antigene aufweist, die auch im Zellkern vorkommen. Antikörper, die mit dem Kinetoplasten reagieren, sind daher ausschließlich gegen dsDNA gerichtet. Sie ergeben bei *Crithidia luciliae* eine homogene, zum Teil randbetonte Fluoreszenz des Kinetoplasten. Eine Reaktion des Zellkerns wird nicht bewertet, die Fluoreszenz des Basalkörperchens der Geißel ist ohne Bedeutung. Antikörper gegen ssDNA können den Kinetoplasten nicht anfärben (► Abb. 1).

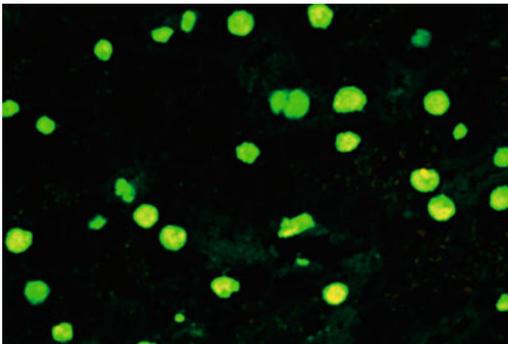
Bei HEP-2-Zellen zeigen Autoantikörper gegen dsDNA eine homogene Fluoreszenz der Zellkerne. Die kondensierten Chromosomen der mitotischen Zellen sind betont, die Umgebung der Chromosomen ist dunkel. Eine von manchen Autoren beschriebene periphere Fluoreszenz („rim“) beruht auf Artefakten des Substrats (► Abb. 2).



Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA. Abb. 1. Substrat *Crithidia luciliae*



Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA. Abb. 2. Substrat HEP-2-Zellen



Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA. Abb. 3. Substrat Primatenleber

Bei Primatenleber ergibt sich ebenfalls eine homogene Fluoreszenz (► Abb. 3).

Die Sensitivität beim Nachweis der Antikörper gegen dsDNA ist mit *Crithidia luciliae* weitaus höher als mit HEP-2-Zellen oder Gefrierschnitten, zum einen aufgrund der unterschiedlichen Antigendichte im Substrat, zum anderen weil die Seren bei *Crithidia luciliae* um den Faktor 10 schwächer verdünnt werden als beim ANA-Standardansatz. ELISA-Systeme sind im Allgemeinen noch empfindlicher als die Immunfluoreszenz mit *Crithidia luciliae*, dafür ist aber die Immunfluoreszenz spezifischer für den SLE. Der RIA nach Farr erkennt vorwiegend hochavide Antikörper und zeichnet sich daher durch einen hohen Vorhersagewert für einen systemischen Lupus erythematoses aus.

Der Immunfluoreszenztest mit dem Substrat *Crithidia luciliae* ist hochspezifisch für den systemischen Lupus erythematoses: Antikörpertiter  $\geq 1:10$  sind bei Vorliegen der entsprechenden Symptome beweisend. Allerdings ist die Sensitivität nicht so groß wie bei ELISA und RIA. Für diese wird als Testsubstrat biochemisch aufbereitete dsDNA eingesetzt, bei deren Präparation artifiziell Epitope aus dem Inneren der DNA freigelegt werden können, die gelegentlich unspezifisch positive Reaktionen durch Antikörper gegen ssDNA verursachen. Die Spezifität eines ELISA und eines RIA hängt entscheidend von einer schonenden Präparation der eingesetzten dsDNA ab. Des Weiteren neigt eukaryontisch exprimierte DNA weniger zu unspezifischen Reaktionen als bakteriell exprimierte DNA.

Bei der Herstellung der ELISA-Testsysteme ist es eine große Herausforderung, die isolierte dsDNA an die Oberfläche der Reagenzgefäße zu koppeln. Als Linkersubstanzen setzt man vorwiegend Poly-L-Lysin und Protaminsulfat ein, die aber oft Anlass zu falsch positiven Reaktionen geben. Ein ausgeprägtes Adhäsionsvermögen besitzen auch Nukleosomen, was man ohne Spezifitätsverlust für die Beschichtung von Oberflächen mit DNA ausnutzen kann, da Nukleosomen ebenfalls ein exklusives Zielantigen der Autoantikörper bei SLE darstellen. In einem SLE-Kollektiv von Biesen (2008) wurde für ein entsprechendes ELISA-Testsystem bei einer Spezifität von 98 % eine Sensitivität von 60 % ermittelt (Anti-dsDNA RIA nach Farr: 52 %, konventioneller Anti-dsDNA-ELISA: 42 %).

**Internationale Einheit.** Die in ELISA und RIA verwendeten Standards können mit dem internationalen Referenserum Wo/80 der World Health Organisation (WHO) kalibriert werden. Das Wo/80-Serum enthält definitionsgemäß 200 IE/mL. Eine testunabhängige Standardisierung der Ergebnisse ist dadurch allerdings nicht zu erreichen, da zahlreiche weitere Einflussgrößen bei der Ergebnisfindung eine Rolle spielen. Dies spiegelt sich in der Tatsache wider, dass die von verschiedenen Herstellern empfohlenen Grenzwerte stark variieren.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Serologische Diagnostik des systemischen Lupus erythematoses

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen dsDNA findet man ausschließlich beim systemischen Lupus erythematoses, und zwar je nach Untersuchungsmethode und Krankheitsaktivität in 40–90 % der Fälle. Diagnostisch relevant sind im ELISA Autoantikörper der Immunglobulinklasse IgG. In der Immunfluoreszenz konnte die Prävalenz der Autoantikörper gegen dsDNA bei einem (hinsichtlich der Krankheitsaktivität gemischten) SLE-Kollektiv durch Einbeziehung der Immunglobulinklassen A und M von 19 auf 29 % gesteigert werden, bei gleich hoher Spezifität von über 98 %.

Wegen ihrer hohen Spezifität gehört das Vorliegen der dsDNA-Antikörper zu den wichtigsten Kriterien für die Diagnose eines SLE. Gesund erscheinende Probanden mit Antikörpern gegen dsDNA entwickeln diese Krankheit innerhalb von 5 Jahren nach der Untersuchung in 85 % der Fälle. Weil die Konzentration des Antikörpers mit der Aktivität korreliert, eignen sich Titerbestimmungen zur Kontrolle der Therapie. Allerdings lässt sich ein systemischer Lupus erythematoses nicht ausschließen, wenn keine dsDNA-Antikörper nachweisbar sind.

Neben Autoantikörpern gegen dsDNA sollten bei Verdacht auf einen SLE auch ► Antikörper gegen Nukleosomen, ► Autoantikörper gegen

gen Sm, Ro/SS-A (► Autoantikörper gegen SS-A), ► Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine, ► Autoantikörper gegen Cardiolipin und ► Autoantikörper gegen  $\beta$ 2-Glykoprotein untersucht werden, einer oder mehrere dieser Antikörper werden bei über 90 % der Fälle mit aktivem SLE gefunden.

**Literatur.** Isenberg D, Smeenk R (2002) Clinical laboratory assays for measuring anti-dsDNA antibodies. Where are we now? *Lupus* 11:797–800

Biesen R, Dähnrich C, Rosemann A, Hiepe F, Egerer K, Stöcker W, Schlumberger W (2008) Anti-dsDNA-NcX ELISA is superior to Farr-RIA and IFA using *Crithidia luciliae* for SLE diagnosis. *Lupus* 17:506–507

## Autoantikörper gegen dsDNA

► Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA

## Autoantikörper gegen Einzelstrang-DNA

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen ssDNA; Anti-ssDNS-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to ssDNA (single stranded)

**Definition.** Bei Autoantikörpern gegen DNA werden grundsätzlich zwei Typen unterschieden: Antikörper gegen doppelsträngige, native DNS (Doppelstrang-DNA, dsDNS, nDNS; ► Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA) und Antikörper gegen einzelsträngige, denaturierte DNS (Einzelstrang-DNS, ssDNS). Antikörper gegen dsDNA reagieren mit Epitopen, die im Desoxyribosephosphat-Gerüst der DNA (außen) liegen. Dagegen binden sich Antikörper gegen ssDNS vorwiegend an Epitope aus dem Bereich der Purin- und Pyrimidinbasen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen ssDNS gehören vorwiegend der Immunglobulinklasse IgG an und werden mittels ► Enzyme-linked Immunosorbent Assay bestimmt, mit hitzedenaturierter DNS an der Festphase. Die Speziesquelle zur Aufreinigung der DNS spielt keine Rolle, da DNS eine hochkonservierte Struktur darstellt und frei von assoziierten Proteinen sein sollte.

Durch indirekte Immunfluoreszenz (► Immunfluoreszenz, indirekte) werden Antikörper gegen ssDNS weder mit HEP-2-Zellen noch mit *Crithidia luciliae* erfasst, weil hier die DNS in nativer Form vorliegt und die entsprechenden Epitope zum größten Teil verdeckt sind.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Keine, da Antikörper gegen ssDNS bei verschiedenen Erkrankungen vorkommen können und keinen differenzialdiagnostischen Nutzen haben.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Bestimmung der Autoantikörper gegen ssDNA spielt diagnostisch keine entscheidende Rolle. Während Autoantikörper gegen dsDNA nahezu ausschließlich bei Patienten mit SLE zu finden sind, kommen Autoantikörper gegen ssDNA mit hoher Prävalenz zusätzlich auch bei vielen anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises vor (► Tab. 1).

## Autoantikörper gegen EJ

► Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

## Autoantikörper gegen Elastase

► Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma

**Autoantikörper gegen Einzelstrang-DNA.** Tab. 1. Prävalenz von Autoantikörpern gegen Einzelstrang-DNA bei ausgewählten Erkrankungen

Erkrankung	Prävalenz (%)
progressive Systemisklerose	44
Sjögren-Syndrom	40
Polymyositis/Dermatomyositis	43
rheumatoide Arthritis	12
gesunde Blutspender	5–10

## Autoantikörper gegen Elastin

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Elastin-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** elastin reactive autoantibodies

**Definition.** Sammelbezeichnung für Autoantikörper, die gegen Tropeolastin, Elastinfasern und deren Abbauprodukte ( $\alpha$ -Elastin) gerichtet sind.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Degeneration von Elastinfasern wird als eine mögliche Ursache von Gefäßschäden diskutiert. Eine Beteiligung von Autoantikörpern gegen Elastin an der Pathogenese verschiedener Formen der Vaskulitis konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

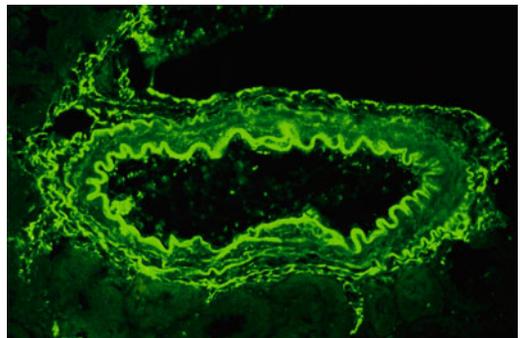
**Analytik.** ► Enzyme-linked Immunosorbent Assay, indirekter Immunfluoreszenz-Test (► Immunfluoreszenz, indirekte)

**Referenzbereich — Erwachsene.** nicht bekannt

**Referenzbereich — Kinder.** nicht bekannt

**Indikation.** Vaskulitis, 5 % bei multipler Sklerose.

**Interpretation.** Autoantikörper gegen Elastin zeigen in der Immunfluoreszenz auf Arterienschnitten eine typische wellenförmige Anfärbung der Laminae elastica interna und externa (► Abb. 1). Die Untersuchung der Autoantikörper gegen Elastin ist bisher allenfalls wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.



Autoantikörper gegen Elastin. Abb. 1. Substrat Rattenniere.

**Literatur.** Colburn KK, Langga-Shariffi E, Kelly GT, Malto MC, Sandberg LB, Baydanoff S, Green LM (2003) Abnormalities of serum anti-elastin antibodies in connective tissue diseases. *J Investig Med* Mar 51:104–109

## Autoantikörper gegen ENA

▶ Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene

## Autoantikörper gegen endokrines Pankreasgewebe

▶ Autoantikörper gegen Pankreasinseln

## Autoantikörper gegen Enterozyten

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Kolonepithel-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies to colon epithelium

**Definition.** Autoantikörper gegen Antigene des Darmepithels. Im Gegensatz zu den diagnostisch viel wichtigeren ▶ **Autoantikörpern gegen intestinale Becherzellen** haben diese Antikörper diagnostisch keine Relevanz.

**Funktion und Pathophysiologie.** Das Immunsystem des Darms scheint besonders bei Morbus Crohn infolge krankheitsspezifischer Autoimmunreaktionen Antikörper gegen alle möglichen in der Darmwand präsenten Antigene zu produzieren, bedingt durch die Adjuvans-Wirkung der spezifischen Auseinandersetzung des Immunsystems mit dem relevanten Autoantigen. Ebenso wie Antikörper gegen das Kolonepithel finden sich bei Morbus Crohn auch ▶ **Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*** (ASCA) und Antikörper gegen verschiedene Infektionserreger im Serum der Patienten.

**Analytik.** Für die Untersuchung der Autoantikörper gegen Enterozyten wird die indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) eingesetzt, Ausgangsverdünnung ist 1:10. Es reagiert das Zytoplasma der Epithelzellen des Darms, einschließlich der Becherzellen. Zu den verschiedenen Darmabschnitten besteht die gleiche Affinität.

**Interpretation.** Unter identischen Inkubationsbedingungen findet man bei Morbus Crohn 39 % positive Ergebnisse (▶ **Autoantikörper gegen Pankreassekret** treten mit der gleichen Prävalenz auf, zeigen aber keine Kreuzreaktion; ▶ **Kreuzreaktivität**), bei Colitis ulcerosa 33 %, bei Zöliakie 10 % und bei Gesunden 14 %.

**Diagnostische Wertigkeit.** Wegen der geringen Krankheitsspezifität lohnt es sich nicht, diese Autoantikörper weiter in Betracht zu ziehen.

**Literatur.** Stöcker W, Otte M, Ulrich S et al (1987) Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 139:41–52

## Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Epidermale Basalmembran-Antikörper; Autoantikörper gegen Hemidesmosomen (s. a. ▶ **Autoantikörper gegen Desmosomen** und ▶ **Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen**)

**Englischer Begriff.** antibodies against epidermal basement membrane

**Definition.** Die epidermale Basalmembran („dermoepidermale Junctionszone“) enthält mehrere potenzielle Ziele für Autoimmunreaktionen, die sich in Form unterschiedlicher bullöser Autoimmun-Dermatosen manifestieren können. Die wichtigsten bisher identifizierten Zielantigene sind:

- Transmembranprotein BP180 (Kollagen Typ XVII)
- intrazelluläres Protein BP230

Beide sind Bestandteile der hemidesmosomalen Plaques. Weitere

Zielantigene sind Laminin 5, Laminin- $\gamma$ 1 (p200),  $\beta$ 4-Integrin und Kollagen Typ VII.

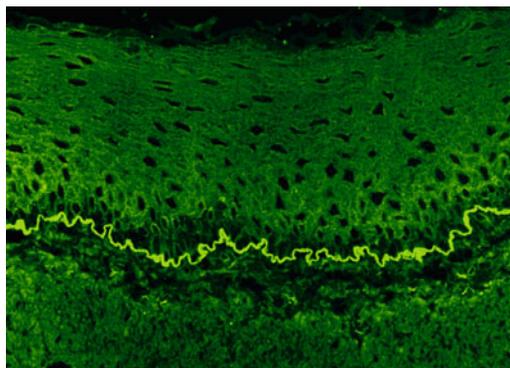
BP180 ist ein transmembranes Glykoprotein mit einem intrazellulär lokalisierten C-Terminus und einem extrazellulären N-Terminus. Die Ektodomäne besteht aus 15 kollagenen und 16 nichtkollagenen (NC) Domänen, von denen NC16A (extrazellulär) unmittelbar an die Keratinozytenmembran grenzt und das wichtigste immunogene Epitop der Autoantikörper beim bullösen Pemphigoid darstellt. Allerdings wurde BP230 als erstes Zielantigen beim bullösen Pemphigoid identifiziert („BP-AG-1“). Es trägt mittels seiner C-terminalen Domäne zur Verankerung des Keratinfilamentsystems bei. Das N-terminale Ende von BP230 ist wichtig für seine Einbindung in die Hemidesmosomen, es interagiert mit BP180 und der  $\beta$ 4-Untereinheit des  $\alpha$ 6- $\beta$ 4-Integrins.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Autoantikörper werden von den Plasmazellen in der Subcutis der betroffenen Hautareale gebildet und diffundieren in Richtung der epidermalen Basalmembran. Dort führt die Bindung der Autoantikörper zur Aktivierung von Komplement und daraufhin zu Entzündungsreaktionen mit subepidermaler Blasenbildung; im Gegensatz dazu bilden sich beim Pemphigus vulgaris (Zielrichtung: Desmosomen) intraepitheliale Blasen.

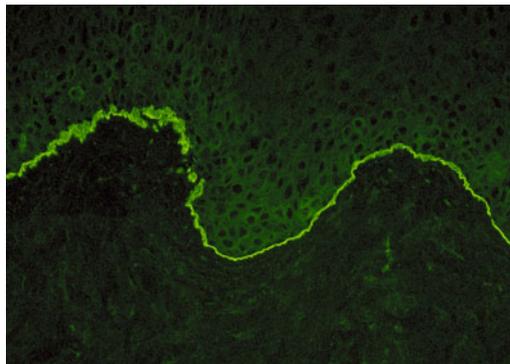
**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin befügen.

**Analytik.** In der Immunfluoreszenz zeigen Gefrierschnitte von Ösophagus und Zunge eine lineare Färbung zwischen Stratum basale und Bindegewebe (▶ **Abb. 1**, ▶ **Abb. 2**). Einstiegsverdünnung ist 1:10.



Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran. **Abb. 1.** Substrat Primatenösophagus



Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran. **Abb. 2.** Substrat Primatenzunge

Monospezifische ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assays** sind eine Alternative zur indirekten Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**). Die Serumkonzentration der Autoantikörper gegen BP180 korreliert mit der Krankheitsaktivität des bullösen Pemphigoids.

Zur Bestimmung der Autoantikörper gegen BP180 wurden auch rekombinante Designer-Antigene entwickelt, welche vom BP180 nur die diagnostisch relevante Zielstruktur aufweisen, die NC16A-Domäne, und zwar gleich mehrmals nebeneinander. Diese Antigene werden im ELISA eingesetzt, oder man verwendet entsprechend transgenierte humane Zell-Linien als Substrate für die indirekte Immunfluoreszenz. Man erhält eine Sensitivität von 90 %, bei einer bisher unerreichten Spezifität von 98 % [Sitaru (2007)]. Ähnliche Diagnostika auf der Basis rekombinant hergestellter, nur die relevanten Zielantigene repräsentierender Epitope gibt es bereits auch für die Bestimmung der Antikörper gegen BP230.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Negativ

**Referenzbereich — Kinder.** Negativ

**Indikation.** Pemphigoid-Erkrankungen sind mit verschiedenen Autoantikörpern gegen epidermale Basalmembran assoziiert (Blasenbildung subepidermal; ▶ **Tab. 1**)

<b>Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran. Tab. 1.</b> Mit Pemphigoid-Erkrankungen assoziierte Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran	
<b>Erkrankung</b>	<b>Zielantigen</b>
Bullöses Pemphigoid	BP180, BP230
Pemphigoid gestationis	BP180 (nur ausnahmsweise BP230)
Anti-p200-Pemphigoid	p200
Schleimhautpemphigoid	BP180, Laminin 5, Beta-4-Integrin und BP230
Vernarbendes Pemphigoid	Laminin 5 und C-terminales Ende des BP180
Lineare IgA-Dermatose	vorwiegend proteolytische Fragmente der gesamten Ektodomäne von BP180
Lichen planus pemphigoides	BP180, BP230
Epidermolysis bullosa acquisita	Kollagen VII (Verankerungsfibrillen)
Bullöser systemischer Lupus erythematodes	s. Autoantikörper gegen Zellkerne

Differenzialdiagnostisch sind die Pemphigoid-Erkrankungen vor allem zu unterscheiden vom Pemphigus vulgaris, der durch Autoantikörper gegen Desmosomen hervorgerufen wird. Auszuschließen ist auch eine Dermatitis herpetiformis Duhring (Autoantikörper gegen epidermale Transglutaminase, ▶ **Autoantikörper gegen Gewebs-transglutaminase** sowie Z-AGFA: ▶ **Antikörper gegen Gliadin**; s. a. ▶ **Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen**).

**Literatur.** Zhi Liu (2003) Immunopathology of bullous pemphigoid, an autoimmune and inflammatory skin blistering disease. *Keio J Med* 52:128–133

Sitaru C, Dähnrich C, Probst C, Komorowski L, Blöcker I, Schmidt E, Schlumberger W, Rose C, Stöcker W, Zillikens D (2007) Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies. *Exp Dermatol* 16:770–777

## Autoantikörper gegen Epithelkörperchen

▶ **Autoantikörper gegen Nebenschilddrüsen**

## Autoantikörper gegen erythrozytäre Antigene

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Erythrozytenantikörper; EA

**Englischer Begriff.** erythrocyte antibodies; red blood cell antibodies

**Definition.** Antikörper, die sich gegen Antigene auf Erythrozyten richten

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Natürliche EA kommen regelhaft bei allen Individuen vor, denen das korrespondierende Antigen fehlt, ohne dass der Anlass der Immunisierung nachvollziehbar ist (wichtigste Vertreter: anti-A/B/AB).

**Irreguläre EA** (Vertreter: anti-Rhesus-D-, -Kell) werden als Immunreaktion auf einen nachvollziehbaren Antigenkontakt gebildet (Bluttransfusion, Schwangerschaft).

**Funktion und Pathophysiologie.** EA mit Spezifität gegen Blutgruppenmerkmale (▶ **Blutgruppenbestimmung**), die das Individuum selber *nicht* besitzt (▶ **Alloantikörper**), können mit transfundierten Erythrozyten reagieren und hämolytische Transfusionsreaktionen hervorrufen. Falls von schwangeren Frauen gebildete Antikörper diaplazentar übertragen werden und mit Blutgruppenmerkmalen des Feten reagieren, kann es zu einer fetalen ▶ **Hämolyse** kommen (▶ **Morbus haemolyticus neonatorum**).

EA mit Spezifität für Blutgruppenmerkmale, die das Individuum selber besitzt (Autoantikörper), können zu einer autoimmunhämolytischen Anämie führen. Solche Antikörper treten idiopathisch oder in Verbindung mit anderen Erkrankungen (z. B. Lupus erythematodes) auf. Außerdem können verschiedene Medikamente erythrozytäre Autoantikörper induzieren.

In vielen Fällen kommt es zu einem beschleunigten Abbau von EA-beladenen Erythrozyten, entweder intravasal oder im retikuloendothelialen System von Leber und Milz (intravasale bzw. extravasale Hämolyse). Insbesondere eine intravasale Hämolyse kann hochakut (innerhalb weniger Minuten) verlaufen. Dies geht einher mit lebensbedrohlichen systemischen Reaktionen (Beispiel: akute Transfusionsreaktion nach der versehentlichen Gabe einer ABO-unverträglichen Blutkonserven).

**Untersuchungsmaterial.** Indirekter Coombs-Test: Serum oder Plasma. Hämolysetest: Serum. Direkter ▶ **Coombs-Test:** Erythrozytensediment aus Plasma.

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Indirekter Coombs-Test: Inkubation Antigen-positiver Testerythrozyten mit Patientenserum; Bindung der EA an die Erythrozyten; Agglutination der EA-beladenen Erythrozyten mittels Anti-human-Immunglobulin zum Nachweis von Alloantikörpern. Wird meist mit Testerythrozyten der Blutgruppe 0 durchgeführt, damit die nachzuweisenden irregulären Antikörper nicht durch natürliche anti-A- und anti-B-Antikörper überdeckt werden.

Direkter Coombstest: Nachweis in vivo an Patientenerythrozyten gebundener EA mittels Agglutination durch Anti-human-Immunglobulin, evtl. mit anschließender Elution und Spezifitätsbestimmung zum Nachweis von Autoantikörpern.

Die Verwendung von Enzymen zur Erhöhung der Sensitivität wird heute nicht mehr als sinnvoll erachtet. Das gleiche gilt für Tests in der „Kochsalzphase“ ohne Anti-Humanglobulin.

Gelegentlich werden für die Bestimmung der Anti-A/B-EA-Hämolysetests anstelle der ▶ **Agglutinationstests** eingesetzt.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Indirekter Coombs-Test (irreguläre Antikörper): negativ. Direkter Coombs-Test: negativ. Anti-A/B-Hämolysetest: Referenzwerte müssen anhand eines Kontrollkollektivs laborspezifisch ermittelt werden.

**Indikation.** Irreguläre (Allo-)Antikörper gegen EA werden vor jeder Bluttransfusion und im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge bestimmt

(indirekter ► **Coombs-Test**). Zur Abklärung einer immunhämolytischen Anämie wird ein direkter Coombs-Test durchgeführt. Beide Untersuchungen erfolgen bei Verdacht auf eine hämolytische Transfusionsreaktion.

**Literatur.** Mueller-Eckhard C (1996) Transfusionsmedizin. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

## Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Anti-ENA

**Englischer Begriff.** autoantibodies against extractable nuclear antigens

**Definition.** Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) sind eine Untergruppe der ► **Autoantikörper gegen Zellkerne**. Sie reagieren mit bestimmten Zellkernproteinen, die sich aus Thymus, Milz und kultivierten Zellen mit physiologischen Pufferlösungen extrahieren lassen. Diese Zielantigene wurden bisher unter dem (inzwischen überflüssigen) Begriff „extrahierbare nukleäre Antigene“ (ENA) zusammengefasst. Hierzu gehören im engeren Sinne die Ribonukleoproteine U1-nRNP (► **Autoantikörper gegen U1-RNP**), Sm (► **Autoantikörper gegen Sm**) und Ro/SS-A (► **Autoantikörper gegen SS-A**), das Phosphoprotein La/SS-B (► **Autoantikörper gegen SS-B**), und im weiteren Sinne die Antigene Scl-70 (► **Autoantikörper gegen Scl-70**) und Jo-1 (► **Autoantikörper gegen Aminoacyl-tRNS-Synthetase**).

**Literatur.** Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF et al (1988) Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. Clin Immunol Immunopathol 47:121–141

## Autoantikörper gegen F-Actin

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen filamentöses Actin (F-Actin); F-Actin-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies against filamentous actin (F-actin)

**Definition.** Autoantikörper gegen filamentöses Actin (F-Actin) des zytoskelettalen Mikrofilaments und der Muskelfasern sind eine Untergruppe der ► **Autoantikörper gegen glatte Muskeln** („anti-smooth muscle antibody“, ASMA). Im Gegensatz zu anderen ASMA sind Autoantikörper gegen F-Actin sehr spezifische Marker für eine Autoimmunhepatitis (AIH) vom Typ I.

**Funktion und Pathophysiologie.** Hohe Konzentrationen der Autoantikörper gegen glatte Muskeln weisen auf eine Autoimmunhepatitis (AIH) hin. Ein Teil der Antikörper richtet sich gegen Konformations-epitope des F-Actins. Als molekulare Ziele der Autoantikörper gegen F-Actin wurden neben dem Actin auch Actin-bindende Proteine wie Filamin, Actinin oder Tropomyosin beschrieben.

**Analytik.** Autoantikörper gegen F-Actin lassen sich durch indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Zellen der vaskulären glatten Muskulatur (VSM47) als Substrat bestimmen und sind an dem typischen mikrofilamentösen Fluoreszenzmuster zu erkennen. Sie färben auch typischerweise die Gefäßwände (glatte Muskulatur) sowie die Glomeruli und Tubuli der Niere an.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Bestimmung der Autoantikörper gegen F-Actin ist von besonderer Bedeutung für die Diagnose der Au-

toimmunhepatitis (AIH, Prävalenz etwa 50 %), den Ausschluss einer kombinierten Lebererkrankung (Overlap-Syndrom) und die Abgrenzung der AIH gegenüber einer Alkohol- oder Medikamenten-induzierten Zirrhose und anderen chronischen Entzündungen der Leber, wie Virus-induzierte Hepatitis, primär-biliäre Leberzirrhose (PBC) und primär-sklerosierende Cholangiitis (PSC; s. a. ► **Autoantikörper gegen glatte Muskeln**).

**Literatur.** Czaja AJ (2007) Autoimmune liver diseases. Curr Opin Gastroenterol 23:255–262  
Villalta D, Bizzaro N, Da Re M, Tozzoli R, Komorowski L, Tonutti E (2008) Diagnostic accuracy of four different immunological methods for the detection of anti-F-actin autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis and other liver-related disorders. Autoimmunity 41:105–110

## Autoantikörper gegen Fc-Epsilon-Rezeptoren

► **Autoantikörper gegen IgE-Rezeptoren**

## Autoantikörper gegen Fibrillarlin

► **Autoantikörper gegen Zellkerne**

## Autoantikörper gegen Filaggrin

► **Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide**

## Autoantikörper gegen filamentöses Actin

► **Autoantikörper gegen F-Actin**

## Autoantikörper gegen $\alpha$ -Fodrin

W. STÖCKER

**Synonym(e).**  $\alpha$ -Fodrin-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies to  $\alpha$ -Fodrin

**Definition.** Autoantikörper gegen  $\alpha$ -Fodrin reagieren mit dem 120 kDa großen Fragment eines Moleküls, das im Zusammenhang mit apoptotischen Prozessen beim Abbau von Zytoskelett-Strukturen entsteht. Es wurde eine Assoziation mit dem Sjögren-Syndrom beschrieben.

**Funktion und Pathophysiologie.** Fodrin ist einer der Hauptbestandteile des Zytoskeletts mit einer Heterodimer-Struktur. Die  $\alpha$ -Untereinheit bindet unter anderem Actin, Calmodulin und CD45. Man vermutet, dass eine Infiltration von Lymphozyten in das Drüsengewebe zu einer verminderten Sekretion und zu apoptotischen Prozessen führt. Während das native Protein nicht (auto-)immunogen ist, entsteht beim Zellabbau das 120 kDa große Fragment, das möglicherweise die Autoantikörper induziert.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Bei der Immunantwort gegen  $\alpha$ -Fodrin findet man in der Regel sowohl IgG- als auch IgA-Antikörper. Sie lassen sich durch ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, ► **Immunblot** oder Immunpräzipitation nachweisen. Das entsprechende Antigen gewinnt man durch chromatographische Aufreinigung (► **Chromatographie**) oder seit einiger Zeit auch durch rekombinante Expression in geeigneten Vektoren.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Im Jahr 1997 beschrieben Haneji et al. eine Assoziation von Autoantikörpern gegen  $\alpha$ -Fodrin mit dem Sjögren-Syndrom. In

nachfolgenden Studien wurden bei 25 bis über 90 % der Patienten Autoantikörper gegen  $\alpha$ -Fodrin gefunden.

Auch bei der seltenen Durchblutungsstörung Moya-Moya-Syndrom sollen Autoantikörper gegen  $\alpha$ -Fodrin vorkommen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Spezifität der Antikörper gegen  $\alpha$ -Fodrin für das Sjögren-Syndrom ist möglicherweise nicht ausreichend. Der Beweis für den diagnostischen Wert dieses Parameters steht noch aus.

**Literatur.** Haneji N, Nakamura T, Takio K et al (1997) Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjogren's syndrome. *Science* 276:604–607

Ulbricht KU, Schmidt RE, Witte T (2003) Antibodies against alpha-fodrin in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2:109–113

## Autoantikörper gegen Formiminotransferase-Cyclodeaminase

▶ Autoantikörper gegen LC-1

## Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Antikörper gegen  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Typ-B-Rezeptoren; Anti-GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Antikörper; GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Antikörper; GABA<sub>B</sub>R-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies against  $\gamma$ -aminobutyric acid-B receptor; antibodies to the GABA<sub>B</sub> receptor; anti-GABA<sub>B</sub> receptor antibodies; GABA<sub>B</sub> receptor antibodies; GABA<sub>B</sub>R antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen transmembrane Rezeptoren, die in prä- und postsynaptischen Membranen des gesamten Zentralnervensystem (ZNS; insbesondere Hippocampus, Thalamus, Cerebellum) vorliegen. GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren sind Heterotetramere, bestehend aus jeweils zwei GABA<sub>B1</sub>- und GABA<sub>B2</sub>-Untereinheiten. Sie sind assoziiert mit KCTD-Proteinen („potassium channel tetramerization domain-containing proteins“), welche die kinetischen und pharmakologischen Rezeptoreigenschaften bestimmen. Die immunrelevanten Epitope sind primär in der GABA<sub>B1</sub>-Untereinheit lokalisiert.

**Funktion und Pathophysiologie.** GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren sind metabotrope, G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Die Bindung des inhibitorischen Neurotransmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) an die GABA<sub>B1</sub>-Untereinheit führt über eine G-Protein-vermittelte Signalkaskade prä- und postsynaptisch zur Aktivierung von Kaliumkanälen, zum Schließen von Calciumkanälen und über die Abnahme der Calciumkonzentration zu einer reduzierten Transmitterfreisetzung aus der Präsynapse. Die Bindung spezifischer Antikörper inhibiert die Rezeptorfunktion, die Autoimmunreaktionen verursachen eine limbische Enzephalitis (Anfälle, Verwirrtheit, Gedächtnisdefizite u. a.). Entsprechend findet man ein erhöhtes Risiko für Temporallappen-Epilepsie. Die häufige Assoziation der Anti-GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Enzephalitis mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen (SCLC) und deren Fähigkeit zur Expression synaptischer Proteine spricht für die Möglichkeit einer tumorinduzierten pathologischen Immunantwort gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren.

**Analytik.** Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren stellen sich im indirekten Immunfluoreszenztest (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gefrierschnitten des Hippocampus und des Cerebellum als grobgranuläre Fluoreszenz vorwiegend des Stratum moleculare dar. Der monospezifische Nachweis erfolgt mittels transgenerierter HEK-293-Zellen, welche die GABA<sub>B1</sub>-/GABA<sub>B2</sub>-Untereinheiten rekombinant exprimieren.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren finden sich in Serum oder Liquor von Patienten mit einer speziellen Form autoimmuner limbischer Enzephalitis, welche in 50–80 % der Fälle mit dem Auftreten eines Tumors, meist SCLC, einhergeht (fakultativ paraneoplastisch). Ein Teil der Patienten weist weitere Autoantikörper (z. B. ▶ **Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase**, ▶ **Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase**, ▶ **Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei**, ▶ **Autoantikörper gegen Calciumkanäle**) auf. Nach ▶ **Autoantikörpern gegen Hu** stellen Anti-GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Antikörper die zweithäufigste Immunreaktivität bei limbischer Enzephalitis mit SCLC dar. Positive Antikörperbefunde sollten daher eine intensive Tumorsuche nach sich ziehen.

Es empfiehlt sich, zusätzlich die wichtigsten anderen ▶ **Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene** parallel zu untersuchen, was in vielen Fällen eine schnelle und sichere (ggf. unvermutete) lebenswichtige Diagnose zur Folge hat.

Akuttherapie: Methylprednisolon i.v. und Immunglobulinkonzentrate oder Plasmapherese.

Eskalation: Cyclophosphamid und Rituximab. Langzeittherapie: ggf. Azathioprin.

**Literatur.** Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen MB, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Izuka T, Guzman M, Graus F, Moss SJ, Balice-Gordon R, Dalmau J (2010) Antibodies to the GABA<sub>B</sub> receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 9:67–76

Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F (2011) GABA<sub>B</sub> receptor antibodies in limbic encephalitis and GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 76:795–800

Wandinger KP, Klingbeil C, Gneiss C, Waters P, Dalmau J, Saschenbrecker S, Borowski K, Deisenhammer F, Vincent A, Probst C, Stöcker W (2011) Neue serologische Marker zur Differentialdiagnose der Autoimmun-Enzephalitis. *J Lab Med* 35:329–342

## Autoantikörper gegen GAD

▶ Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase

## Autoantikörper gegen Gallengangsepithel

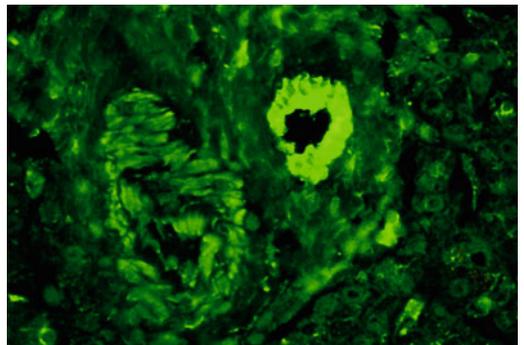
W. STÖCKER

**Synonym(e).** Gallengangsepithel-Antikörper

**Englischer Begriff.** bile duct antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen das Epithel der Gallengänge

**i** Im indirekten Immunfluoreszenztest (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit dem Substrat Ratten- oder Primatenleber beobachtet man eine charakteristische glatte Fluoreszenz des Gallengangsepithels im Bereich der Glisson-Trias (▶ **Abb. 1**). Parallel findet man bei positiven Seren immer eine gleichartige Fluoreszenz des Ductus pancrea-



**Autoantikörper gegen Gallengangsepithel. Abb. 1.** Substrat Primatenleber

ticus und des Peritonealepithels. Diese Reaktionen wurden bisher als unspezifisch angesehen [Jeffrey (1990)], überraschenderweise findet man sie aber nahezu regelmäßig bei Patienten mit paraneoplastischen Autoimmundermatosen, wahrscheinlich bestehen Kreuzreaktionen (► Kreuzreaktivität) oder es liegen Antigengemeinschaften mit Plakinen oder Plectinen vor, die auch im Übergangsepithel der Harnblase (wie auch im Epithel der Gallenblase) exprimiert werden. Eine in der indirekten Immunfluoreszenz gefundene kräftige Reaktion der Gallengänge im Substrat Leber sollte daher immer mit den Substraten Harn- oder Gallenblase bzw. mit monospezifischen ► Enzyme-linked Immunosorbent Assays (Bestimmung der Antikörper gegen Desmoplakin 1 und 2, Envoplakin, Periplakin und Plectin) überprüft werden. Im positiven Falle sollte eine dermatologische und internistische Untersuchung angeschlossen werden (s. a. ► Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen).

**Literatur.** Jeffrey GP, Swanson NR, Yarred LJ et al (1990) Bile duct antibodies crossreacting with blood group antigens in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 31:698–701

## Autoantikörper gegen ganglionische Acetylcholinrezeptoren

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen ganglionische nikotinische Acetylcholinrezeptoren; GN-AChR-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors; antibodies against neuronal acetylcholine receptors in autonomic ganglia; GN-AChR autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen nikotinische Acetylcholinrezeptoren in autonomen Ganglien

**Funktion und Pathophysiologie.** Nikotinische Acetylcholinrezeptoren sind membranständige Rezeptoren in verschiedenen Bereichen des Nervensystems und der motorischen Endplatte, die durch den Neurotransmitter Acetylcholin aktiviert werden und zur Gruppe Liganden-gesteuerter Ionenkanäle gehören. Sie kommen im Muskel, den autonomen Ganglien und dem Gehirn vor, sind aber unterschiedlich strukturiert. Ganglionische nikotinische Acetylcholinrezeptoren vermitteln die schnelle synaptische Übertragung in den parasympathischen und enteralen autonomen Ganglien, die Autoantikörper sind gegen den  $\alpha_3$ -Untertyp des Rezeptors gerichtet und können die cholinergischen synaptischen Übertragungsvorgänge stören. Das mit den Antikörpern assoziierte Krankheitsbild wird als „autoimmune autonome Ganglionopathie“ (AAG) bezeichnet.

**Analytik.** GN-AChRAK werden mittels Radiorezeptorassay bestimmt: Nach Inkubation des Patientenserums mit  $^{125}$ I-Epipatidin-markierten, ganglionischen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren wird durch einen Sekundäntikörper präzipitiert und die Radioaktivität im Präzipitat gemessen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen ganglionische nikotinische Acetylcholinrezeptoren verursachen die autoimmune autonome Ganglionopathie (AAG) und werden bei bis zu 50 % aller Patienten mit AAG im Serum gefunden. Die wichtigsten klinischen Merkmale der AAG sind orthostatische Hypotonie, gastrointestinale Motilitätsstörung, Anhidrose, Blasenfunktionsstörung sowie das Sica-Syndrom. Die Autoantikörperbestimmung dient der Abgrenzung von anderen Formen von Dysautonomie (s. a. ► Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren).

**Literatur.** Vernino S (2007) Autoimmune and paraneoplastic channelopathies. *Neurotherapeutics* 4:305–314  
Vernino S, Lindstrom J, Hopkins S, Wang Z, Low PA; Muscle Study

Group (2008) Characterization of ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies. *J Neuroimmunol* 197:63–69  
Vernino S (2008) Neuronal acetylcholine receptor autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1132:124–128

## Autoantikörper gegen ganglionische nikotinische Acetylcholinrezeptoren

► Autoantikörper gegen ganglionische Acetylcholinrezeptoren

## Autoantikörper gegen Ganglioside

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Gangliosid-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies against gangliosides, anti-ganglioside antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen Ganglioside (Anti-GM1, -GM2, -GM3, -GD1a, -GD1b, -GT1b, -GQ1b) werden bei Patienten mit peripheren Neuropathien gefunden. Zu diesen Erkrankungen gehören z. B. das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), die chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), die multifokale motorische Neuropathie (MMN) und das Miller-Fisher-Syndrom (MFS; ein Subtyp des GBS). (GM1,2,3: Monosialo-Ganglioside; GD1a,b; Disialo-Ganglioside; GT1b; Trisialo-Gangliosid; GQ1b: Tetrasialo-Gangliosid).

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Ganglioside werden monospezifische Testmethoden (► Enzyme-linked Immunosorbent Assay oder Linienblot) mit aufgereinigten Gangliosiden eingesetzt.

**Referenzbereich.** negativ

**Interpretation.** Bei entzündlichen peripheren Neuropathien (GBS, CIDP, MMN oder MFS) lassen sich Autoantikörper der Klassen IgG und IgM gegen Ganglioside nachweisen, mit Prävalenzen von 20–80 % [► Tab. 1 und ► Tab. 2 (nach Meyer (2000))]. Darüber hinaus sind IgG-Autoantikörper gegen GQ1b bei autoimmunvermittelten Entzündungen im Bereich des Hirnstammes (Bickerstaff-Enzephalitis) diagnostisch wegweisend.

**Autoantikörper gegen Ganglioside. Tab. 1.** Prävalenzen der IgG-Autoantikörper gegen Ganglioside (%)

Patientengruppe (Patientenanzahl)	GM1	GM2	GM3	GD1a	GD1b	GT1b	GQ1b
GBS (71)	6	1	0	0	1	0	1
CIDP (13)	0	0	8	0	0	0	0
MMN (18)	0	6	6	0	0	0	0
MFS (5)	0	0	0	0	0	0	80
Blutspender (60)	0	0	0	0	0	0	0

**Literatur.** Heidenreich F (1998) Autoantibodies associated with peripheral neuropathies. In: Conrad K, Humbel RL, Meurer M, Shoenfeld Y, Tan EM (eds) Pathogenic and diagnostic relevance of autoantibodies. Pabst Science Publishers 316–327  
Meyer W, Schneider B, Klotz M, Schlumberger W, Stöcker W (2000) EUROLINE ganglioside profile: A new membrane test for the detec-

**Autoantikörper gegen Ganglioside. Tab. 2. Prävalenzen der IgM-Autoantikörper gegen Ganglioside (%)**

Patientengruppe (Patientenanzahl)	GM1	GM2	GM3	GD1a	GD1b	GT1b	GO1b
GBS (71)	13	10	1	1	3	4	1
CIDP (13)	0	8	15	23	8	0	0
MMN (18)	28	22	17	11	11	6	0
MFS (5)	0	0	0	0	0	0	0
Blutspender (60)	3	15	0	0	0	0	0

tion of autoantibodies against gangliosides. In: Conrad K et al (eds) Autoantigens and Autoantibodies: Diagnostic Tools and Clues to Understanding Autoimmunity. Pabst Science Publishers 619–620

**Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren**

► Autoantikörper gegen Prothrombin; ► Antikörper gegen Heparin/PF4; ► Lupus-Antikoagulans

**Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase**

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Gewebstransglutaminase-Antikörper; Anti-tTg-Antikörper; Anti-Endomysium-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies to tissue transglutaminase; anti-ttg

**Definition.** Antikörper gegen die Gewebstransglutaminase (tTg) treten (meist zusammen mit ► Antikörpern gegen Gliadin) bei der Gluten-sensitiven Enteropathie (GSE; Kleinkinder: Zöliakie, Erwachsene: einheimische Sprue) auf. Sie sind auch mit der Dermatitis herpetiformis Duhring assoziiert, die oftmals mit einer Gluten-sensitiven Enteropathie einhergeht.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Gluten-sensitiven Enteropathie wird bei disponierten Personen hervorgerufen durch den Verzehr Gluten-haltiger Getreideprodukte (► Gluten). Das Krankheitsbild ist geprägt von einer Atrophie der Dünndarmzotten, einer chronischen Diarrhoe und den Folgen der Malabsorption. Einige Patienten mit GSE leiden zusätzlich an Dermatitis herpetiformis Duhring – einer rezidivierenden, durch subepidermale Blasen geprägten Hauterkrankung, die auch für sich allein auftreten kann.

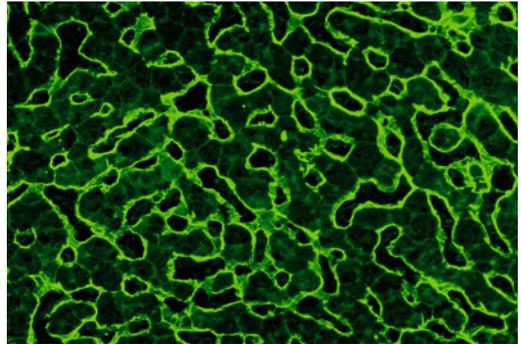
Die Phänomene der Gluten-sensitiven Enteropathie beruhen nur zum Teil auf allergischen Reaktionen infolge einer Glutenunverträglichkeit. Als Ausdruck einer zusätzlich bestehenden Autoimmunität findet man neben Antikörpern gegen Gliadin fast regelmäßig auch Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase. Bei Gesunden und Patienten mit anderen Darmkrankheiten kommen beide Antikörper praktisch nicht vor. Anti-tTg sind oft auch im inaktiven Stadium nachweisbar und zeigen bereits die Disposition für die Krankheit an. Beide Antikörper können auch Erkennungsmerkmale einer Dermatitis herpetiformis Duhring sein.

Antikörper gegen Endomysium sind offensichtlich identisch mit dem im Jahr 1971 von Seah entdeckten Antikörpern gegen Retikulin. Chorzelski und Mitarbeiter fanden im Jahr 1983 heraus, dass es bei diesen mit dem Bindegewebe reagierenden Antikörpern für die Zöliakie-Diagnostik auf die Immunglobulinklasse IgA ankommt, sie haben die Bezeichnung „Anti-Endomysium“ vorgeschlagen und als Substrat für die Immunfluoreszenz Primatenösophagus (unteres Drittel) empfohlen. Die Bezeichnung war zu eng gefasst, da viele andere Gewebestrukturen mitreagieren, und Ösophagus ist wegen der Verwechslungsgefahr mit Antikörpern gegen glatte Muskeln denkbar ungeeignet. Dieterich et al. konnten im Jahr 1997 als Zielantigen die „Gewebstransglutaminase“ identifizieren.

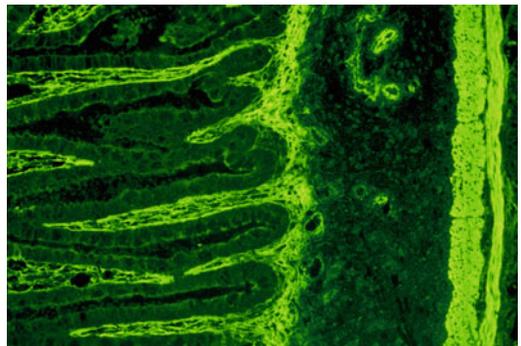
**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Goldstandard für die Bestimmung der Anti-tTg ist die indirekte Immunfluoreszenz mit Gefrierschnitten von Primatenorganen als Antigen-Substrate. Besser geeignet als Ösophagus sind: Darm, Leber (► Abb. 1), Plazenta und Nabelschnur. Mit dem Idealsubstrat Darmgewebe erhält man bei einem positiven Ergebnis eine typische membranöse Fluoreszenz der glatten Muskeln sowie eine wabenförmige Anfärbung der Lamina mucosae propria, gleichzeitig reagiert das Endothel der Blutgefäße (► Abb. 2). Als Ausgangsverdünnung des Patientenserums wird 1:10 empfohlen, Antikörpertiter bis 1:1000 sind keine Seltenheit.



**Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase. Abb. 1.** Substrat Primatenleber.



**Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase. Abb. 2.** Substrat Primatendarm.

Für den ► Enzyme-linked Immunosorbent Assay wird native Gewebstransglutaminase aus humaner Plazenta oder rekombinantes humanes Antigen hochgereinigt und als Substrat zur Beschichtung von ELISA-Platten eingesetzt. Einige Diagnostika-Hersteller machen den Fehler, das Beschichtungsantigen aus Meerschweinchenleber zu isolieren, dann werden viele Zöliakiepatienten aufgrund der zu geringen Antigenverwandtschaft nicht erfasst und es treten auch zuviele unspezifische Reaktionen auf.

Mit der GSE assoziiertes Anti-tTg besteht vorwiegend aus IgA, die Immunglobulinklasse IgG kommt in niedriger Konzentration, nur bei 50 % der IgA-positiven Seren vor, IgM spielt keine Rolle. Man sollte trotzdem IgA und IgG parallel untersuchen, da mit der GSE häufig ein selektiver IgA-Mangel assoziiert ist. Dann findet man (bei negativem IgA) Anti-tTg der Klasse IgG in hohen Titern. Patienten mit dieser Konstellation sind vor Transfusionen mit Vollblut zu warnen. Die Übereinstimmung zwischen Immunfluoreszenz (► Immunfluoreszenz, indirekte) und ELISA beträgt bei Titern ab 1:32 nahezu

100 %, sofern humane Antigene im ELISA eingesetzt werden. Diese stehen heute in hervorragender Qualität auch rekombinant zur Verfügung.

**Indikation.** Chronische Diarrhoe, Gedeihstörungen, retardierte Entwicklung, Chronische Dermatitis.

Ein Anti-tTg-Test ist in der Lage, zusammen mit dem Nachweis von Gliadin-Antikörpern die klinische Diagnose GSE oder Dermatitis herpetiformis Duhring abzusichern. Eine solche Analyse wird auch bei Verwandten von Zöliakie-Patienten durchgeführt, um eine entsprechende Disposition aufzudecken.

Die manifeste GSE hat in Deutschland eine Prävalenz von 90 Fällen pro 100.000 Einwohner, sie lässt sich ohne weiteres klinisch erkennen. Eine latente Zöliakie zu diagnostizieren, ist schon wesentlich schwieriger, zum Beispiel bei Kindern mit Gedeihstörungen und retardierter Entwicklung. Weil man bei allen diesen Patienten nicht immer gleich eine Darmspiegelung veranlassen und eine Gluten-freie Diät verordnen kann, bleiben viele Verdachtsfälle nicht aufgeklärt, und mancher Zöliakiekranke wird folglich auch nicht konsequent behandelt. Die Häufigkeit der latenten Gluten-sensitiven Enteropathie wird erheblich unterschätzt, man rechnet mit 330–900 Fällen pro 100.000 Personen, auf einen diagnostizierten Patienten (90 pro 100.000) kommen bis zu zehn, deren Krankheit nicht aufgedeckt wird. Es ist ein glücklicher Umstand, dass man heute durch eine einfache Laboruntersuchung Klarheit schaffen kann.

In den Lehrbüchern der Gastroenterologie findet man leider nur wenige Informationen über Autoantikörper bei der GSE, deren serologische Bestimmung diagnostisch im Wettbewerb mit der Endoskopie steht.

**Interpretation.** Anti-tTg kommen bei Gesunden und Patienten mit anderen Darmerkrankungen praktisch nicht vor, bei unbehandelter GSE beträgt ihre Prävalenz dagegen nahezu 100 %. Die meisten Patienten mit GSE weisen auch Antikörper gegen Gliadin auf (Prävalenz 92 %). Diese haben ihren Nutzen bei der Verlaufskontrolle und bei der Überwachung der Gluten-freien Diät oder eines Gluten-Belastungstests. Dass man sie häufig auch bei Gesunden findet, zum Beispiel bei Kleinkindern, deren Speiseplan gerade um Cerealien bereichert wurde, schränkt ihren diagnostischen Wert ein. Antikörper gegen Retikulinn entsprechen den Endomysium-Antikörpern und werden heute nicht mehr gesondert herausgestellt.

**Literatur.** Seah PP, Fry L, Rossiter MA et al (1971) Antireticulin antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet* 2:681–682  
Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H et al (1983) IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann NY Acad Sci* 420:325–334

Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al (1997) Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 3:797–801

Freitag T, Schulze-Koops H, Niedobitek G et al (2004) The role of the immune response against tissue transglutaminase in the pathogenesis of coeliac disease. *Autoimmun Rev* 3:13–20

## Autoantikörper gegen glatte Muskeln

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Actin-Autoantikörper; SMA; ASMA

**Englischer Begriff.** smooth muscle antibodies; SMA; anti-smooth muscle antibodies

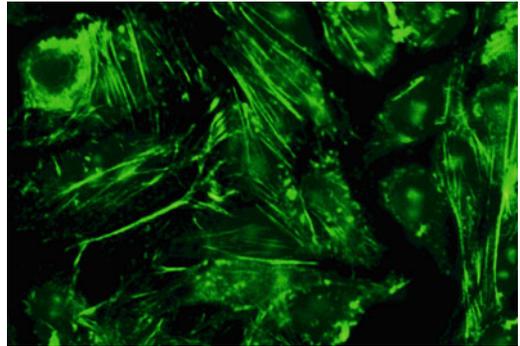
**Definition.** Antikörper gegen verschiedene Antigene der glatten Muskeln. Das wichtigste Zielantigen der SMA ist das Protein Actin; ▶ Autoantikörper gegen F-Actin.

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

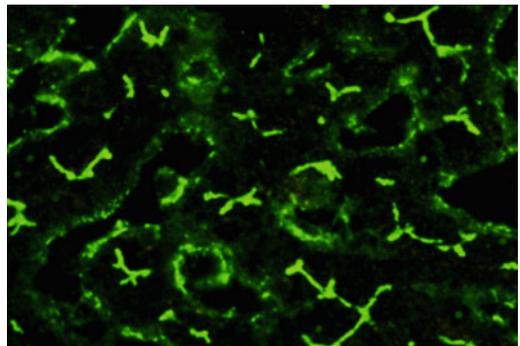
**Analytik.** Zum Nachweis der Autoantikörper gegen glatte Muskeln (SMA) durch indirekte Immunfluoreszenz (Ausgangsverdünnung 1:100) können Gefrierschnitte verschiedener Organe eingesetzt wer-

den. Es eignen sich unter anderem Magen und Darm oder Niere vieler Spezies, die eine Muskelschicht oder ausreichend viele Arterien aufweisen. Auch die Portalvenenanteile der Glisson-Trias bei der Rattenleber reagieren. Standardsubstrat ist Rattenmagen. SMA zeigen hier eine deutliche zytoplasmatische Fluoreszenz der Tunica muscularis propria, der Lamina muscularis mucosae einschließlich der intergländulären kontraktilen Fibrillen, die zwischen den Fundusdrüsen durch die Schleimhaut ziehen, sowie die Muskelanteile der Arterien. Bei negativen Proben weisen die kontraktilen Elemente keine Färbung auf. Eine Fluoreszenz anderer Strukturen wird nicht bewertet.

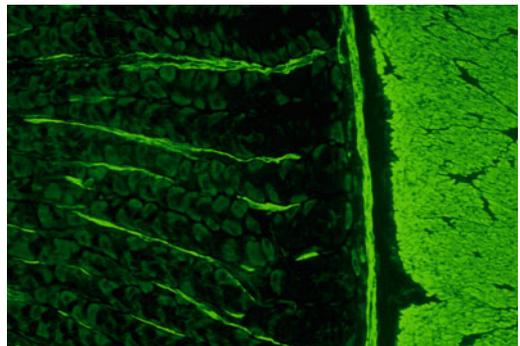
Ein Teil der Antikörper gegen glatte Muskeln ist gegen das Protein Actin gerichtet und wird im indirekten Immunfluoreszenztest mit der Substratkombination HEp-2-Zellen und Primatenleber untersucht (Ausgangsverdünnung: 1:100). Besonders typisch ist die Fluoreszenz des Zytoskeletts der HEp-2-Zellen (einzelne bis zahlreiche gebündelte Faserstrukturen, die vorwiegend im Zytoplasma verlaufen) sowie die Anfärbung der Gallencanaliculi der Primatenleber (▶ Abb. 1–5). An-



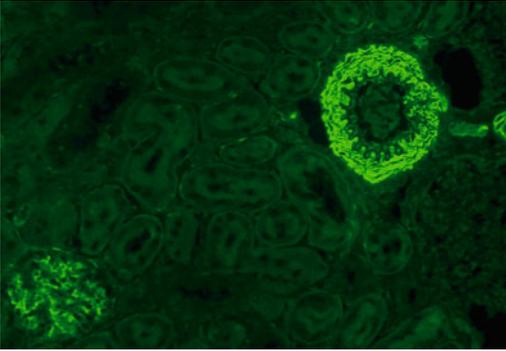
Autoantikörper gegen glatte Muskeln. Abb. 1. Substrat HEp-2-Zellen



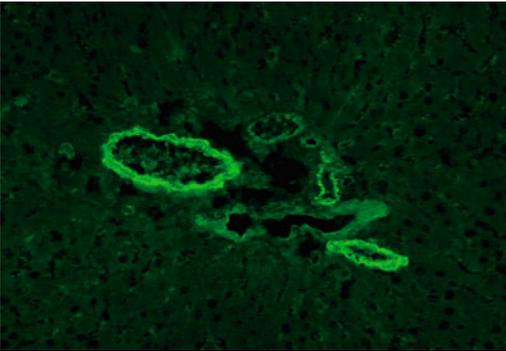
Autoantikörper gegen glatte Muskeln. Abb. 2. Substrat Primatenleber



Autoantikörper gegen glatte Muskeln. Abb. 3. Substrat Rattenmagen



Autoantikörper gegen glatte Muskeln. Abb. 4. Substrat Rattenleber



Autoantikörper gegen glatte Muskeln. Abb. 5. Substrat Rattenleber

tikörper gegen Actin konnten bisher weder durch ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** noch durch ▶ **Western Blot** bestimmt werden, da sie gegen Konformationsepitope gerichtet sind, die nur in Gefrierschnitten erhalten bleiben.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Hohe Konzentrationen der Antikörper gegen glatte Muskeln sind mit der Autoimmunhepatitis (AIH) assoziiert, die Prävalenz beträgt 70 %. Die IgG- und IgM-Antikörpertiter können mit der Aktivität der Erkrankung korrelieren. Niedrige SMA-Titer findet man auch bei Patienten mit primär-biliärer Leberzirrhose (50 %), alkoholisch bedingter Leberzirrhose, Gallengangsverschluss und bei fünf von 100 gesunden Personen.

Autoantikörper gegen glatte Muskeln (SMA) werden darüber hinaus bei infektiöser Mononukleose und anderen Virusinfektionen nachgewiesen, sowie bei systemischem Lupus erythematoses, Brust- und Ovarialkarzinomen und malignen Melanomen, sie spielen hier aber diagnostisch keine Rolle. Nach einer Virushepatitis fällt der Titer in der Regel sehr schnell wieder ab.

**Literatur.** Johnson GD, Holborow EJ, Glynn LE (1965) Antibody to smooth muscle in patients with liver disease. *Lancet* 2:878–879

## Autoantikörper gegen Gliadin

▶ Antikörper gegen Gliadin

## Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei

W. STÖCKER

**Synonym(e).** AGNA; Anti-Glia-nukleäre-Antikörper; SOX1-Autoantikörper 2

**Englischer Begriff.** SOX1 autoantibodies 2; anti-glia/neuronal nuclear autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen das Tumorantigen SOX1

**Funktion und Pathophysiologie.** SOX1-Proteine werden sowohl in den Gliazellen des Nervengewebes exprimiert, als auch bei einigen Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom im Tumorgewebe.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei werden durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gefrierschnitten von Primatenkleinhirn identifiziert. Sie reagieren mit den Zellkernen der Bergmann-Glia in der Purkinjezellschicht.

AGNA werden wegen der differenzialdiagnostischen Verwandtschaft der assoziierten Erkrankungen mit anderen paraneoplastischen neurologischen Syndromen parallel zu den übrigen ▶ **Autoantikörpern gegen onkoneuronale Antigene** untersucht.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei sind mit folgenden Erkrankungen assoziiert: Lambert-Eaton-myasthenisches Syndrom (LEMS), Kleinhirndegeneration und sensible Neuropathie. Sie können den ersten Hinweis auf ein zugrunde liegendes kleinzelliges Bronchialkarzinom geben.

**Literatur.** Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler CH, Verschuur J, Vincent A, Voltz R (2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1135–1140

Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuur J, Güre AO, Graus F (2008) SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 70:924–928

## Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Nierenglomeruli; GBM-Antikörper; Goodpasture-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies against the basement membrane of renal glomeruli; anti-GBM (auto)antibodies

**Definition.** Zielantigen der Goodpasture-Antikörper sind α-3-Ketten des Typ-IV-Kollagens in der Basalmembran der Nierenglomeruli. Diese enthalten die relevanten Epitope des GBM-Antigens (NC-1-Domäne).

**Funktion und Pathophysiologie.** Das Goodpasture-Syndrom ist eine seltene Nierenerkrankung. Klinisch besteht eine Kombination aus rapid-progressiver Glomerulonephritis und Hämoptysen mit rezidivierenden Parenchymblutungen (Lungenhämösiderose). Lungenblutungen treten häufig als erstes Zeichen auf. Es sind sowohl fulminante als auch abortive Verlaufsformen zu beobachten. Etwa 70 % der Betroffenen sind Männer. Eine frühzeitige Therapie (Immunsuppression und Plasmapherese bis zur Remission) kann bei 60 % der Patienten die Nierenfunktion erhalten. Rückfälle sind möglich.

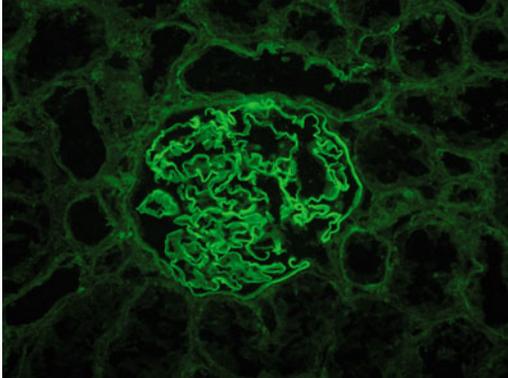
**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Zum Nachweis der Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran durch indirekte Immunfluoreszenz (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) werden Gewebeschnitte der Primatenniere als Standardsubstrat eingesetzt (▶ **Abb. 1**). Parallel dazu kann man auch Lungengewebe als Substrat verwenden und Antikörper gegen die Ba-

salmembran der Lungenalveolen mit untersuchen. Einstiegsverdünnung ist 1:10. Bei der Titration ist bei diesem Antikörper darauf zu achten, dass nicht mit reinem PBS verdünnt wird, da auf diese Weise zwangsläufig unspezifisch positive Reaktionen entstehen. Man verdünnt mit einem 1:10 in PBS/Tween vorverdünnten normalen Humanserum.

Monospezifische Testsysteme (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)) verwenden das hochgereinigte Autoantigen aus Kollagen IV.



**Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran.** Abb. 1. Substrat Primatenniere

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran der Niere sind mit dem Goodpasture-Syndrom (pulmonales Syndrom) assoziiert.

**Diagnostische Wertigkeit.** Eine Sonderform der Autoimmun-Glomerulonephritis ist das Goodpasture-Syndrom, benannt nach dem US-amerikanischen Pathologen Ernest William Goodpasture (1886–1960), der im Jahr 1919 die Kombination einer Glomerulonephritis mit Lungenblutungen beschrieb. Dieses seltene Syndrom betrifft Männer sechsmal so häufig wie Frauen, und zwar vorwiegend im jungen Erwachsenenalter. Klinisch ist die Kombination aus rapid-progressiver Anti-Basalmembran-Glomerulonephritis und Lungenhämosiderose kennzeichnend, wobei als erstes Zeichen häufig Lungenblutungen auftreten.

Wegen der gravierenden Bedeutung dieser Diagnostik empfiehlt es sich, IIFT und ELISA parallel anzusetzen und das Ergebnis am Tage des Probeneingangs fertig zu stellen.

Antikörper gegen GBM-Antigene sind bei entsprechender Klinik pathognomonisch für das Goodpasture-Syndrom, das 0,5–2 % aller Glomerulonephritiden ausmacht. In Fällen ohne Lungenbeteiligung lassen sich GBM-Antikörper bei Goodpasture-Syndrom (verifiziert durch eine positive IgG-Reaktion an der Basalmembran im direkten Immunfluoreszenztest an der Nierenbiopsie des Patienten) in 60 %, bei zusätzlicher Lungenbeteiligung in 80–90 % der Fälle im Serum nachweisen. Eine Reaktion der Goodpasture-Seren mit der Basalmembran der Lungenalveolen sieht man nur in Ausnahmefällen.

In vielen Fällen eines aktiven Goodpasture-Syndroms mit positivem Nachweis der Antikörper gegen die Basalmembran in der Biopsie, findet man keine Antikörper im Serum; der negative serologische Befund darf daher nicht als Ausschluss eines Goodpasture-Syndroms gewertet werden. Es wird angenommen, dass in diesen Fällen die gebildeten Autoantikörper vom betroffenen Gewebe absorbiert wurden.

Ein grenzwertiges Testergebnis ist zurückhaltend zu interpretieren, damit infolge einer diagnostischen Unsicherheit keine unnötigen Folgeuntersuchungen veranlasst werden. Der klinische Verlauf des Goodpasture-Syndroms korreliert mit der Konzentration der Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran. Hohe Antikörpertiter weisen auf eine ungünstige Entwicklung hin. Bei negativem Befund und weiter bestehendem Verdacht auf eine Anti-GBM-Glomerulonephritis ist eine Nierenbiopsie angezeigt.

**Literatur.** Hellmark T, Johansson C, Wieslander J (1994) Characterization of anti-GBM antibodies involved in Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 46:823–829

Bolton WK, Chen L, Hellmark T, Fox J, Wieslander J (2005) Molecular mapping of the Goodpasture's epitope for glomerulonephritis. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 116:229–236, discussion 237–238

## Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen GAD; GAD65-Antikörper; GADA; Glutamat-Decarboxylase-Antikörper

**Englischer Begriff.** glutamic acid decarboxylase autoantibodies

**Definition.** Das Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD) katalysiert die Synthese des Neurotransmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), es besteht aus den zwei Isoenzymen GAD65 und GAD67. Der Nachweis der Autoantikörper gegen das 65-kDa-Protein der Glutamat-Decarboxylase ist Bestandteil der Diagnostik des Insulin-abhängigen Diabetes mellitus. Eine weitere starke Assoziation besteht zu einer seltenen neurologischen Erkrankung: Dem Stiff-person- (früher: Stiff-Man)-Syndrom.

**Funktion und Pathophysiologie.** Im Zuge der Autoimmunreaktion kommt es bei einem Insulin-abhängigen Diabetes mellitus (IDDM) sehr früh zur Bildung von Autoantikörpern gegen verschiedene Inselzell-Antigene, deren Bestimmung für die Diagnose des Typ-I-Diabetes und dessen Prädiktion bei Verwandten ersten Grades von Diabetikern eine große Bedeutung erlangt hat: ► [Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase \(GAD\)](#), ► [Autoantikörper gegen Tyrosin-Phosphatase \(„insulinoma associated antigen“, IA2\)](#); ► [Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2](#)), ► [Autoantikörper gegen Zinktransporter ZnT8](#), Autoantikörper gegen weitere zytoplasmatische Inselzellbestandteile und Insulin (► [Autoantikörper gegen Insulin](#)). Einer oder mehrere dieser Autoantikörper sind bei fast allen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ-I-Diabetes nachweisbar.

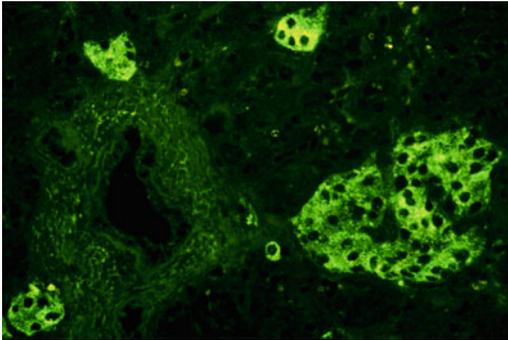
Bei Typ-I-Diabetes kommt es in der Regel zu einer Autoimmunreaktion gegen GAD65, es bestehen aber Kreuzreaktionen (► [Kreuzreaktivität](#)) mit GAD67.

Liegen ► [Autoantikörper gegen Pankreasinseln](#) oder deren Bestandteile vor, ist ein Diabetes mellitus in der Regel mit Insulin zu behandeln, und nicht mit Insulin-stimulierenden Medikamenten, die den Autoimmunprozess durch verstärkte Antigen-Expression nur anfangen würden.

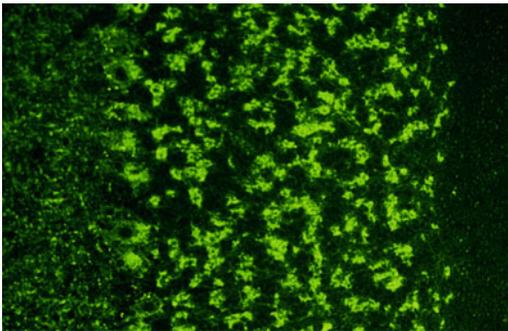
Bezüglich einer besonderen Verlaufsform des Typ-I-Diabetes (LADA, latent insulinpflichtiger autoimmuner Diabetes im Erwachsenenalter) dient die Bestimmung der Autoantikörper gegen Pankreasinseln und deren Bestandteile außer zur Unterscheidung vom Typ-2-Diabetes auch als Vorhersagekriterium für eine sekundäre Insulinpflichtigkeit der Patienten. Antikörper gegen GAD in Serum und CSF sind auch bei 60–100 % der Patienten mit Stiff-person-Syndrom (SMS) nachweisbar. Diese Patienten leiden unter Muskelsteifigkeit und Spasmen, was häufig zu Deformationen des Skeletts führt.

**Analytik.** Autoantikörper gegen GAD lassen sich durch indirekte Immunfluoreszenz (IIFT), ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)), ► [Radioimmunoassays](#) und ► [Enzymimmunoassay](#) bestimmen. Ein speziell konfigurierter ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), bei dem die Autoantikörper von Festphase-immobilisiertem GAD und markiertem GAD aus der flüssigen Phase umfangen werden, zeigt eine zu den gegenwärtig verwendeten radioaktiven Methoden vergleichbare Sensitivität (Sensitivität, diagnostische) und Spezifität (Spezifität, diagnostische). Der ELISA ist gut reproduzierbar, einfach durchzuführen und somit geeignet zur Untersuchung großer und kleiner Probenserien in der Routineanalytik. Der IIFT ist in diesem Fall weniger sensitiv als der Radioimmuntest oder der ELISA. Als Substrate werden im IIFT Gewebeschnitte von Primatenpankreas und Primatenkleinhirn eingesetzt (► [Abb. 1](#), ► [Abb. 2](#)). Mit positiven Seren werden die Pankreasinseln sowie die Körner- und Molekularschicht des Kleinhirns sehr feingranuliert zytoplasmatisch angefärbt. Die Körnerschicht zeigt eine (stärkere) „Leopardenfell-ähnliche“ Fluoreszenz, die Mole-

kularschicht eine (schwächere) gleichmäßige Fluoreszenz, unter Ausparung der Zellkerne. Es reagiert die graue Substanz auch aller anderen Regionen des zentralen Nervensystems. Die Fluoreszenz sowohl der Inselzellen als auch der grauen Substanz konnte durch eine Inkubation der Diabetiker-Seren mit homogenisiertem humanem Gyrus praecentralis neutralisiert werden. Einige Pankreasinsel-Antikörperpositive Seren von Patienten mit Diabetes mellitus reagieren nicht mit grauer Substanz. Bei diesen bringt die Vorinkubation mit dem Homogenat auch keine Reduktion des Antikörpertiters. Dass Antikörper gegen Pankreasinseln bei Typ-1-Diabetes mellitus gegen die graue Substanz des Gehirns gerichtet sein können (gegen Glutamat-Decarboxylase, GAD), wurde unabhängig voneinander zuerst beschrieben von Baekkeskov et al. (1990) und von Stöcker et al. (1990).



Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase. Abb. 1. Substrat Pankreas



Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase. Abb. 2. Substrat Primärenkleinhirn

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen GAD werden bei 70–90 % der neu diagnostizierten Typ-1-Diabetiker gefunden. Vor Ausbruch der Erkrankung weisen sie auf ein hohes individuelles Diabetesrisiko hin und gelten als Marker der sogenannten prädiabetischen Phase. Um ein Diabetesrisiko im individuellen Fall gut abzuschätzen zu können, sollte eine Kombination aller der oben genannten Diabetes-mellitus-relevanten Autoantikörper getestet werden. Ist einer der Parameter positiv, kann man versuchen, den Ausbruch eines Diabetes mellitus durch geeignete Maßnahmen zu verhindern: Immunsuppression oder Diabetiker-Diät über mehrere Jahre (unbeschäftigte Pankreasinseln exponieren weniger Autoantigene; s. a. ▶ Autoantikörper gegen Pankreasinseln).

**Literatur.** Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, Folli F, Richter-Olesen H, De Camilli P (1990) Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as

the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 347:151–156

Stöcker W, Schaper J, Schuhose C, Vieregge P, Kömpf D, Scriba PC (1990) Autoantibodies against cerebral gray matter in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Immunobiol* 181:223

Vieregge P, Branczyk B, Barnett W, Stöcker W, Soyka D, Kömpf D (1994) Stiff-Man-Syndrom. Bericht über vier Fälle. *Nervenarzt* 65:712–717

Pozzilli P, Manfrini S, Monetini L (2001) Biochemical markers of type 1 diabetes: clinical use. *Scand J Clin Lab Invest* 61 (Suppl 235) 38–44  
Krüger C, Stöcker W, Schlosser M (2006) Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL (Hrsg) Autoantibodies. 2. Aufl. Elsevier, pp 369–378

## Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ AMPA

W. STÖCKER

**Synonym(e).** AMPA-Rezeptor-Autoantikörper; Anti-AMPA-Rezeptor-Antikörper

**Englischer Begriff.** AMPA receptor autoantibodies; anti- $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionic acid receptors

**Definition.** Autoantikörper gegen  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure (AMPA)-Rezeptoren; s. a. ▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

**Funktion und Pathophysiologie.** AMPA-Rezeptoren bilden eine Untergruppe der Glutamatrezeptoren, der am weitesten verbreiteten Neurotransmitterrezeptoren im Zentralnervensystem. Sie sind aus vier Untereinheiten mit einer Masse von jeweils etwa 100 kDa aufgebaut, die mit GluR1 bis GluR4 („alternativ *glria1–glria4*“) bezeichnet werden. AMPA-Rezeptoren sind wichtig für die synaptische Plastizität. An vielen Synapsen, wie z. B. im Hippocampus oder im Kleinhirn, wird die Dichte der AMPA-Rezeptoren in der postsynaptischen Membran abhängig von der Aktivität der Synapse reguliert.

**Analytik.** Autoantikörper gegen AMPA-Rezeptoren lassen sich durch indirekte Immunfluoreszenz (IIFT, ▶ Immunfluoreszenz, indirekte) bestimmen: Auf dem Substrat Hippocampus zeigt sich bei positiver Reaktion eine charakteristische Anfärbung der Molekularschicht (Neuropilfärbung). Zum monospezifischen Nachweis werden AMPA-Rezeptoren exprimierende transfizierte HEK („human embryonic kidney“)-Zellen als Substrat eingesetzt.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen AMPA-Rezeptoren finden sich bei einer Untergruppe von Patienten mit einer autoimmunvermittelten limbischen Enzephalitis, Entzündung des medialen Temporalapparats, der Corpora amygdalea und des orbitofrontalen Cortex. Charakteristische Symptome sind eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses, Verhaltensauffälligkeiten und epileptische Anfälle. Bei 70 % der Patienten mit Antikörpern gegen AMPA-Rezeptoren liegt zusätzlich ein Bronchialkarzinom, Mammakarzinom oder malignes Thymom vor (paraneoplastisches Syndrom).

Mit Antikörpern gegen die Untereinheit GluR3 ist die Rasmussen-Enzephalitis assoziiert, eine Enzephalitis des Kindesalters, die sich als chronisch-progressive Epilepsie manifestiert. Sie beschränkt sich auf nur eine Großhirn-Hemisphäre und kann zur Atrophie ganzer Gehirnregionen führen. Die Patienten verlieren im Laufe der Zeit zunehmend an motorischen und sprachlichen Fähigkeiten. Hinzu kommt eine progressive Demenz. Der Antikörpertiter korreliert mit der Häufigkeit der Anfälle und ein Plasmaaustausch führt zur Besserung. Aber allein eine chirurgische Exzision der betroffenen Region verhindert, dass die Krankheit fortschreitet [Theodore Rasmussen (1910–2002) war ein berühmter Neurochirurg in Montreal].

**Literatur.** Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC et al (1994) Autoan-

tibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 265:648–651

Granata T (2003) Rasmussen's syndrome. *Neurol Sci Suppl* 4:239–243

Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichmann AJ, Shu H, Matà S, Kremens D, Vitaliani R, Geschwind MD, Batailler L, Kalb RG, Davis R, Graus F, Lynch DR, Balice-Gordon R, Dalmau J (2009) AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 65:424–434

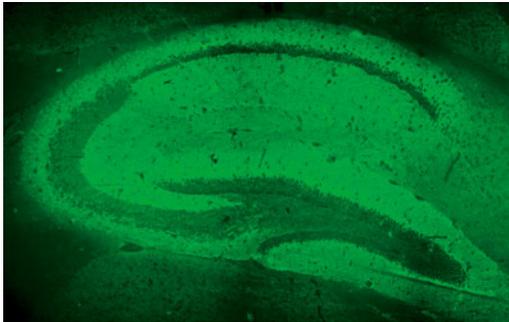
## Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ NMDA

W. STÖCKER

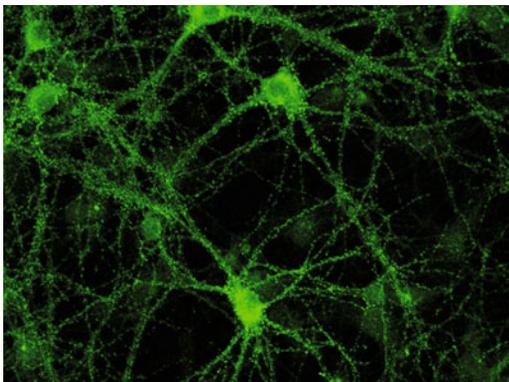
**Synonym(e).** NMDA-Rezeptor-Autoantikörper; Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper

**Englischer Begriff.** NMDA receptor autoantibodies; anti-NMDA receptor antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren. N-Methyl-D-Aspartat ist eine synthetische ▶ **Aminosäure**, die in der Natur normalerweise nicht vorkommt, aber für neurophysiologische Experimente eingesetzt wird. Strukturell stellen NMDA-Rezeptoren Heterodimere dar, bestehend aus den Untereinheiten NR1 und NR2; s. a. ▶ **Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene**.



Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ NMDA. Abb. 1. Substrat Hippocampus (Maus)



Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ NMDA. Abb. 2. Substrat ex vivo kultivierte Mauseuroneuronen des Hippocampus

**Funktion und Pathophysiologie.** NMDA-Rezeptoren gehören zu den ionotropen Glutamatrezeptoren. Dies sind Ionenkanäle in der Zellmembran, die durch die Bindung ihres Liganden Glutamat aktiviert werden. In der postsynaptischen Membran lokalisiert, steuern sie den Ionenfluss an der nachgeschalteten Nervenzelle der Synapse, und zwar selektiv nach Art der Ionen. Der Kanal besitzt verschiedene Bindungsstellen für unterschiedliche Liganden, welche die Rezeptor-

funktion steuern. Neben der Bindungsstelle für den eigentlichen Botenstoff Glutamat (Agonist) und einer Bindungsstelle für den Koagonisten Glycin zeigt der NMDA-Rezeptorbindungsstellen für weitere Stoffe, die die Aktivität beeinflussen – erhöhen (Agonisten, wie das NMDA) oder vermindern (Antagonisten, wie z. B. Amantadin, Dextromethorphan oder Kynurensäure). Vermutlich ist die Funktion des NMDA-Rezeptors eines der wesentlichen Elemente für die Induktion der synaptischen Plastizität und stellt damit einen molekularen Mechanismus für Lernen und Gedächtnis dar.

**Analytik.** Autoantikörper gegen NMDA-Rezeptoren lassen sich mittels immunhistochemischer Nachweisverfahren bestimmen. Auf dem Substrat Hippocampus zeigt sich bei positiver Reaktion eine charakteristische Anfärbung der inneren Molekularschicht (▶ **Abb. 1**, ▶ **Abb. 2**). Zum monospezifischen Nachweis dieser Autoantikörper eignet sich der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit transfizierten HEK-Zellen („human embryonic kidney cells“) als Substrat. Neben dem IgG sollen auch die Immunglobulinklassen IgA und IgM untersucht werden.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin befügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis ist eine erstmals im Jahr 2007 beschriebene Autoimmunerkrankung. Sie ist in einigen Fällen als ein paraneoplastisches Syndrom anzusehen und mit einem Teratom der Ovarien assoziiert (selten: der Testes; die Tumoren enthalten unter anderem neuronale Strukturen). Die Erkrankung beginnt oft mit einem grippeähnlichen Vorstadium, gefolgt von psychischen Symptomen wie Angst, Erregung, bizarrem Verhalten, Wahn und Halluzinationen. Viele Patienten gelangen zunächst in psychiatrische Behandlung (und verbleiben dort, wenn sie nicht durch eine simple Antikörper-Untersuchung gerettet werden!). Erste Anzeichen sind oft epileptische Anfälle und katatonieähnliche Bewusstseinsstörungen. Charakteristisch sind Autoantikörper gegen NMDA-Rezeptoren in Serum und Liquor. Bei einem positiven Befund sind die behandelnden Ärzte unbedingt darauf hinzuweisen, dass bei einigen der betroffenen Frauen die Ovarien von Tumoren befallen sind! Resektion des Tumors und immunsuppressive Therapie über mehrere Monate – akut: Methylprednisolon i.v.; Eskalation: Plasmapherese, Langzeit: Azathioprin plus Steroide, ggf. Rituximab. Positive Reaktionen in IgA und IgM wurden bisher bei Demenz, deliranten Syndromen (organischen Psychosyndromen) und peripheren Neuropathien beobachtet. Kognitive Defizite (Sklerose des Hippocampus) vermeiden und Rezidivrate reduzieren durch frühe und aggressive Therapie.

Es empfiehlt sich, zusätzlich die wichtigsten anderen Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene parallel zu untersuchen, was in vielen Fällen eine schnelle und sichere (ggf. unvermutete) lebenswichtige Diagnose zur Folge hat.

**Literatur.** Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurology* 7:1091–1098

Prüss H, Dalmau J, Harms L, Hölzje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, Stoeker W, Wandinger KP (2010) Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 75:1735–1739

Wandinger KP, Klingbeil C, Gneiss C, Waters P, Dalmau J, Saschenbrecker S, Borowski K, Deisenhammer F, Vincent A, Probst C, Stöcker W (2011) Neue serologische Marker zur Differentialdiagnose der Autoimmun-Enzephalitis. *J Lab Med* 35:329–342

## Autoantikörper gegen Glycinrezeptoren

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-GlyR-Antikörper; Anti-GLR-Antikörper; Anti-Glycinrezeptor-Antikörper

**Englischer Begriff.** anti-GlyR antibodies; anti-glycine receptor antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen einen transmembranen, postsynaptisch gelegenen Proteinkomplex. Im ZNS liegen Glycinrezeptoren konzentriert im Hirnstamm und im Rückenmark vor. Der native, funktionelle Rezeptor setzt sich aus 5 Untereinheiten ( $3\alpha 2\beta$ ) zusammen, die ringförmig um den zentralen Ionenkanal angeordnet sind. Von den  $\alpha$ -Untereinheiten sind 4 Isoformen bekannt, die untereinander austauschbar sind und die Neurotransmitter-bindende Einheit darstellen.

**Funktion und Pathophysiologie.** Glycinrezeptoren gehören zur Klasse der inhibitorischen Liganden-gesteuerten Ionenkanäle. Die Bindung des **Neurotransmitters** Glycin an den Rezeptor bewirkt einen Einstrom von Chloridionen in die Zelle und führt so zu einer Verminderung der zellulären Erregbarkeit. Der inhibitorische glycinerge Mechanismus unterdrückt die überschießende Aktivität von Neuronen und wird durch die Autoantikörper gegen Glycinrezeptoren gestört. Die daraus resultierende Symptomatik umfasst unter anderem Hyperreflexie, wie sie hereditär auch hervorgerufen wird durch Mutationen des Gens GLRA1, das die  $\alpha 1$ -Untereinheit des Glycinrezeptors codiert.

**Analytik.** Die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Glycinrezeptoren ist mittels GLRA1b-transfizierter humaner Zellen im indirekten Immunfluoreszenztest (**Immunfluoreszenz, indirekte**) möglich.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen Glycinrezeptoren wurden bei einigen Patienten mit erweitertem Stiff-person-Syndrom (SPS-plus), der sogenannten progressiven Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonie (PERM), nachgewiesen. Einzelfälle zeigen jedoch, dass das mit Autoantikörpern gegen Glycinrezeptoren assoziierte klinische Bild über das der klassischen PERM-Erkrankung hinausgehen kann. Da es sich um eine äußerst seltene Erkrankung handelt, sind bisher erst wenige Fälle beschrieben. Die diagnostische Signifikanz des indirekten Immunfluoreszenztests ist bei diesem Parameter sehr hoch.

**Literatur.** Hutchinson M, Waters P, McHugh J, Gorman G, O'Riordan S, Connolly S, Hager H, Yu P, Becker C-M, Vincent A (2008) Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: A novel glycine receptor antibody. *Neurology* 71:1291–1292

Turner M, Irani S, Leite M, Nithi K, Vincent A, Ansorge O (2011) Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: Glycine and NMDA receptor antibodies. *Neurology* 77:439

Piotrowicz A, Thümen A, Leite MI, Vincent A, Moser A (2011) A case of glycine-receptor-associated encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): clinical course, treatment and CSF findings. *J Neurol* 258:2268–2270

Mas N, Saiz A, Leite MI, Waters P, Baron M, Castano D, Sabater L, Vincent A, Graus F (2011) Antigliy-cine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:1399–1401

Wandinger KP, Klingbeil C, Gneiss C, Waters P, Dalmau J, Saschenbrecker S, Borowski K, Deisenhammer F, Vincent A, Probst C, Stöcker W (2011) Neue serologische Marker zur Differentialdiagnose der Autoimmun-Enzephalitis. *J Lab Med* 35:329–342

## Autoantikörper gegen Glykoprotein 210

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-GP210-Antikörper; Autoantikörper gegen GP 210; Autoantikörper gegen das nukleäre Porenglykoprotein 210; Glykoprotein 210-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to GP210

**Definition.** Das GP210-Autoantigen ist ein Glykoprotein der Kernmembran und integraler Bestandteil des Kernporen-Komplexes. Das Proteingerüst setzt sich aus drei Domänen zusammen. Mindestens zwei davon enthalten Epitope, die mit den Autoantikörpern reagieren.

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei einem Drittel der Patienten mit primär-biliärer Leberzirrhose (PBC) können mittels indirekter Immunfluoreszenz Autoantikörper gegen mehrere spezifische Zellkern-Antigene nachgewiesen werden, darunter Antikörper gegen Sp100, Proteine aus Krebszellen (Promyelozyten-Leukämie: PML), Antigene der Kernmembran (Lamine, Lamin-B-Rezeptoren) sowie Komponenten des Kernporenkomplexes (**Autoantikörper gegen Glykoprotein 210**); **PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper**.

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** In der Immunfluoreszenz (**Immunfluoreszenz, indirekte**) reagieren Autoantikörper gegen GP210 mit der Membran der Zellkerne und stellen sich als eine lineare **Fluoreszenz** dar. Als Substrat dienen dabei HEP-2-Zellen und Gewebeschnitte der Primatenleber, wobei sich diese Antikörper bei den Hepatozyten deutlicher darstellen und sich auf der Leber leichter gegen gelegentlich zusätzlich vorliegende Zellkern-Antikörper mit homogenem Muster abgrenzen lassen. Die Serum-Ausgangsverdünnung ist 1:100.

In **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**- oder **Western Blot**-Systemen kommt beim Nachweis dieser Antikörper aus Zellkulturen isoliertes, ggf. rekombinantes GP210 zum Einsatz.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Primär-biliäre Leberzirrhose (PBC) und Overlap-Syndrom (Autoimmunhepatitis und PBC).

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen GP210 werden bei 26 % der Patienten mit primär-biliärer Leberzirrhose (PBC) gefunden, sie weisen auf einen besonders schweren Krankheitsverlauf hin. Diese Antikörper werden vereinzelt auch bei Autoimmunhepatitis oder Hepatitis B und C beobachtet.

Die gemeinsame Bestimmung der **Autoantikörper gegen PML, SP100, GP210, AMA-M2 und M2-3E** erhöht die diagnostische Sensitivität für PBC auf 94 % bei einer Spezifität von 99 % und dient der Abgrenzung gegenüber anderen autoimmunen Lebererkrankungen.

**Literatur.** Courvalin J-C, K Lassoued, E Bartnik, G Blobel, Wozniak RW (1990) The 210-kD nuclear envelope polypeptide recognized by human autoantibodies in primary biliary cirrhosis is the major glycoprotein of the nuclear pore. *Clin Invest* 86:279–285

Wesierska-Gadek J, Hohenauer H, Hitchman E, Penner E (1996) Anti-gp210 antibodies in sera of patients with primary biliary cirrhosis. Identification of a 64-kD fragment of gp210 as a major epitope. *Hum Antibodies Hybridomas* 7:167–174

Szosteki C, Guldner HH, Will H (1997) Autoantibodies against „nuclear dots“ in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17:71–78

Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wesierska-Gadek J (2005) Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 25:298–310

## Autoantikörper gegen $\beta 2$ -Glykoprotein I

W. STÖCKER

**Synonym(e).**  $\beta 2$ -Glykoprotein-I-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies to  $\beta 2$ -glycoprotein I

**Definition.**  $\beta 2$ -Glykoprotein I ( $\beta 2$ GP1) ist ein Phospholipid-bindendes Plasmaprotein. Im Zusammenhang mit Autoimmunreaktionen fungiert es als Kofaktor der Antikörperbindung an das Phospholipid Cardiolipin.

**Funktion und Pathophysiologie.** ▶ Autoantikörper gegen Phospholipide

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Antikörper gegen  $\beta$ 2GP1 lassen sich zuverlässig nur in solchen ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**-Systemen nachweisen, bei denen  $\beta$ 2GP1 als alleiniges Antigen eingesetzt wird. Das Antigen  $\beta$ 2GP1 ist auch als Kofaktor in Anti-Cardiolipin-ELISA enthalten, diese eignen sich aber nicht als Screening-Methode für den parallelen Nachweis der ▶ **Autoantikörper gegen Cardiolipin (ACA)** und gegen  $\beta$ 2GP1. Wahrscheinlich führt die strukturelle Modifizierung des  $\beta$ 2GP1 durch die Bindung an Cardiolipin zum Verlust von Epitopen, die von einer Subpopulation der Antikörper gegen  $\beta$ 2GP1 erkannt werden.

Zur serologischen Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms (APS) empfiehlt sich zunächst der Nachweis der Antikörper gegen Cardiolipin (IgG und IgM; IgA ist weniger aussagekräftig) sowie des ▶ **Lupus-Antikoagulans (LA)**. Die Bestimmung dieser Antikörper muss nach 3–6 Wochen wiederholt werden, da erst ein zweimaliger positiver Befund die serologischen APS-Kriterien erfüllt. Bei negativem Cardiolipin-Antikörper-Befund sollten Antikörper der Klassen IgA, IgG und IgM gegen  $\beta$ 2GP1 untersucht werden. Diese treten bei APS mit hoher Prävalenz (60–90 %) sowie unabhängig von ACA und LA auf. Durch die parallele Untersuchung von ACA und Anti- $\beta$ 2GP1-Antikörpern lässt sich die serologische Trefferquote auf nahezu 100 % steigern; s. a. ▶ **Autoantikörper gegen Phospholipide**.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Antiphospholipid-Syndrom

**Diagnostische Wertigkeit.** Die klinischen Komplikationen, die mit dem Vorkommen von Antikörpern gegen Phospholipide und gegen  $\beta$ 2GP1 assoziiert sind, hat man unter dem Begriff Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) zusammengefasst. Antikörper gegen  $\beta$ 2GP1 treten mit hoher Prävalenz (60–90 %) bei Patienten auf, die an Symptomen des Anti-Phospholipid-Syndroms leiden. Antikörper gegen  $\beta$ 2GP1 werden auch bei Anti-Cardiolipin-negativen APS-Patienten gefunden, und umgekehrt. Die parallele Bestimmung beider Parameter erhöht also die serologische Trefferquote für diese Erkrankung. Ihre Präsenz (persistierend über 3–6 Wochen) kann als Beweis für das Vorliegen eines APS angesehen werden, was allerdings die Kriterienliste zur APS-Diagnose gemäß dem Sapporo Consensus Workshop 1999 [Wilson (1999)] noch nicht berücksichtigt. Von den Patienten mit SLE weisen 15–30 % Antikörper gegen  $\beta$ 2GP1 auf, insbesondere wenn bereits typische APS-Symptome vorliegen. Antikörper gegen  $\beta$ 2GP1 gelten als spezifischer für den Nachweis des APS als Autoantikörper gegen Cardiolipin, die auch bei bestimmten Infektionen (z. B. Syphilis, Borreliose, AIDS, Hepatitis, Tuberkulose) nachgewiesen werden können (s. a. ▶ **Autoantikörper gegen Phospholipide**)

**Literatur.** Levine JS, Branch DW, Rauch J (2002) The Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med* 346:752–763  
McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN et al (1990) Anti-phospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta 2-glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 87:4120–4124  
Wilson WA, Gharavi AE, Koike T (1999) International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 42:1309–1311

## Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Antigene des Golgi-Apparates; Anti-Golgi-Apparat-Antikörper

**Englischer Begriff.** anti-Golgi antibodies; autoantibodies against the Golgi apparatus; Golgi apparatus antibodies

**Definition.** Autoantikörper, die sich gegen Antigene des Golgi-Apparats im Zytoplasma richten. Der Golgi-Komplex beinhaltet die in ▶ **Tab. 1** genannten antigenen Determinanten.

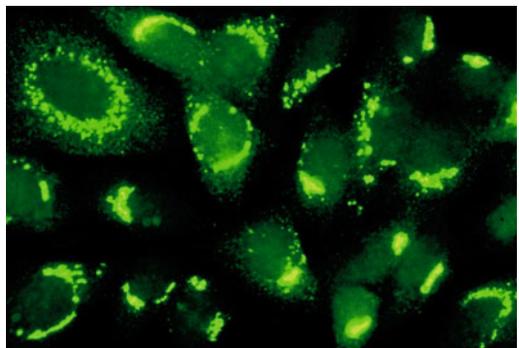
Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene. Tab. 1. Antigene Determinanten des Golgi-Apparats	
Autoantigen	Molmasse (kDa)
Giantin/Makrogolgin	376–364
Golgin-245	245
Golgin-160	160
Golgin-97	97
Golgin 95/gm130	130
Golgin-67	67

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen den Golgi-Apparat stellen sich in der indirekten Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) auf HEp-2-Zellen als netzig-granuläre Strukturen dar, die dem Zellkern einseitig anliegen (▶ **Abb. 1**). Das Zytoplasma der Hepatozyten ist ebenfalls angefärbt. Bei HEp-2-Zellen, die sich in Mitose befinden, ist der Golgi-Apparat weitestgehend aufgelöst. Die Antikörper zeigen dort keine Reaktion.

Die Ausgangsverdünnung für das Serum ist 1:100.



**Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene. Abb. 1.** Substrat HEp-2-Zellen

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen die Antigene des Golgi-Apparats treten bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen auf, insbesondere bei systemischem Lupus erythematoses und Sjögren-Syndrom. Wegen der geringen Krankheitsspezifität hat der Nachweis keine große diagnostische Bedeutung.

**Literatur.** Stinton LM, Eystathiou T, Selak S et al (2004) Autoantibodies to protein transport and messenger RNA processing pathways: endosomes, lysosomes, Golgi complex, proteasomes, assemblysomes, exosomes, and GW bodies. *Clin Immunol* 110:30–44

## Autoantikörper gegen GP2

▶ Autoantikörper gegen Pankreassekret

## Autoantikörper gegen GP210

▶ Autoantikörper gegen Glykoprotein 210

## Autoantikörper gegen Granulozytenmembran

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-Granulozytenmembran-Antigen; Anti-GMA

**Englischer Begriff.** granulocyte antibodies; anti-human neutrophil alloantigens

**Definition.** Antikörper gegen Proteine der Membran von Granulozyten. Nicht zu verwechseln mit ANCA (▶ **Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma**)

**Pathophysiologie.** GMA gehören zu den Blutgruppenantigenen und werden kodominant vererbt. Im Wesentlichen werden fünf Antigen-systeme (HNA1-5) unterschieden, von denen jeweils eine bis drei verschiedene Ausprägungen bekannt sind. Ein Teil der Antigene ist auf dem Fc-Rezeptor der Granulozyten lokalisiert.

Klinisch sind GMA-Inkompatibilitäten hauptsächlich bei der neonatalen Immungranulozytopenie von Bedeutung, in diesem Fall werden die Antikörper von der Mutter diaplazentar übertragen. Weiterhin sind sie verantwortlich für schwere pulmonale Transfusionsreaktionen (TRALI-Syndrom, „transfusion associated lung injury“). Dabei aktivieren GMA eines Blutspenders alveoläre Granulozyten des Patienten und verursachen ein Lungenödem.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Analytik.** GIFT (Granulozyten-Immunfluoreszenztest) mit Granulozytenausstrichen oder im Flow-Zytometer; Suchtest. MAIGA („monoclonal antibody immobilisation of granulocyte antigens“)-Test: Antigen-spezifischer Test bei positiven GIFT-Resultaten.

**Referenzbereich.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Positive Testergebnisse in Verbindung mit der entsprechenden Klinik sind wegweisend für die Diagnose. Negative Ergebnisse schließen insbesondere das Vorliegen eines TRALI-Syndroms nicht aus!

**Literatur.** Stroncek D (2002) Neutrophil alloantigens. *Transfus Med Rev* 16:67–75

## Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma

W. STÖCKER

**Synonym(e).** ANCA; ANCA (atypische); cANCA; pANCA; anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper; Autoantikörper gegen Zytoplasma der neutrophilen Granulozyten, zytoplasmatischer und perinukleärer Typ

**Englischer Begriff.** antineutrophil cytoplasmic antibodies

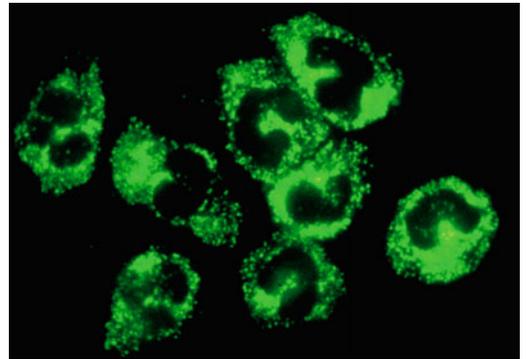
**Definition.** Autoantikörper gegen Zytoplasmabestandteile der neutrophilen Granulozyten. Entsprechend dem mikroskopischen Bild, das sich im indirekten Immunfluoreszenztest ergibt, unterscheidet man zwei Typen: cANCA (zytoplasmatischer Typ) und pANCA (perinukleärer Typ). Hauptzielantigen der cANCA ist die Proteinase 3, daneben reagieren Antikörper gegen BPI und manchmal auch gegen Myeloperoxidase (MPO) mit diesem Bild. Das pANCA-Muster zeigen ▶ **Autoantikörper gegen Myeloperoxidase**, Autoantikörper gegen Elastase, Kathepsin G, ▶ **Laktoferrin**, ▶ **Lysozym**, ▶ **β-Glukuronidase**, Azurocidin, LAMP2, α-Enolase und Defensin.

**Pathophysiologie.** Die pathogenetische Rolle der ANCA ist bis heute nicht abschließend geklärt.

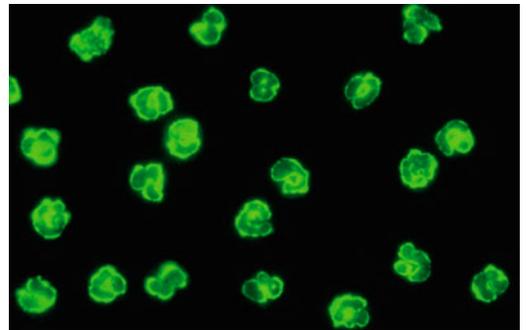
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Die Diagnostik der Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma stützt sich primär auf den indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, mit unfixierten oder auf verschiedene Weise fixierten Granulozyten oder immortalisierten Leukämiezellen sowie mit Antigendots als Substraten; ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**), sie wird durch monospezifische ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assays** und ▶ **Immunblots** sinnvoll ergänzt. Standardsubstrate für die Immunfluoreszenz sind Ethanol- und Formaldehyd-fixierte humane Granulozyten. Es lassen sich mindestens zwei Fluoreszenzmuster unterscheiden: eine körnige Fluoreszenz, die sich im Wesentlichen gleichmäßig über das gesamte Zytoplasma der Granulozyten verteilt und die Zellkerne freilässt (cANCA: cytoplasmatisches Muster, Wegener-Granulomatose) (▶ **Abb. 1**), und eine vorwiegend glatte, z. T. auch feinkörnige Fluoreszenz, die sich bandförmig um die Zellkerne der Granulozyten windet (pANCA: perinukleäres Muster) (▶ **Abb. 2**).



**Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma. Abb. 1.** cANCA, Substrat humane Granulozyten (Ethanol-fixiert)



**Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma. Abb. 2.** pANCA, Substrat humane Granulozyten (Ethanol-fixiert)

Das cANCA-Muster wird im Wesentlichen durch Antikörper gegen Proteinase 3 verursacht. Ethanol- und Formaldehyd-fixierte Granulozyten reagieren mit Antikörpern gegen Proteinase 3 in gleicher Weise. Das perinukleäre Fluoreszenzmuster der pANCA entsteht dadurch, dass die Antigene während der Inkubation mit dem Patientenserum aus den Granula an die Kernmembran diffundieren, zu der sie eine hohe Affinität besitzen. Diese reagieren, mit Ausnahme von Anti-Myeloperoxidase, in der Regel nur auf Ethanol-fixierten Granulozyten mit dem beschriebenen pANCA-Muster. Bei Antikörpern gegen MPO, dem Hauptzielantigen der pANCA, ist jedoch auch eine deutlich körnige Fluoreszenz im Zytoplasma der Formaldehyd-fixierten Granulozyten festzustellen, da das Antigen durch das Formalin an

die Granula fixiert wird und nicht zur Kernmembran diffundieren kann. Die mit Colitis ulcerosa und primär-sklerosierender Cholangitis (PSC) assoziierten pANCA reagieren dagegen zumeist nicht mit Formalin-fixierten Granulozyten, sondern nur mit Ethanol-fixierten Granulozyten, das entsprechende Zielantigen ist in der Regel an DNS gebundenes Laktoferrin. Spezielle durch hohe Salzkonzentrationen depletierte und selektiv mit Laktoferrin beaufschlagte Granulozyten-Substrate reagieren spezifisch mit den Seren von Patienten mit Colitis ulcerosa und mit primär-sklerosierender Cholangitis, was sich diagnostisch nutzen lässt.

Die indirekte Immunfluoreszenz ist ein Globaltest, der im Prinzip sämtliche Autoantikörper gegen Granulozyten erfasst – wenn sie in ausreichender Konzentration vorliegen: Zur Sicherheit werden parallel einige (empfindlichere) ELISA zur Bestimmung der Anti-PR3- und der Anti-MPO-Antikörper eingesetzt. Während cANCA durch die indirekte Immunfluoreszenz unmittelbar identifiziert werden können, lassen sich pANCA am Mikroskop nicht exakt differenzieren. Um herauszufinden, gegen welches dieser einzelnen Antigene die pANCA gerichtet sind, verwendet man Testsubstrate mit definierten Einzelantigenen. Gelegentlich findet man mit der Immunfluoreszenz pANCA, die aber mit keinem der aufgezählten Antigene reagieren: Offensichtlich sind noch nicht alle relevanten Antigen-Antikörper-Systeme entdeckt.

Zur Abgrenzung von ANA (► **Autoantikörper gegen Zellkerne**) werden zusätzlich die Substrate HEp-2-Zellen und Primatenleber eingesetzt. Auf der Primatenleber findet man die Zellkerne der Hepatozyten und die in den Sinusoiden enthaltenen Granulozyten im selben Blickfeld und man kann oft sogar erkennen, ob ANA und pANCA gleichzeitig im selben Serum vorliegen: Die Granulozyten fluoreszieren dann deutlich heller als die Hepatozyten-Kerne. Es gibt auch Substrate aus HEp-2-Zellen, die mit Granulozyten überschichtet wurden, sodass sich der gleiche Effekt ergibt: Mikroskopische Beurteilung der Autoantikörper gegen Zellkerne und gegen Granulozyten im selben Blickfeld.

**Referenzbereich.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Die cANCA weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Wegener-Granulomatose auf (Prävalenz 80 %), die Titerhöhe korreliert mit der Krankheitsaktivität. Die Sensitivität der indirekten Immunfluoreszenz wird inzwischen durch moderne Anti-PR3-ELISA-Systeme übertroffen (95 %), die Kombinationen aus nativen und rekombinanten Antigensubstraten einsetzen. cANCA können in seltenen Fällen aber auch bei Mikroskopischer Arteriitis und Polyarteriitis nodosa nachgewiesen werden. Das Hauptantigen der cANCA ist die Proteinase 3, das Vorkommen weiterer Zielantigene (z. B. „bactericidal permeability increasing protein“, BPI) wird diskutiert.

Die pANCA, Autoantikörper gegen perinukleäres Granulozytenzytoplasma, die durch Antikörper gegen Myeloperoxidase induziert werden, sind hauptsächlich mit mikroskopischer Polyangiitis (Prävalenz ca. 60 %) und pauci-immuner nekrotisierender Glomerulonephritis (Prävalenz 65–90 %) assoziiert. Daneben treten Autoantikörper gegen Myeloperoxidase bei klassischer Polyarteriitis nodosa und Churg-Strauss-Syndrom auf. Sehr selten kommen MPO-ANCA bei systemischem Lupus erythematoses und rheumatoider Arthritis vor.

Der Tendenz, Erkrankungen wie die Wegener-Granulomatose und die mikroskopische Polyangiitis zu „ANCA-assoziierten Vaskulitiden“ zusammenzufassen sowie diagnostisch nicht mehr zwischen ► **Autoantikörpern gegen Proteinase 3** oder gegen Myeloperoxidase zu differenzieren, sollte man nicht folgen, bis die Pathogenese dieser Erkrankungen vollends aufgeklärt ist.

Eine wichtige Rolle spielt der Nachweis der pANCA (IgA und IgG, Antigen formalinsensibel), bei der serologischen Diagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa (CU) (67 %) und Morbus Crohn (MC) (7 %). Mit Laktoferrin angereicherte Granulozyten reagierten bei CU in 72 % (MC 3 %, PSC 42 %, gesunde Blutspender 0 %). Für die Kombination der beiden unterschiedlichen Substrate ergaben sich Sensitivitäten von 87 % (CU) und 54 % (PSC).

**Literatur.** Van der Woude FJ et al (1985) Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and a marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1:425–429

Gross WL (1995) Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 21:987–1011

Damoiseaux J, Buschetz M, Steller U, Zerbe B, Rosemann A, Fechner K, Schlumberger W, Cohen Tervaert JW, Stöcker W (2007) EU-ROPLUS™ ANCA BIOCHIP Mosaic: MPO and PR3 antigen dots improve the detection of ANCA by indirect immunofluorescence. In: Conrad K et al (eds) *From Etiopathogenesis to the Prediction of Autoimmune Diseases: Relevance of Autoantibodies*. Pabst Science Publishers, 5:485–486

Damoiseaux J, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Stegeman CA, Egerer K, Hiepe F, Passens PV, Stöcker W, Schlumberger W, Tervaert JWC (2009) A novel ELISA using a mixture of human native and recombinant proteinase-3 significantly improves the diagnostic potential for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68:228–233

Komorowski L, Teegen B, Probst C, Schlumberger W, Stöcker W (2009) ELISA for the detection of autoantibodies against DNA-bound lactoferrin in ulcerative colitis. In: Conrad K et al (eds) *From Pathogenesis to the Therapy of Autoimmune Diseases*. Pabst Science Publishers, pp 474–475

## Autoantikörper gegen Hemidesmosomen

► **Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran**

## Autoantikörper gegen herzspezifische Antigene

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Herzmuskel-Autoantikörper; HMA; Anti-Betarezeptoren-Antikörper

**Englischer Begriff.** anti-heart muscle antibodies; organspecific cardiac autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper, die spezifisch mit Antigenen der Herzmuskulatur reagieren

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei dilatativer Kardiomyopathie, Myokarditis, schwerer Angina pectoris oder Zustand nach Herzinfarkt, Kardiomyopathie und traumatischen, das Herz betreffenden Ereignissen führen Antigene des zerstörten Gewebes zu einer physiologischen Immunisierung des Organismus. Es gibt klinische Hinweise darauf, dass dann Autoimmunreaktionen eine Entzündung des Herzmuskels hervorrufen können: So hat zum Beispiel Dressler im Jahr 1956 in der Spätphase nach Herzinfarkten schwere Entzündungsreaktionen beobachtet (Dressler-Syndrom), oder einige Patienten entwickeln nach Operationen am Herzen eine ähnliche Symptomatik, die als Postkardiomyopathie-Syndrom bekannt ist.

Es ist damit zu rechnen, dass man im Serum solcher Patienten auch Autoantikörper nachweisen kann, die sich gegen Bestandteile des Herzmuskels und andere herzspezifische Strukturen (Perikard, Endokard, Reizleitungsgefäße, Herzklappen) richten. Als Ziele der Herzmuskel-Antikörper kommen vor allem solche Antigene in Frage, die nicht in anderen Organen exprimiert werden (die gesunden Organe regeln vermutlich Autoimmunreaktionen ab), sondern ausschließlich oder vorwiegend im Herzen, etwa herzspezifisches Troponin I (► **Troponin I, kardiales**) und Troponin T (► **Troponin T, kardiales**),  $\alpha$ -Hydroxybuttersäuredehydrogenase, die Variante CK-MB der ► **Kreatinkinase** (► **Kreatinkinase-Isoformen**), atriales Alpha-► **Myosin**, ventrikuläres Betamyosin (Antigengemeinschaft mit Skelettmuskel). Weitere Kandidaten wären Antigene der Glanzstreifen und kardiomyolemme Proteine.

Sporadisch werden Antikörper gegen Reizleitungsgefäße untersucht. Sie sollen mit Störungen der Erregungsleitung assoziiert sein. In gleicher Weise wirken sich nach neuesten Erkenntnissen Autoantikörper gegen Ro/SS-A aus dem Blut von Schwangeren mit systemischem Lupus erythematoses aus, die bei Feten und Neugeborenen eine Bradykardie bis zum congenitalen Herzblock verursachen (es handelt sich in diesem Falle nicht um „Herzmuskel-Antikörper“): Es wurde gezeigt, dass diese Antikörper mit Proteinen der Calciumkanäle des Reizleitungsgefäßes reagieren und dadurch die Erregungsleitung verlangsamen. Auch bei Erwachsenen mit ► **Autoantikörpern gegen**

**SS-A** findet man eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG als Ausdruck einer Verzögerung der Reizleitung.

Auf der Suche nach einem relevanten Autoimmunmechanismus, der mit der Pathogenese von Formen der Myokarditis und der dilatativen Kardiomyopathie in Zusammenhang stehen könnte, sind vor allem beta-adrenerge und muskarinische Rezeptoren in Betracht zu ziehen. Hierfür gab es allerdings lange vorwiegend nur tierexperimentelle Belege [Jahns (1994)]. Ob Autoantikörper gegen diese Rezeptoren einen Beitrag zur Pathogenese leisten, ähnlich wie ▶ **Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren** bei Morbus Basedow oder ▶ **Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren** bei Myasthenia gravis, und ihr Auftreten im Blut diagnostisch genutzt werden kann, ist noch nicht allgemein akzeptiert.

Autoimmunreaktionen gegen das Herz können heute allenfalls durch eine direkte Untersuchung biopsierten Gewebes objektiviert werden, die häufig veranlassen serologischen Analysen sind in den meisten Fällen Ausdruck einer ungerechtfertigten Erwartungshaltung.

**Analytik.** Im indirekten Immunfluoreszenztest (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) werden als Substrat Gefrierschnitte von Primatenherz eingesetzt. Die Ausgangsverdünnung ist 1:100, untersucht werden Antikörper der Klassen IgA, IgG und IgM mit einem trivalenten Antiserum. Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Testsystems wird als Positivkontrolle das Serum eines Patienten mit Myasthenia gravis verwendet, das auf dem Herzgewebe eine typische Querstreifung zeigt.

Zum Nachweis von Antikörpern gegen herzspezifische beta-adrenerge Rezeptoren wurde ein ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** beschrieben, der auf synthetischen Peptid-Analogen von Teilsequenzen der  $\beta$ 1- und  $\beta$ 2-Rezeptoren basiert. Parallel dazu wurden auch mit Gensequenzen von  $\beta$ -Rezeptoren transgenierte Insektenzellen als Substrate für die indirekte Immunfluoreszenz eingesetzt.

**Indikation.** Bis heute hat aufgrund unzureichender Signifikanz eine breite Diagnostik der Antikörper gegen Herzmuskel keine Berechtigung.

**Diagnostische Wertigkeit.** Man findet Antikörper gegen die Querstreifung, aber in erster Linie nur in Zusammenhang mit der Myasthenia gravis. Antikörpern gegen Glanzstreifen, so sie sich durch indirekte Immunfluoreszenz nachweisen lassen, kann man ihre Herzspezifität nicht absprechen, dennoch lassen sie eine Krankheitsspezifität vermissen, sie werden auch bei gesunden Blutspendern beobachtet. Antikörper gegen stimulierende adrenerge  $\beta$ 1-Rezeptoren wurden bei 26 % der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nachgewiesen (ischemische Kardiomyopathie: 13 %). Es ist zu bezweifeln, dass sich die Bestimmung dieses Parameters bei so niedriger Spezifität allgemein durchsetzen wird.

**Literatur.** Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ (2004) Direct evidence for a beta 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 113:1419–1429  
Störk S, Boivin V, Horf R, Hein L, Lohse MJ, Angermann CE, Jahns R (2006) Stimulating autoantibodies directed against the cardiac beta-1-adrenergic receptor predict increased mortality in idiopathic cardiomyopathy. *Am Heart J* 152:697–704

## Autoantikörper gegen Histone

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Histon-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies against histones; anti-histone antibodies

**Definition.** Histone sind basische, DNS-assoziierte Proteine mit einer Molmasse zwischen 11,2 und 21,5 kDa. Man unterscheidet fünf verschiedene Histonfraktionen: H1, H2A, H2B, H3 und H4. Autoantikörper können gegen jede der fünf Fraktionen gerichtet sein.

**Funktion und Pathophysiologie.** Histone sind basische Kernproteine mit einer hohen Affinität zur DNA.

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** In der indirekten Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) zeigen HEP-2-Zellen bei Anwesenheit von Antikörpern gegen Histone eine homogene Fluoreszenz der Zellkerne. Die kondensierten Chromosomen der mitotischen Zellen sind betont. Auf der Primatenleber ist eine homogene, zum Teil aber auch eine grob- bis feinschollige Fluoreszenz der Zellkerne zu beobachten. Die Kinetoplasten des Flagellaten *Crithidia luciliae* werden durch Antikörper gegen Histone nicht angefärbt.

Bei positivem Resultat in der indirekten Immunfluoreszenz können monospezifische Testsysteme (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, ▶ **Immunblot**), die hochgereinigte Histone als Testantigene enthalten, zur genaueren Identifizierung verwendet werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Antikörper gegen eine oder mehrere Histonfraktionen oder gegen den H2A-H2B-Komplex weisen auf medikamentös (Procainamid, Hydralazin und andere) induzierten Lupus erythematodes hin.

Darüber hinaus kommen Antikörper gegen Histone bei ca. 50 % der Patienten mit nicht-medikamentös induziertem Lupus erythematodes sowie bei 15–50 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis vor.

**Interpretation.** Etwa 50–75 % der mit Procainamid und etwa 25–30 % der mit Hydralazin behandelten Patienten entwickeln bei Dauertherapie antinukleäre Antikörper, anfangs ohne Symptome eines Lupus erythematodes – bei einem Drittel dieser Patienten richten sich die Antikörper auch gegen Histone. Nach unterschiedlich langer Therapie zeigen die Patienten dann klinische Zeichen eines medikamentös induzierten Lupus erythematodes: Polyarthralgie, Pleuritis, Perikarditis. Die antinukleären Antikörper können nach Absetzen der Medikamente und dem Verschwinden der klinischen Symptome jahrelang persistieren.

**Diagnostische Wertigkeit.** Antikörper gegen eine oder mehrere Histonfraktionen oder gegen den H2A-H2B-Komplex sind ein konstanter Befund bei medikamentös (Procainamid, Hydralazin und andere) induziertem Lupus erythematodes.

**Literatur.** Bernstein RM, Hobbs RN, Lea DJ et al (1985) Patterns of antihistone antibody specificity in systemic rheumatic disease. I Systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, primary sicca syndrome, and rheumatoid arthritis with vasculitis. *Arthr Rheum* 28:285–293

## Autoantikörper gegen Hitzeschockproteine

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-HSP-(Auto-)Antikörper

**Englischer Begriff.** heat shock protein antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen verschiedene Zellproteine, die bei Stress (z. B. erhöhter Körpertemperatur) vermehrt exprimiert werden.

**Pathophysiologie.** Möglicherweise spielen Autoantikörper gegen Hitzeschockproteine (Anti-HSP-60) eine ursächliche Rolle bei der Pathogenese der Atherosklerose. Auch bei Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) wurden gelegentlich erhöhte anti-HSP-Titer beschrieben. Ursache könnten hierbei entweder Kreuzreaktionen mit bakteriellem HSP oder vermehrte HSP-Expression der chronisch entzündeten bzw. geschädigten Gewebe mit nachfolgender Autoimmunisierung sein.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Analytik.** ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** oder ▶ **Western Blot**

**Referenzbereich.** Autoantikörper gegen Hitzeschockproteine kommen auch bei Gesunden vor. Daher müssen laborspezifische Grenzwerte festgelegt werden.

**Bewertung.** Es gibt derzeit keine gesicherte Indikation für die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Hitzeschockproteine.

**Literatur.** Xu Q, Kiechl S, Mayr M et al (1999) Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study. *Circulation* 100:1169–1174

### Autoantikörper gegen humanes Lysosomen-assoziiertes Membranprotein 2

▶ Autoantikörper gegen LAMP-2

### Autoantikörper gegen 17-Hydroxylase

▶ Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen

### Autoantikörper gegen 21-Hydroxylase

▶ Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen

### Autoantikörper gegen Hypothalamuszellen

▶ Autoantikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen

### Autoantikörper gegen Hu

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-Hu-Autoantikörper; ANNA-1; Autoantikörper gegen Zellkerne neuronaler Zellen Typ 1

**Englischer Begriff.** anti-Hu autoantibodies; anti-neuronal nuclear antibodies 1 (ANNA 1)

**Definition.** Autoantikörper gegen Hu-Proteine neuronaler Zellkerne bei paraneoplastischer Enzephalitis. Bezeichnung abgeleitet vom Indexpatienten mit dem Namen Hull; Hu-Antikörper.

**Funktion und Pathophysiologie.** Hu-Proteine werden sowohl in peripheren und zentralen Neuronen exprimiert, als auch, bei Antikörper-positiven Patienten, in Tumorgewebe.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma oder Liquor

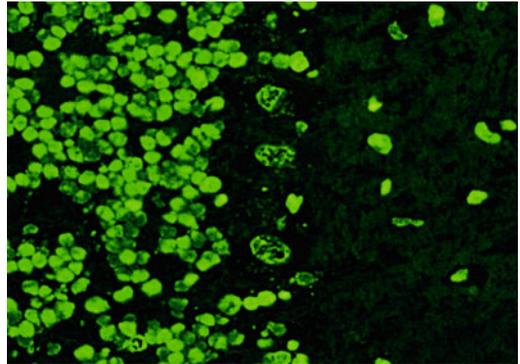
**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Zum Nachweis von ▶ Autoantikörpern gegen neuronale Zellkerne (ANNA 1–3; Autoantikörper gegen Hu, ▶ Autoantikörper gegen Ri und Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3) eignet sich der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ Immunfluoreszenz, indirekte) mit Gefrierschnitten von Primatenkleinhirn (▶ Abb. 1). Die Autoantikörper gegen Hu haben oft hohe Antikörpertiter, zuweilen bis 1:100.000. Zur Abgrenzung der Autoantikörper gegen Hu von Autoantikörpern gegen Ri werden zusätzlich Gefrierschnitte von Primatendarm eingesetzt (▶ Abb. 2); Anti-Hu reagieren mit den Zellkernen des Plexus myentericus, Anti-Ri dagegen nicht. Bei einem positiven Anti-Hu-Resultat im IIFT kann zur Absicherung des Befunds ein ▶ Western Blot mit Kleinhirn-Antigenen oder ein Linienblot mit aufgereinigten definierten, ggf. rekombinanten Antigenen eingesetzt werden.

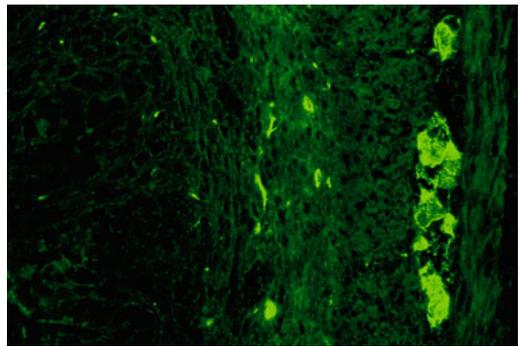
**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Hu-Antikörper können den ersten Hinweis auf einen zugrundeliegenden Tumor geben (Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene).



Autoantikörper gegen Hu. Abb. 1. Substrat Primatenkleinhirn



Autoantikörper gegen Hu. Abb. 2. Substrat Primatendarm

Antikörper gegen Hu sollten bei allen Patienten mit ungeklärten Neuropathien untersucht werden, insbesondere bei sensiblen Neuropathien und bei Enzephalitiden mit Schwerpunkt in Hirnstamm, Kleinhirn und limbischem System (wegen der Differenzialdiagnostik s. a.: Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene). Die häufigsten mit Hu-Antikörpern assoziierten Tumore sind: Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC), Neuroblastom, Prostatakarzinom.

**Literatur.** Voltz R (2002) Paraneoplastische neurologische Autoimmunerkrankungen. *Nervenarzt* 73: 909–929

### Autoantikörper gegen IA2

▶ Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2

### Autoantikörper gegen IgA

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-IgA

**Englischer Begriff.** autoantibodies against IgA; anti-IgA antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen IgA richten sich gegen Immunglobuline der Klasse IgA, sie können prinzipiell allen Immunglobulin-klassen angehören, auch der Klasse IgA selbst. Es handelt sich allerdings in den meisten Fällen nicht um Autoantikörper im eigentlichen Sinne, sondern um ▶ Alloantikörper, da zumindest bei absolutem IgA-Mangel dieses Immunglobulin nicht zum Autoantigenrepertoire gehört.

**Funktion und Pathophysiologie.** Wirkliche Autoantikörper gegen IgA kommen sehr selten vor, sie wirken sich in gleicher Weise aus wie durch Immunisierung IgA-defizienter Personen induzierte Antikörper gegen IgA, wie sie häufig bei Personen mit absolutem oder relativem selektivem IgA-Mangel nach parenteraler Verabreichung von

Blut oder Blutbestandteilen gefunden werden. Die Reaktion gegen das IgA erneut verabreichten Spenderbluts kann bei diesen Personen schwere nichthämolytische Transfusionsreaktionen auslösen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Die meisten Anti-IgA-Autoantikörper gehören der Immunglobulinklasse IgG an. Der Nachweis geschieht in der Regel durch passive Hämagglutination (► [Hämagglutinationshemmtest](#)). Empfindliche ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assays](#) sind in der Lage, entsprechende Autoantikörper auch in geringer Konzentration bei Normalpersonen ohne Immunglobulindefizienz nachzuweisen. Dabei wird zur Beschichtung der Festphase aus mehreren Myelomsenen gewonnenes und hochgereinigtes IgA über Streptokokken-Protein B an die Oberfläche gebunden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Abklärung einer Transfusionsreaktion, Vorbereitung einer Transfusion.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen IgA werden bei 20 % der Patienten mit relativem IgA-Mangel (Werte unter 5 mg/dL) gefunden, liegt gleichzeitig ein systemischer Lupus erythematoses vor, beträgt die Prävalenz nahezu 100 %.

Bei Kaukasern wird für den selektiven IgA-Mangel eine Prävalenz von 1:500–1:100 angegeben. Die oft damit assoziierten Autoantikörper gegen IgA haben für die betroffenen Personen normalerweise keine negativen Folgen, abgesehen von der Möglichkeit schwerer Transfusionsreaktionen.

Ist eine Transfusion bei Patienten mit Anti-IgA-Antikörpern erforderlich, müssen in jedem Fall gewaschene Erythrozyten-Konzentrate verabreicht werden.

**Literatur.** Cunningham-Rundles C (1996) IgA Autoantibodies. In: Peter JB, Shoenfeld Y (eds) Autoantibodies. Elsevier, Amsterdam, pp 417–422

Strober W, Wochner RD, Barlow MH et al (1968) Immunoglobulin metabolism in ataxia telangiectasia. J Clin Invest 47:1905–1915

## Autoantikörper gegen IgE-Rezeptoren

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Fc-Epsilon-Rezeptor-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to Fcε-receptor

**Definition.** IgE-Rezeptoren werden auf der Oberfläche der basophilen Granulozyten und der Mastzellen exprimiert

**Funktion und Pathophysiologie.** Reagieren die Autoantikörper gegen den IgE-Rezeptor mit ihren Zielantigenen, werden diese miteinander vernetzt, die physiologische, durch spezifisches IgE ausgelöste Reaktion imitierend, und es kommt zur Ausschüttung von Histamin.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen IgE-Rezeptoren bestehen vorwiegend aus IgG.

Durch einen funktionellen Test auf der Basis der Freisetzung von Histamin (► [Basophilen-Degranulation](#)) lassen sich diese Autoantikörper in der Regel zuverlässiger bestimmen als mit den üblichen ► [Immunoassays](#). Der Degranulationstest erreicht dabei eine Empfindlichkeit von etwa 3 mg/mL.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen Fcε-Rezeptoren sind mit der chronischen idiopathischen Urtikaria assoziiert, mit einer Prävalenz zwischen 10 und 40 %.

**Literatur.** Hide M, Francis DM, Grattan CE et al (1994) The pathogenesis of chronic urticaria: new evidence suggest an auto-immune basis and implications for treatment. Clin Exp Allergy 24:624–627

## Autoantikörper gegen Inselzellen

► Autoantikörper gegen Pankreasinseln

## Autoantikörper gegen Inselzell-spezifische Tyrosinphosphatase

► Autoantikörper gegen Pankreasinseln

## Autoantikörper gegen Insulin

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** Insulin-Autoantikörper; IAA

**Englischer Begriff.** insulin autoantibodies

**Definition.** Das Proteohormon ► [Insulin](#) wird in den Beta-Zellen der Pankreasinseln aus Proinsulin gebildet und bei physiologischem Bedarf an das Blut abgegeben. Es hat ein Molekulargewicht um 5,8 kDa und besteht aus zwei durch zwei Disulfidbrücken verknüpften Peptidketten. Insulin ist das wichtigste Hormon der Blutzuckerregulation. Es senkt die Blutglukosekonzentration und hat auch direkten oder indirekten Einfluss auf andere Stoffwechselreaktionen, beispielsweise den Fettstoffwechsel. Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels infolge Insulinmangels oder verminderter Insulinwirkung ergeben das Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ I und II. Eine von vielen Ursachen des Insulinmangels ist die gegen Pankreasinseln und deren Bestandteile gerichtete Autoimmunität. Liegen Autoantikörper gegen Insulin vor, ergibt sich ein erhöhter Insulinbedarf. Von diesen Antikörpern sind die seltenen Autoantikörper gegen Insulinrezeptoren zu unterscheiden, die sowohl mit einer Hyperglykämie, als auch mit einer Hypoglykämie assoziiert sein können.

**Funktion und Pathophysiologie.** Im Zuge der Autoimmunreaktion bilden sich bei einem Insulin-abhängigen Diabetes mellitus Autoantikörper gegen verschiedene Inselzell-Antigene, deren Bestimmung für die Diagnose des Typ-I-Diabetes und dessen Prädiktion bei Verwandten ersten Grades von Diabetikern eine große Bedeutung erlangt hat: ► [Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase \(GAD\)](#), Tyrosin-Phosphatase („insulinoma associated antigen“ IA2; ► [Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2](#)), ► [Autoantikörper gegen Zinktransporter ZnT8](#) und weitere zytoplasmatische Inselzellbestandteile und Insulin.

Obwohl das Immunsystem schon vor der Geburt mit dem Insulin als unentbehrlichem Proteohormon Kontakt hat, kommt es bei Zerstörung der Insulin-produzierenden Inselzellen sekundär auch zur Bildung von Autoantikörpern gegen Insulin, die wahrscheinlich durch die Insulinvorstufen, das Prä-Proinsulin und das Proinsulin, ausgelöst wird. Einer oder mehrere dieser Autoantikörper sind bei fast allen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ-I-Diabetes nachweisbar. Des Weiteren entwickeln manche Patienten im Laufe einer Therapie mit Insulin Antikörper gegen den Wirkstoff, weshalb man besonders vor der Ära des Humaninsulins bei einem gesteigerten Insulinbedarf häufig die Insulin-Spezies zu wechseln genötigt war (hier handelt es sich allerdings nicht um Autoantikörper).

Die Prävalenz der Autoantikörper gegen Insulin ist stark mit dem Lebensalter der Patienten korreliert. Bei Kindern mit einer Neumanifestation des Typ 1-Diabetes vor dem fünften Lebensjahr werden sie in der Hälfte der Fälle gefunden, während sie bei neu erkrankten Erwachsenen nur selten nachweisbar sind. Sie reagieren nicht nur mit

humanem Insulin, sondern zeigen auch eine Kreuzreaktivität mit Insulin anderer Spezies.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Insulin lassen sich durch ▶ **Radioimmunoassay** und ▶ **Enzyme-linked Immunosorbentassay** bestimmen, wobei sich die ELISA-Methoden bisher nicht bewährt haben. Die mittels Radioimmuntest (Flüssigphasen-<sup>125</sup>I-Insulin-Bindungsassay) bestimmten IAA haben eine höhere Diabetesrelevanz als die im ELISA gemessenen: Beim Flüssigphasen-Radioimmuntest sind alle Epitope des Insulinmoleküls für die IAA zugänglich, außerdem wird das Insulin in geringerer Konzentration als im ELISA eingesetzt. Beim ELISA ist das Insulin an die Festphase gebunden, wodurch einige Epitope verdeckt sein können.

Autoantikörper gegen Insulinrezeptoren untersucht man mit einem Radioimmuntest.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Kinder im Alter von weniger als 5 Jahren mit Diabetes mellitus weisen Autoantikörper gegen Insulin in über 90 % aller untersuchten Fälle auf, während die Prävalenz bei Diabetikern von > 12 Jahren nur noch bei etwa 40 % liegt, bei Erwachsenen noch niedriger. Eine hohe Konzentration der Antikörper ist mit einem höheren Erkrankungsrisiko assoziiert. Um ein mögliches Diabetesrisiko im individuellen Fall gut abschätzen zu können, sollte eine Kombination aller Diabetes-mellitus-relevanten Autoantikörper getestet werden. Sind einer oder mehrere Parameter positiv, kann man versuchen, den drohenden Ausbruch eines Diabetes mellitus durch geeignete Maßnahmen zu verhindern: Immunsuppression oder Diabetikerdiät über mehrere Jahre (unbeschäftigte Pankreasinseln exponieren weniger Autoantigene).

Von den Autoantikörpern gegen Insulin sind die seltenen, aber wichtigen Autoantikörper gegen Insulinrezeptoren abzugrenzen. Sie können sowohl mit einer Hyperglykämie einhergehen (Typ-B-Insulinresistenz), als auch mit Zuständen der Hypoglykämie (hier wirken die Antikörper möglicherweise agonistisch; bei solchen Patienten findet man häufig neben einem Diabetes mellitus: systemischer Lupus erythematoses (SLE), Fettleibigkeit, Überfunktion der Ovarien oder Acanthosis nigricans). Beide Störungen können längerfristig durch eine Behandlung mit Kortison kuriert werden. Insbesondere bei SLE und rekurrender idiopathischer Hyperglykämie, aber ebenso bei Diabetikern mit sehr hohem Insulinbedarf sollte man daran denken, auch Autoantikörper gegen Insulinrezeptoren zu untersuchen: s. a. ▶ **Autoantikörper gegen Pankreasinseln.**

**Literatur.** Taylor SI, Barbetti F, Accili D, Roth J, Gorden P (1989) Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia. Autoantibodies directed against insulin and its receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18(1):123–143

Pozzilli P, Manfrini S, Monetini L (2001) Biochemical markers of type 1 diabetes: clinical use. *Scand J Clin Lab Invest* 235:38–44

Kiechle FL, Moore KH (2001) Insulin action and the clinical laboratory. *J Clin Ligand Assay* 24:217–228

Page KA, Dejardin S, Kahn CR, Kulkarni RN, Herold KC, Inzucchi SE (2007) A patient with type B insulin resistance syndrome, responsive to immune therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:835–840

## Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** Insulinoma-assoziiertes Antigen 2; IA2-Antikörper; IA2A; Tyrosinphosphatase-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** IA2 (ICA512) autoantibodies

**Definition.** Insulinoma-assoziiertes Antigen 2 ist eine enzymatisch inaktive Protein-Tyrosin-Phosphatase, die in den β-Zellen der Lan-

gerhans-Inseln und neuroendokrinen Geweben exprimiert wird und an der Regulation der Insulinsekretion beteiligt ist. Der Nachweis der Autoantikörper gegen IA2 dient der Diagnostik des Insulin-abhängigen Diabetes mellitus (IDDM).

**Funktion und Pathophysiologie.** Im Zuge der Autoimmunreaktion kommt es bei IDDM sehr früh zur Bildung von Autoantikörpern gegen verschiedene Inselzell-Antigene, deren Bestimmung für die Diagnose des Typ-I-Diabetes und dessen Prädiktion bei Verwandten ersten Grads von Diabetikern Bedeutung erlangt hat: ▶ **Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD)**, Tyrosin-Phosphatase („insulinoma associated antigen“, IA2), ▶ **Autoantikörper gegen Zinktransporter ZnT8**, weitere zytoplasmatische Inselzellbestandteile und Insulin. Einer oder mehrere dieser Autoantikörper gegen GAD, IA2, ZnT8, zytoplasmatische Inselzellantigene (ICA) und Insulin sind bei fast allen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ-I-Diabetes nachweisbar.

Autoantikörper gegen IA2 sind gegen Epitope der zytoplasmatischen C-terminalen Domäne des IA2 gerichtet. Das Inselzell-Antigen ICA512 sowie das nach tryptischer Behandlung von Immunpräzipitaten erhaltene 40-kDa-Inselzell-Antigen sind Fragmente von IA2. Die mit IA2 verwandten Inselzell-Antigene IA2β (Maus) oder Phogrin (Ratte, Mensch), deren intrazytoplasmatische Domänen zu 74 % mit IA2 identisch sind, besitzen sowohl mit IA2 kreuzreagierende (▶ **Kreuzreaktivität**) als auch eigenständige Epitope. Das Auftreten der Autoantikörper gegen IA2 ist mit einer relativ schnellen Manifestation der Insulinpflichtigkeit assoziiert.

**Analytik.** Autoantikörper gegen IA2 lassen sich durch ▶ **Radioimmunoassay** und ▶ **Enzyme-linked Immunosorbentassay** bestimmen. Ein speziell konfigurierter ELISA, bei dem die IA2-Antikörper zwischen Festphase-immobilisiertem und markiertem IA2 der flüssigen Phase umfassen werden, zeigt eine zu den gegenwärtig verwendeten radioaktiven Methoden vergleichbare Sensitivität und Spezifität. Der ELISA ist gut reproduzierbar, einfach durchzuführen und somit geeignet zur Untersuchung großer und kleiner Probenserien in der Routineanalytik.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen IA2 werden bei 50–80 % der neu diagnostizierten Typ-I-Diabetiker gefunden. Bei Nichtdiabetikern haben sie einen hohen prädiktiven Wert bezüglich des individuellen Risikos, an einem Typ-I-Diabetes zu erkranken: Meistens sind die Antikörper schon vor der Manifestation der Erkrankung positiv und gelten als Marker der sogenannten prädiabetischen Phase. Um ein mögliches Diabetesrisiko im individuellen Fall gut abschätzen zu können, sollte eine Kombination aller Diabetes-mellitus-relevanten Autoantikörper (gegen GAD, IA2, ZnT8, Insulin und Pankreasinseln) getestet werden. Ist einer der Parameter positiv, kann man versuchen, den Ausbruch eines Diabetes mellitus durch geeignete Maßnahmen zu verhindern: Immunsuppression oder Diabetikerdiät über mehrere Jahre (unbeschäftigte Pankreasinseln exponieren weniger Autoantigene); s. a. ▶ **Autoantikörper gegen Pankreasinseln.**

**Literatur.** Lan MS, Wasserfall C, MacLaren NK, Notkin AL (1996) IA-2, a transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family, is a major autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci* 93:6367–6370

Pozzilli P, Manfrini S, Monetini L (2001) Biochemical markers of type 1 diabetes: clinical use. *Scand J Clin Lab Invest* 235:38–44

## Autoantikörper gegen Insulinrezeptoren

▶ **Autoantikörper gegen Insulin**

## Autoantikörper gegen Interferon

▶ **Autoantikörper gegen Interferon β**

## Autoantikörper gegen Interzellulärsubstanz

► Autoantikörper gegen Desmosomen

## Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Becherzell-Antikörper; BAK

**Englischer Begriff.** intestinal goblet cell antibodies; gab

**Definition.** Autoantikörper gegen die intestinalen Becherzellen. Die Becherzellen von Duodenum bis Rektum zeigen gleiche Reaktivität, es besteht keine Antigengemeinschaft mit den übrigen Becherzellen des Organismus, etwa der Magenschleimhaut.

**Funktion und Pathophysiologie.** Das exklusive Vorkommen der Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen bei Colitis ulcerosa (CU) ist möglicherweise Ausdruck einer pathogenetisch maßgeblichen Autoimmunität. Im Vergleich dazu findet man bei der zweiten chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, dem Morbus Crohn, ebenfalls krankheitsspezifische Autoantikörper: Diese sind gegen ein Sekretionsprodukt des Pankreas gerichtet (► [Autoantikörper gegen Pankreassekret](#)) und haben wahrscheinlich ebenfalls eine hohe Relevanz bei der Krankheitsentstehung.

Die Verteilung der Becherzellen spiegelt makroskopisch wie mikroskopisch die Krankheitslokalisation wider: Im Duodenum gibt es nur wenige Becherzellen, zum Rektum hin nehmen sie an Zahl kontinuierlich zu. Entsprechend ist das Duodenum bei Colitis ulcerosa niemals befallen, die Krankheit beginnt im Rektum und dehnt sich mit zunehmender Krankheitsaktivität nach oben aus. Und in den Krypten des Colon findet man eine hohe Becherzell-dichte, wie auch bei der Untersuchung der Biopsien eine Kryptitis immer als Zeichen der Colitis ulcerosa gesehen wird, bei Morbus Crohn ist eine Kryptitis eher eine Ausnahme.

Das für die Colitis ulcerosa maßgebliche Zielantigen ist noch nicht genau identifiziert.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

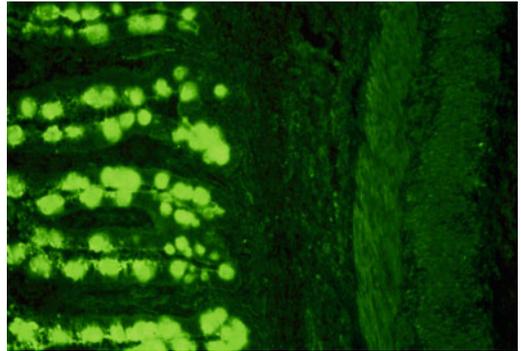
**Analytik.** Alle vier bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen relevanten Antikörper werden im Allgemeinen durch indirekte Immunfluoreszenz untersucht: Antikörper gegen intestinale Becherzellen, ► [Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma](#) (pANCA), Autoantikörper gegen exokrines Pankreas und ► [Antikörper gegen \*Saccharomyces cerevisiae\*](#). Als Substrat für die Diagnostik der Becherzell-Antikörper wurde bisher Primatendarm verwendet (► [Abb. 1](#)) (optimal wäre human-fetales Darmgewebe: Einerseits stammt es von der richtigen Spezies, andererseits ist es noch nicht mit Bakterien oder exogenen Antigenen kontaminiert). Entgegen den Empfehlungen mancher Autoren ist Nagetiergewebe absolut ungeeignet. Heute steht für die Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) auch eine Colonzell-Linie (HT29-18N2) zur Verfügung, die gleichzeitig eine gute Antigenquelle für die Entwicklung von ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)-Systemen und zur Antigen-Charakterisierung darstellt (► [Abb. 2](#)).

Die Ausgangsverdünnung ist für Becherzell-Antikörper 1:10. Bei einem positiven Ergebnis erhält man eine unscharf begrenzte, wolkige Fluoreszenz über den Becherzellen. Die Prävalenz positiver Ergebnisse bei CU beträgt leider nur 28 % (M. Crohn 0 %, Gesunde 0 %), die Immunglobulinklassen verteilen sich wie folgt: IgA 8 %, IgG 23 % und IgM 69 %.

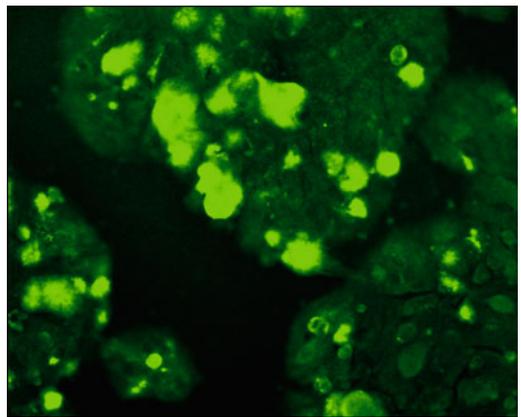
Die Prävalenz der Becherzell-Antikörper bei Colitis ulcerosa überwiegt bei männlichen Patienten (m:w = 3,3:1), nicht dagegen die Prävalenz der pANCA (m:w = 0,9:1).

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ



Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen. Abb. 1. Substrat Primatendarm



Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen. Abb. 2. Substrat HT29-18N2-Zellen

**Indikation.** Becherzell-Antikörper wie auch pANCA, Antikörper gegen exokrines Pankreas und Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* könnten die Differenzialdiagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) maßgeblich bereichern: Vielen Patienten bliebe eine unangenehme Tortur erspart, wenn die Kliniker von der so aussagekräftigen Serologie mehr Gebrauch machten. Die Autoantikörper-Diagnostik scheint angesichts ihrer gerade in der Gastroenterologie (bei positiven Befunden) erreichten Treffsicherheit zu sehr im Wettbewerb mit der Endoskopie zu stehen.

**Interpretation.** Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen sind pathognomonisch für Colitis ulcerosa. Sie besitzen eine diagnostische Sensitivität von 28 % und eine diagnostische Spezifität von 100 % für diese Erkrankung. Durch eine zusätzliche Untersuchung der antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper vom perinukleären Typ (pANCA) können 83 % der Patienten mit Colitis ulcerosa erfasst werden.

**Diagnostische Wertigkeit.** Bei Colitis ulcerosa wie auch (seltener) bei Morbus Crohn können zusätzlich Antikörper gegen Granulozyten vorkommen (pANCA, ► [Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma](#)). Sie werden durch indirekte Immunfluoreszenz mit Ausstrichen humaner Ethanol-fixierter Granulozyten nachgewiesen, zeigen eine glatte, zum Teil auch feingranuläre, perinukleäre Fluoreszenz des Zytoplasma (pANCA) und reagieren nicht mit Formalin-fixierten Granulozyten. Die gleichen pANCA findet man auch bei der mit Colitis ulcerosa oft assoziierten primär-sklerosierenden Cholangitis, das Zielantigen ist noch nicht genau definiert, es ist weder Myeloperoxidase und Proteinase 3, noch Laktoterrin, Lysozym, Elastase und Kathepsin G. Die Prävalenz dieser pANCA für CU liegt bei 67 %

(M. Crohn 7 %, Gesunde 0–1 %), Verteilung der Immunglobulinklassen: IgA 3 %, IgG 39 %, IgA plus IgG 58 %.

**Literatur.** Broberger O, Perlman P (1959) Autoantibodies in human ulcerative colitis. *J Exp Med* 110:657–674  
 Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Stöcker K, Jantschek G (1984) Autoantikörper gegen exokrines Pankreas und gegen intestinale Becherzellen in der Diagnostik des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. *Dtsch Med Wschr* 109:1963–1969  
 Stöcker W, Otte M, Scriba PC (1984) Zur Immunpathogenese des Morbus Crohn. *Dtsch Med Wschr* 109:1984–1986  
 Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, Parrat D (1988) Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. *BMJ* 297:1105–1106  
 Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S (1990) A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 86:202–210  
 Conrad K, Bachmann M, Stöcker W (2006) Anti-intestinal goblet cell antibodies. In: Shoefeld Y, Gershwin ME, Meroni PL (eds) *Autoantibodies*. 2nd ed. Elsevier, Amsterdam, pp 417–422

## Autoantikörper gegen Intrinsic-Faktor

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-IF-Antikörper; Anti-IFA, Intrinsic-Faktor-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies to intrinsic factor

**Definition.** Der Intrinsic-Faktor ist ein Sekretionsprodukt der Parietalzellen des Magens und für die Resorption des Vitamins B12 im Ileum erforderlich. Autoantikörper gegen den Intrinsic-Faktor sind mit der perniziösen Anämie assoziiert.

**Funktion und Pathophysiologie.** Der Intrinsic-Faktor ist ein Glykoprotein mit einer Molmasse von 70 kDa. Er dient als Transport- und Schutzprotein: Oral aufgenommenes Vitamin B12 verbindet sich in Magen und Duodenum mit dem Intrinsic-Faktor zu einem Komplex und wird dadurch vor Abbau oder Verbrauch durch die Darmflora geschützt, bis der Komplex im distalen Ileum resorbiert wird. Bei Autoantikörpern gegen den Intrinsic-Faktor werden 2 Typen unterschieden:

- Antikörper vom Typ 1 reagieren mit der Vitamin-B12-Bindungsstelle, sie blockieren also die Komplexbildung.
- Antikörper vom Typ 2 binden dagegen außerhalb der Vitamin-B12-Bindungsstelle.

Autoantikörper gegen den Intrinsic-Faktor (IFA) sind (wie auch ▶ **Autoantikörper gegen Parietalzellen**) mit der perniziösen Anämie (PA) assoziiert, aber nicht bei jedem PA-Patienten im Serum nachweisbar. IFA vom Typ 1 treten bei 70 % der PA-Patienten im Serum auf, IFA vom Typ 2 nur bei 35 %, und nur dann, wenn auch IFA vom Typ 1 vorliegen.

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

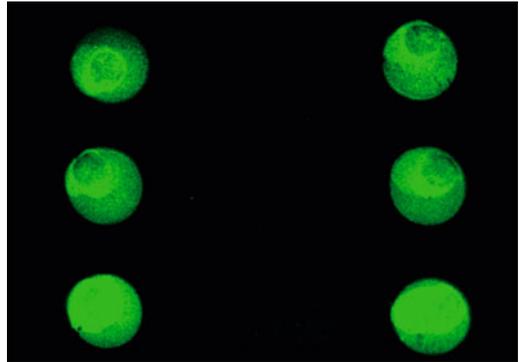
**Analytik.** Autoantikörper gegen Intrinsic-Faktor werden üblicherweise mit ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** oder ▶ **Radioimmunoassay** bestimmt, sie können aber auch durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) an mit Intrinsic-Faktor-beschichteten Oberflächen untersucht werden (▶ **Abb. 1**).

Die Ausgangsverdünnung der Seren beträgt in der Fluoreszenz 1:10.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Bei einigen Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis (Fundustyp) ohne klinische Hinweise auf eine gleichzeitig vorliegende perniziöse Anämie können bereits Autoantikörper gegen Intrinsic-Faktor vorliegen. Diese Patienten entwickeln mit großer Wahrscheinlichkeit später doch eine perniziöse Anämie.



**Autoantikörper gegen Intrinsic-Faktor.** Abb. 1. Substrat Intrinsic-Faktor-Antigen.

Vor der Ära der parenteralen Therapie mit Vitamin B12 (Cyanocobalamin) wurden Patienten mit perniziöser Anämie Präparate der Magenschleimhaut des Schweins verabreicht. In diesen Fällen bildeten sich oft heterologe Antikörper der Klasse IgA gegen Intrinsic-Faktor; in gleichem Maße wurden die Patienten refraktär gegen die Therapie.

**Literatur.** Mardh S, Ma JY, Song YH et al (1991) Occurrence of autoantibodies against intrinsic factor, H-K-ATPase, and pepsinogen in atrophic gastritis and rheumatoid arthritis. *Scand J Gastroenterol* 26:1089–1096

## Autoantikörper gegen Jo-1

▶ **Autoantikörper gegen Aminoacyl-tRNA-Synthetase**

## Autoantikörper gegen Kaliumkanäle

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Kaliumkanal-Komplex-Autoantikörper; Anti-VGKC-Komplex-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to voltage gated potassium channels (VGKC); VGKC-complex antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen spannungsabhängige Kaliumkanäle (VGKC) wurden zuerst durch ihre Reaktivität in einem Radioimmunistest definiert. Von ihnen richten sich 3 % gegen die  $K_v1.1$ ,  $K_v1.2$ - und  $K_v1.6$ -Untereinheiten der Kaliumkanäle, 80 % gegen die VGKC-assoziierten Proteine LGI1 („leucine-rich glioma-inactivated protein 1“), CASPR2 („contactin-associated protein 2“) und (seltener) TAG1 („transient axonal glycoprotein 1/contactin 2“). Etwa 20 % der RIA-positiven Autoantikörper binden sich an Epitope noch nicht identifizierter Antigene bzw. werden von den bislang verfügbaren monospezifischen Testsystemen nicht erfasst.

**Funktion und Pathophysiologie.** Spannungsabhängige Kaliumkanäle sind unter anderem für die Repolarisation der neuronalen Zellmembran nach Aktionspotenzialen verantwortlich. LGI1 liegt in synaptischen VGKC-Komplexen vor, reguliert die VGKC-Inaktivierung und ist bei der Glutamatrezeptor-vermittelten Signaltransduktion (Typ AMPA) involviert. CASPR2 gehört zur Neurexin-Superfamilie und vermittelt ebenfalls Interaktionen zwischen den Nervenzellen. Autoantikörper gegen LGI1 beeinträchtigen dessen Funktion und verursachen dadurch eine gesteigerte Erregbarkeit. Entsprechend der hohen Dichte des Antigens im Hippocampus resultiert die Autoimmunität in der Symptomatik einer limbischen Enzephalitis. CASPR2-Autoantikörper scheinen eine Abnahme der VGKC-Dichte auf den Axonen peripherer Nerven zu bewirken, mit der Folge einer für die erworbene Neuromyotomie charakteristischen neuromuskulären Hyperexzitabilität.

Autoantikörper gegen Komponenten der VGKC-Komplexe entstehen möglicherweise infolge einer irregulären ektopten Expression der Antigene in neoplastischem Gewebe. Für eine Beteiligung der Autoim-

munreaktionen an der Pathogenese der assoziierten neurologischen Symptomatik spricht, dass eine immunsuppressive Intervention in den meisten Fällen eine klinische Besserung zur Folge hat.

**Analytik.** Für den ▶ **Radioimmunoassay** werden VGKC aus Hirn-Homogenat isoliert und mit dem Schlangengift  $^{125}\text{I}$ - $\alpha$ -Dendrotoxin markiert. Nach Inkubation mit Patientenserum (▶ **Immunpräzipitation**) werden die Komplexe abzentrifugiert und gewaschen. Die im Niederschlag messbare Radioaktivität ist proportional zur Konzentration der Anti-VGKC-Autoantikörper.

Anti-LGI1- und Anti-CASPR2-Antikörper stellen sich im indirekten Immunfluoreszenztest (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gefrierschnitten des Hippocampus und des Cerebellum als glatte bis feingranuläre Fluoreszenz vorwiegend des Stratum moleculare dar. Der monospezifische Nachweis erfolgt mittels transfizierter HEK-293-Zellen, die LGI1, CASPR2 oder TAG1 rekombinant exprimieren.

Es empfiehlt sich, zusätzlich die wichtigsten anderen ▶ **Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene** parallel zu untersuchen, was in vielen Fällen eine schnelle und sichere (ggf. unvermutete) lebenswichtige Diagnose zur Folge hat.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen LGI1 sind zu  $\geq 90\%$  mit einer speziellen Form autoimmune limbischer Enzephalitis assoziiert. Anti-CASPR2-Autoantikörper finden sich überwiegend (53 %) bei Patienten mit Neuroomyotonie oder Morvan-Syndrom und bei Enzephalitis, treten aber auch im Zusammenhang mit limbischer Enzephalitis (37 %) oder isolierter Epilepsie (10 %) auf. Sie gehören zur Gruppe der fakultativ paraneoplastischen Antikörper: In 10–30 % der Fälle liegt den neurologischen Syndromen eine paraneoplastische Ätiologie zu Grunde, d. h. ein positiver Antikörperbefund kann ein Hinweis für das Vorliegen eines Tumors (Thymom u. a.) sein. Durch wirklich schnelles Handeln kann man kognitive Defizite vermeiden und die Rezidivrate reduzieren. Es gilt, einer späteren Sklerose der betroffenen Hirnareale (Hippocampus) entgegenzuwirken und bedarf einer frühen und aggressiven Therapie. Akut: Methylprednisolon plus Immunglobulin-Konzentrate, dann ggf. Azathioprin und orale Steroide oder Rituximab.

**Literatur.** Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, Cowell JK, Dalmau J (2010) Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 9:776–785  
 Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, Peles E, Buckley C, Lang B, Vincent A (2010) Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 133:2734–2748  
 Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, Wilson C, Jacobs D, Lai M, Walker RW, Graus F, Bataller L, Illa I, Marx S, Strauss KA, Peles E, Scherer SS, Dalmau J (2011) Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 69:303–311  
 Wandinger KP, Klingbeil C, Gneiss C, Waters P, Dalmau J, Saschenbrecker S, Borowski K, Deisenhammer F, Vincent A, Probst C, Stöcker W (2011) Neue serologische Marker zur Differentialdiagnose der Autoimmun-Enzephalitis. *J Lab Med* 35:329–342

## Autoantikörper gegen Kathepsin G

▶ Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma

## Autoantikörper gegen Kollagen

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Kollagen-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to collagen

**Definition.** Autoantikörper gegen Kollagen umfassen eine Gruppe von Antikörpern, die gegen verschiedene Kollagentypen gerichtet sein können. Diese sind mit unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen assoziiert.

**Funktion und Pathophysiologie.** Kollagene sind eine heterogene Proteinklasse, zu der (bis heute) 25 verschiedene Kollagentypen gezählt werden. Ihre Funktion besteht vornehmlich in der Strukturbildung der extrazellulären Matrix.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen citrulliniertes Kollagen II werden im ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** untersucht, teilweise unter Verwendung rekombinanter Antigene. Antikörper gegen glomeruläre Basalmembran, Kollagen VII und gegen Kollagen XVII bestimmt man durch ELISA, ▶ **Immunblot** und indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**). Autoantikörper gegen Kollagen VII zeigen mit Gefrierschnitten humaner Spalthaut („IM NaCl-split human skin“) eine Reaktion der Basalmembran am Blasenboden, bei Autoantikörpern gegen Kollagen XVII reagiert die Basalmembran im Bereich des Blasendachs.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Mehrere Kollagentypen standen im Verdacht, Zielantigene verschiedener Autoimmunerkrankungen zu sein. Gesichert ist das heute nur für folgende Strukturen:

- Kollagen II: Gehört zu den fibrillären Kollagenen. Autoantikörper gegen das intakte native Kollagen II finden sich in geringer ▶ **Prävalenz** bei rheumatoider Arthritis (10–20 %). Die Nachweisrate steigt auf 70 %, wenn man die Arginin-Bausteine des für die Analytik verwendeten Kollagens II durch Citrullin ersetzt (in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis geht diese Umsetzung in entzündetem Gewebe unter Mitwirkung des Enzyms Peptidyl-Arginin-Deiminase vorstatten). Die Citrullinierung findet an den carboxyterminalen Telopeptiden statt. Entsprechende Tests haben sich bisher gegenüber der Bestimmung der ▶ **Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide** nicht durchgesetzt (s. dort).
- Kollagen IV bei Goodpasture-Syndrom. Zielstruktur ist die globuläre NC1-Domäne des Kollagens IV, sie wird üblicherweise als GBM(glomeruläre Basalmembran)-Antigen bezeichnet. ▶ **Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran** beweisen das Goodpasture-Syndrom.
- Kollagen VII bei Epidermolysis bullosa acquisita (EBA). Es ist Hauptbestandteil der Ankerfibrillen, durch die im Bereich der Basalmembran die Epidermis mit der Dermis verbunden wird. Die Autoantikörper haben einen unmittelbaren Einfluss auf die Pathogenese: Nach Bindung an die Zielstrukturen aktivieren sie den alternativen Komplementweg und rufen die Bildung von Blasen hervor. Die Bestimmung dieser Antikörper dient der Abgrenzung der EBA von der genetisch bedingten dystrophischen Epidermolysis Bullosa, die durch ein abnormes oder fehlendes Kollagen VII verursacht wird.
- Kollagen XVII = BP180, eines der Zielantigene bei bullösem Pemphigoid (▶ **Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen**) und Pemphigoid gestationis (▶ **Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran**).

**Diagnostische Wertigkeit.** Es ist nicht mehr zeitgemäß, im Labor die Bestimmung der „Antikörper gegen Kollagen“ global anzufordern, insbesondere da die Indikation unterschiedliche Bereiche der Medizin betreffen kann: Rheumatologie, Nephrologie und Dermatologie.

## Autoantikörper gegen K5

▶ Autoantikörper gegen Aminoacyl-tRNS-Synthetase

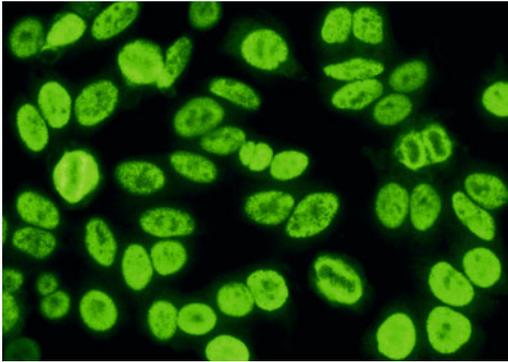
## Autoantikörper gegen Ku

W. STÖCKER

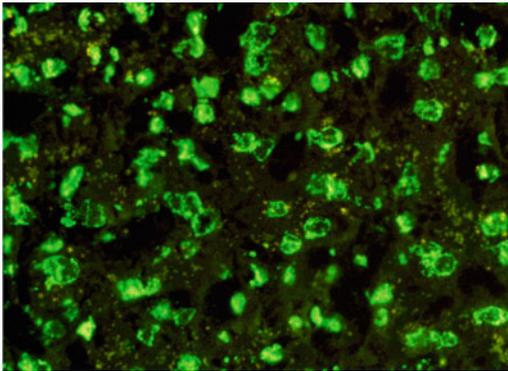
**Synonym(e).** Ku-Antikörper; Anti-Ku (p70/p86)-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies against Ku; anti-Ku; anti-Ku (p70/p80); anti-Ku (p70/p86)

**Funktion und Pathophysiologie.** Antikörper gegen Ku sind gegen ein DNA-bindendes, nukleäres Heterodimer gerichtet, das an der Reparatur von dsDNA-Brüchen, der Verhinderung der Rekombination von Telomerenden sowie deren Längenregulation beteiligt ist (s. a. ► **Autoantikörper gegen Zellkerne**).



Autoantikörper gegen Ku. Abb. 1. Substrat HEp-2-Zellen



Autoantikörper gegen Ku. Abb. 2. Substrat Primatenleber

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Antikörper gegen Ku zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit HEp-2-Zellen eine feingranuläre Fluoreszenz der Zellkerne, die Nukleoli sind teilweise positiv (► **Abb. 1**). Es ist kaum ein Unterschied zu ► **Autoantikörpern gegen SS-A**, ► **Autoantikörpern gegen SS-B**, ► **Autoantikörpern gegen Sm** und ► **Autoantikörpern gegen U1-RNP** zu erkennen, dagegen zeigt die parallel, möglichst im selben Feld inkubierte Primatenleber eine typische schollig-fleckige Färbung der Zellkerne, die fast unverwechselbar Autoantikörper gegen Ku beweist (► **Abb. 2**). Die Ausgangsverdünnung des Serums beträgt 1:100. Wer sich nicht ganz sicher ist, kann bei einem positiven Resultat im IIFT zur genauen Identifizierung des Zielantigens einen geeigneten monosppezifischen ► **Immunblot** einsetzen.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen Ku treten mit folgenden Prävalenzen auf:

- Poly-/Dermatomyositis-Progressive-Systemsklerose-Überlappungssyndrom 25–50 % (häufig einhergehend mit primärem pulmonalem Hochdruck),
- verschiedene Myositisformen 5–10 %,
- systemischer Lupus erythematosus 10 %
- progressive Systemsklerose ≤ 5 %.

**Literatur.** Mimori T, Akizuki M, Yamagata H et al (1981) Characterization of a high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J Clin Invest* 68:611–620

Mierau R, Genth E (1995) Diagnostische Bedeutung Sklerodermie- und Myositis-assoziiierter Autoantikörper. *Z Rheumatol* 54:39–49  
Bertuch AA, Lundblad V (2003) The Ku heterodimer performs separable activities at double-strand breaks and chromosome termini. *Mol Cell Biol* 23:8202–8215

## Autoantikörper gegen La

► **Autoantikörper gegen SS-B**

## Autoantikörper gegen Laktoferrin

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen DNS-gebundenes Laktoferrin

**Englischer Begriff.** autoantibodies against lactoferrin

**Funktion und Pathophysiologie.** Laktoferrin (Laktotransferrin) ist ein Eisen-bindendes Protein, das aus einer Peptidkette mit zwei an Asparagin gebundenen Oligosacchariden besteht und zur Transferrin-Familie gehört. Es wird in neutrophilen Granulozyten sowie in Drüsenepithelzellen gebildet. Laktoferrin findet sich in Serum, Gallensaft, Sperma, Pankreassekret, Urin, Stuhl, Bronchialsekret und vor allem in der Muttermilch (~5,5 g/L). Jedes Laktoferrin-Molekül kann zwei Eisen-III-Ionen binden und dadurch insbesondere in der Schleimhaut das Wachstum von Bakterien und Pilzen, die zum Wachstum Eisen benötigen, hemmen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Das Zielantigen der Autoantikörper gegen Laktoferrin ist das in den zytoplasmatischen Granula der neutrophilen Granulozyten lokalisierte Laktoferrin. Nachweis durch indirekte Immunfluoreszenz. Spezielle durch hohe Salzkonzentrationen depletierte und selektiv mit Laktoferrin beaufschlagte Granulozyten-Substrate reagieren spezifisch mit den Seren von Patienten mit Colitis ulcerosa und mit primär-sklerosierender Cholangiitis.

Für die Bestimmung der Anti-Laktoferrin-Antikörper in der Diagnostik der Colitis ulcerosa und der primär-sklerosierenden Cholangiitis kommt es darauf an, dass das Laktoferrin in DNA-gebundener Form vorliegt. Das wurde in der Vergangenheit nicht beachtet, sodass die Bedeutung dieser Antikörper in der Gastroenterologie widersprüchlich beurteilt und unterschätzt wurde.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Indikation.** Der serologische Nachweis der Autoantikörper gegen DNA-gebundenes Laktoferrin kann zur Diagnose chronisch-entzündlicher Darm- und Lebererkrankungen beitragen. Mit Laktoferrin angereicherte Granulozyten reagierten bei Colitis ulcerosa in 72 % (Morbus Crohn 3 %, primär-sklerosierende Cholangiitis 42 %, gesunde Blutspender 0 %).

**Literatur.** Komorowski L, Teegen B, Probst C, Schlumberger W, Stöcker W (2009) ELISA for the detection of autoantibodies against DNA-bound lactoferrin in ulcerative colitis. In: Conrad K et al (eds) From Pathogenesis to Therapy of Autoimmune Diseases. Pabst Science Publishers: 474–475

## Autoantikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Lamin-B-Rezeptor-Antikörper

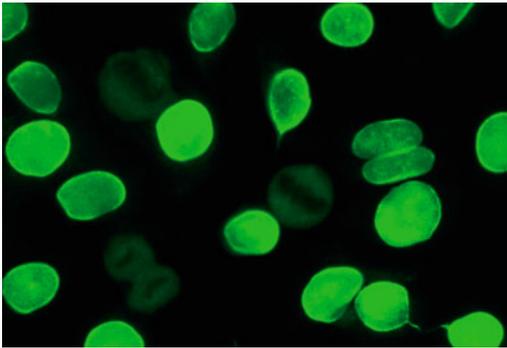
**Englischer Begriff.** autoantibodies against lamin B receptors

**Funktion und Pathophysiologie.** Lamin-B-Rezeptoren sind Proteine der inneren Kernmembran, von 58 kDa (Vogelerythrozyten) bis 61 kDa (Rattenleber). Die Autoantikörper richten sich gegen ein aus 60 Aminosäuren bestehendes Epitop; s. a. ▶ PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper.

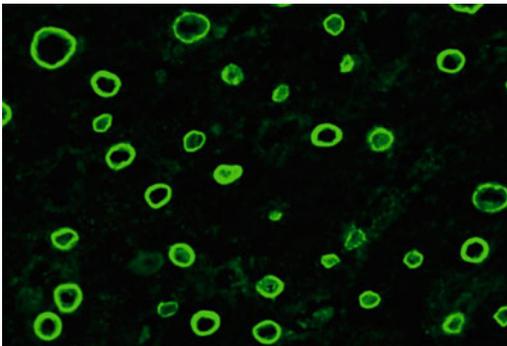
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Antikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ Immunfluoreszenz, indirekte) mit Hep-2-Zellen und Primatenleber eine lineare Fluoreszenz der Kernmembran (▶ Abb. 1, ▶ Abb. 2). Das gleiche Fluoreszenzbild ergibt sich allerdings auch mit ▶ Autoantikörpern gegen Glykoprotein 210, die bei 25 % der Patienten mit PBC vorkommen, und mit Antikörpern gegen Lamine (▶ Autoantikörper gegen Zellkerne), die häufig bei Anti-Cardiolipin-positivem systemischem Lupus erythematodes anzutreffen sind, deshalb sollten Befunde mit positiver Kernmem-



Autoantikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren. Abb. 1. Kernmembran-positiv. Substrat Hep-2-Zellen



Autoantikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren. Abb. 2. Kernmembran-positiv. Substrat Primatenleber

bran unbedingt durch monospezifische Testsysteme (▶ Immunblot) differenziert werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Antikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren scheinen hochspezifisch für PBC zu sein, haben aber eine Prävalenz von nur 1–3 %. Die diagnostische Relevanz ist daher eher gering.

**Literatur.** Courvalin JC, Worman HJ (1997) Nuclear envelope protein autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17:79–90

Nesher G, Margalit R, Ashkenazi YJ (2001) Anti-nuclear envelope antibodies: Clinical associations. *Semin Arthritis Rheum* 30:313–320

## Autoantikörper gegen Lamine

▶ Autoantikörper gegen Zellkerne

## Autoantikörper gegen Laminin 5

▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

## Autoantikörper gegen Laminin 332

▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

## Autoantikörper gegen Laminin-γ1

▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

## Autoantikörper gegen LAMP-2 (Granulozyten)

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-hLAMP-2-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies against the lysosomal-associated membrane protein 2

**Definition.** Die Autoantikörper richten sich gegen die extrazelluläre Domäne des humanen Lysosomen-assoziierten Membranproteins 2 der Granulozyten (LAMP-2)

**Funktion und Pathophysiologie.** Das Lysosomen-assoziierte Membranprotein LAMP-2 spielt eine Rolle bei Zelladhäsion, Antigenpräsentation und Autophagozytose. Es ist stark glykosyliert und wird auf der Zelloberfläche und in der Membran der Myeloperoxidase und Proteinase 3 enthaltenden Vesikel neutrophiler Granulozyten exprimiert, zusätzlich kommt LAMP-2 auch auf Endothelzellen vor und ist dadurch zirkulierenden Autoantikörpern direkt zugänglich. Deren pathogenetische Bedeutung wird durch experimentelle Befunde an Ratten unterstrichen: Die Tiere entwickeln nach Injektion dieser Antikörper eine pauci-immune fokal nekrotisierende Glomerulonephritis.

Die Antikörper erkennen ein Epitop des humanen LAMP-2 (P<sub>41–49</sub>), das zu dem bakteriellen Fimbrien-Protein FimH eine 100-%ige Homologie aufweist. Einigen Bakterienarten dienen Fimbrien als Haftorganellen, mit denen sie sich über Adhäsine der Membran einer Wirtszelle anlagern. Eine FimH-induzierte ▶ Autoimmunität könnte die Pathogenese der pauci-immunen fokal nekrotisierenden Glomerulonephritis erklären. So ist auch bekannt, dass eine Infektion mit Fimbrien-haltigen Bakterien häufig dem Beginn einer fokal nekrotisierenden Glomerulonephritis vorausgeht.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen humanes LAMP-2 zeigen in der indirekten Immunfluoreszenz (▶ Immunfluoreszenz, indirekte) mit

Ethanol-fixierten Granulozyten ein cANCA-Muster. Das ► **Antigen** wird auch von humanen Epithelzellen exprimiert, die Antikörper werden deshalb häufig rein zufällig bei der Bestimmung der ► **Autoantikörper gegen Zellkerne** im Immunfluoreszenztest beobachtet, die HEp-2-Zellen bieten eine typische fein- bis grobtropfige („lysosomal-e“) ► **Fluoreszenz** des Zytoplasmas.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Indikation.** Das Membranprotein hLAMP-2 ist im Jahr 2005 als neues ANCA-Antigen beschrieben worden. Die Autoantikörper kommen gelegentlich bei aktiver Wegener-Granulomatose vor und werden als ein vielversprechender neuer, zusätzlicher Biomarker für die ANCA-assoziierte Vasculitis gehandelt. Autoantikörper gegen hLAMP-2 sind bei 93 % der Patienten mit pauci-immuner fokaler nekrotisierender Glomerulonephritis (im Rahmen einer Wegener-Granulomatose) nachweisbar. Diese akute entzündliche Erkrankung führt zu einem raschen irreversiblen Nierenversagen, typischerweise bei ANCA-assoziiierter Vasculitis kleiner Gefäße, unter anderem bei der Wegener-Granulomatose oder bei der mikroskopischen Polyangiitis.

**Literatur.** Kain R, Exner M, Brandes R et al (2008) Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nature Medicine* 14 (10):1088–1096

## Autoantikörper gegen LC-1

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen zytosolisches Leberantigen Typ 1; Autoantikörper gegen Formiminotransferase-Cyclodeaminase; Autoantikörper gegen Leber-Zytosol-Antigen 1; LC-1-Antikörper

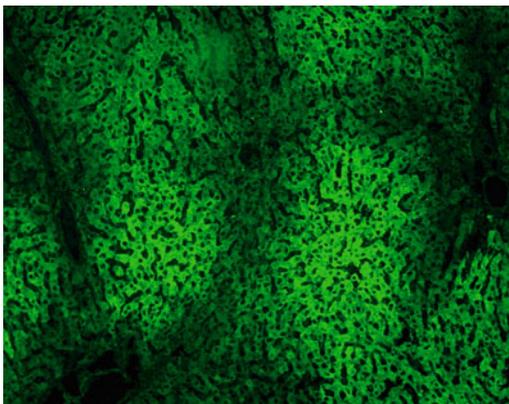
**Englischer Begriff.** autoantibodies against LC-1 (liver cytosolic antigen type 1)

**Definition.** Als das spezifische Zielantigen der Antikörper gegen LC-1 konnte im Jahr 1999 das Enzym Formiminotransferase-Cyclodeaminase identifiziert werden, ein Leber-spezifisches Enzym mit einem Molekulargewicht von 62 kDa.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** In der indirekten Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) zeigen LC-1-Antikörper eine fleckförmige perizentrale Fluoreszenz auf Ratten- und Primatenleber, der unmittelbare Bereich um die Glisson-Trias ist (im Gegensatz zu anderen Angaben) ausgespart (► **Abb. 1**). Außerdem sieht man bei Anti-LC-1 oft eine feine kristalline Fluoreszenz oberhalb der Fokussierebene, wahrscheinlich



Autoantikörper gegen LC-1. **Abb. 1.** Substrat Rattenleber

handelt es sich dabei um Immunkomplexe aus teilweise herausgelöstem Antigen und den Autoantikörpern. Alle übrigen Gewebe (Magen, Niere, HEp-2-Zellen usw.) zeigen keine Reaktion.

Autoantikörper gegen LC-1 lassen sich mit Enzymimmuntest (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, ► **Immunblot**) auf der Basis eines rekombinanten Antigens sowie mit einem Western Blot unter Verwendung eines Leberextrakts sicher nachweisen.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Unklare Erhöhung der Transaminasen, Verdacht auf Autoimmunhepatitis (AIH).

**Diagnostische Wertigkeit.** Die ► **Prävalenz** der Autoantikörper gegen LC-1 bei autoimmuner Hepatitis (AIH) liegt bei 5 %. Sie sind ein deutlicher Hinweis auf eine AIH. Für LC-1-Antikörper ist keine Assoziation mit viraler Hepatitis beschrieben wie bei ► **Autoantikörpern gegen LKM**, die zudem noch seltener sind als Anti-LC-1, aber von denen aus Tradition diagnostisch mehr Gebrauch gemacht wird.

Die serologische Bestimmung der Autoantikörper gegen LC-1 ermöglicht bei einigen Patienten mit AIH eine präzise Abgrenzung zur Virushepatitis, die für die hepatologische Klinik maßgebliche Konsequenzen hat: Die Fehlbehandlung einer AIH mit Interferon kann ebenso fatale Folgen haben wie eine immunsuppressive Therapie der Virusinfektion.

Zur Abgrenzung gegenüber einer Virushepatitis ist die parallele Bestimmung der übrigen AIH-assoziierten Autoantikörper zu empfehlen, wie z. B. ► **Autoantikörper gegen Zellkerne**, ► **Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma**, ► **Autoantikörper gegen glatte Muskeln**, ► **Autoantikörper gegen LKM**, ► **Autoantikörper gegen SLA**.

**Literatur.** Lapiere P, Hajoui O, Homberg JC et al (1999) Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 116:643–649

## Autoantikörper gegen Leber-Antigen, lösliches

► Autoantikörper gegen SLA

## Autoantikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen

► Autoantikörper gegen LKM

## Autoantikörper gegen Leber-Pankreas-Antigen

► Autoantikörper gegen SLA

## Autoantikörper gegen Leberspezifisches Antigen

► Autoimmune-Lebererkrankungen-assoziierte Autoantikörper

## Autoantikörper gegen Leberzytosol-Antigen 1

► Autoantikörper gegen LC-1

## Autoantikörper gegen Leydig-Zwischenzellen

► Autoantikörper gegen Steroidhormone-produzierende Zellen

## Autoantikörper gegen LGL1

► Autoantikörper gegen Kaliumkanäle

## Autoantikörper gegen LKM

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen

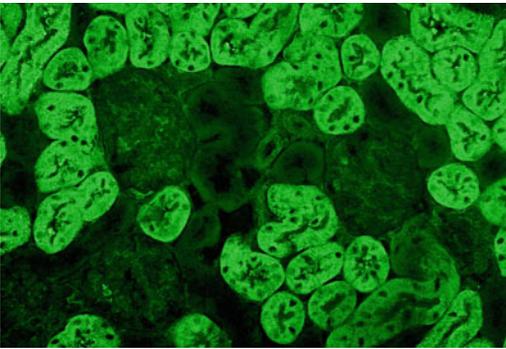
**Englischer Begriff.** autoantibodies against liver-kidney microsomes

**Definition.** LKM ist in den Mikrosomen der Leber und der Niere lokalisiert. Durch Sequenzierung und Klonierung wurde das Antigen als Cytochrom P450 IID6 identifiziert.

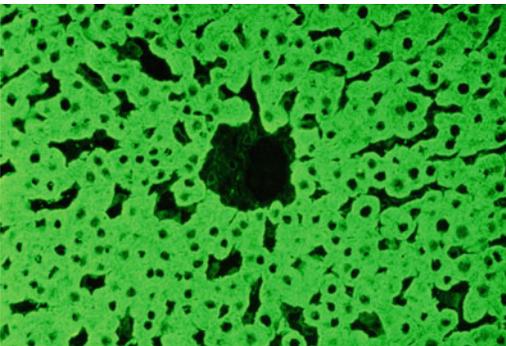
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Zum Nachweis der Autoantikörper gegen LKM werden im indirekten Immunfluoreszenztest (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) Gefrierschnitte der Rattenniere, der Rattenleber und der HEp-2-Zellen als Substrat-Kombination eingesetzt. Dieses kleine Mosaik ermöglicht auch eine Abgrenzung gegenüber ► **Autoantikörpern gegen Mitochondrien** (AMA). Rattenniere: Im Bereich der Nierenrinde ist eine glatte bis feingranuläre zytoplasmatische Fluoreszenz der proximalen Tubuli sichtbar. Die distalen Tubuli und die Glomeruli sind negativ (► **Abb. 1**). Rattenleber: Antikörper gegen LKM reagieren gut mit der Rattenleber und färben das Zytoplasma der Hepatozyten glatt an. Im Regelfall erscheint die Intensität der Fluoreszenz der Leberzellen mindestens ebenso hell wie die der proximalen Nierentubuli (► **Abb. 2**). HEp-2-Zellen: Negativ, im Gegensatz zu Autoantikörpern gegen Mitochondrien. Autoantikörper gegen LKM lassen sich mit Enzymimmuntests (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, ► **Immunblot**) auf der Basis eines rekombinanten Antigens sowie mit einem Western Blot unter Verwendung eines Lebervollextrakts sicher nachweisen.



Autoantikörper gegen LKM. **Abb. 1.** Substrat Rattenniere



Autoantikörper gegen LKM. **Abb. 2.** Substrat Rattenleber

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Unklare Erhöhung der Transaminasen, Verdacht auf Autoimmunhepatitis (AIH)

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen treten nur bei 1 % erwachsener AIH-Patienten auf, bei Kindern sind sie häufiger. Man findet sie aber auch bei etwa 5 % der Patienten mit positiver Hepatitis-C-Serologie. Da sie weder mit Antikörpern gegen SLA/LP assoziiert sind, noch zusammen mit den übrigen AIH-relevanten Antikörpern vorkommen, lässt sich durch ihren Nachweis die serologische Trefferquote in der AIH-Diagnostik erhöhen,

insbesondere bei Kindern. Zur Abgrenzung gegenüber einer Virushepatitis ist die parallele Bestimmung der übrigen AIH-assoziierten Autoantikörper zu empfehlen, wie ► **Autoantikörper gegen Zellkerne**, ► **Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma**, ► **Autoantikörper gegen glatte Muskeln**, ► **Autoantikörper gegen LC-1**, ► **Autoantikörper gegen SLA**; s. a. ► **Autoimmune-Lebererkrankungen-assoziierte Autoantikörper**.

**Literatur.** Homborg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, Poupon R, Darnis F, Levy VG, Gripon P (1987) Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1: a second type of „autoimmune“ hepatitis. *Hepatology* 7:1333–1339  
Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, Tan EM, Sullivan KF (1989) Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. *J Clin Invest* 83:1066–1072

## Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen

► **Autoantikörper gegen SLA**

## Autoantikörper gegen Ma

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Ma(Ma1, Ma2/Ta)-Autoantikörper; Autoantikörper gegen paraneoplastisches Antigen 1/2; Autoantikörper gegen PNMA

**Englischer Begriff.** Ma (Ma1, Ma2/Ta) autoantibodies; autoantibodies against PNMA (paraneoplastic antigen)

**Definition.** Autoantikörper gegen Proteine (PNMA1, Ma1, 37 kDa; PNMA2, Ma2/Ta, 40 kDa) in den Nukleoli der Neuronenzellkerne; s. a. ► **Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene**.

**Funktion und Pathophysiologie.** Ma-Proteine werden sowohl in peripheren und zentralen Neuronen exprimiert, als auch, bei Antikörperpositiven Patienten, in Tumorgewebe.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Ma können durch den indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Primaten-Gefrierschnitten von Kleinhirn und Großhirn nachgewiesen werden. Sie zeichnen sich durch eine Reaktion der Nervenzell-Nukleoli aus.

Im Linienblot rufen Ma1- und Ma2/Ta-Autoantikörper eine Reaktion mit dem rekombinanten Ma2/Ta (PNMA2)-Antigen hervor.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen Ma sind assoziiert mit Hirnstamm-Enzephalitis und limbischer Enzephalitis. Die Antikörper wie auch die klinischen Symptome können einen ersten Hinweis auf ein zugrundeliegendes Lungen-, Hoden- oder Mammakarzinom geben.

**Literatur.** Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J (2001) Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 50:339–348  
Grais F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler CH, Verschuuren JJ, Vincent A, Voltz R (2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1135–1140

## Autoantikörper gegen MAG

► **Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein**

## Autoantikörper gegen MAP-2

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Mikrotubulus-assoziiertes neuronales Protein 2

**Englischer Begriff.** microtubule-associated protein 2

**Funktion und Pathophysiologie.** MAP-2 ist ein Bestandteil des Zytoskeletts neuronaler Zellen. Es kommt ausschließlich in Nervenzellen vor und kann deshalb spezifisch markiert werden, um Ganglienzellen im ZNS oder im vegetativen Nervensystem immunhistochemisch zu identifizieren und zum Beispiel von (GFAP-positiven) Gliazellen zu unterscheiden (glial fibrillary acidic protein).

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gewebeschnitten von Großhirn, Kleinhirn, Rückenmark, Magen oder Darm, seit Neuem auch mit rekombinant exprimiertem MAP-2-Antigen in HEK-293-Zellen als Antigen-Substraten. Alternativ ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**- und Blotverfahren (► **Western Blot**: 210 kDa).

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Systemischer Lupus erythematosus mit Beteiligung des Zentralnervensystems (Neuropsychiatric SLE), Prävalenz um 77 % (alle von 100 SLE-Fällen zusammen: nur 17 %).

**Interpretation.** Eingeschränkte Krankheitsspezifität, die Antikörper sollen auch bei alkoholischer Leberkrankheit, Virushepatitis und primär-biliärer Leberzirrhose auftreten.

**Literatur.** Komatsu M, Goto M, Yamamoto A, Toyoshima I, Masamune O (1990) A new autoantibody, anti-210 kDa microtubule associated protein antibody, detected in the serum of patients with various liver diseases and SLE. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 87:2451–2456  
Williams RC Jr, Sugiura K, Tan EM (2004) Antibodies to microtubule-associated protein 2 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 50:1239–1247

## Autoantikörper gegen Mi-2

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-Mi-2-Antikörper; Mi-2-Antikörper

**Englischer Begriff.** anti-Mi-2; antibodies against Mi-2

**Definition.** Autoantikörper gegen Mi-2 binden sich an einen Mehrkomponentenkomplex des Zellkerns. Molekularbiologische Untersuchungen führten zu dem Hauptantigen mit einer Molmasse von 218 kDa, das Histondeacetylase- und „Nukleosomen-Remodeling“-Aktivität aufweist (s. a. ► **Autoantikörper gegen Zellkerne**).

**Untersuchungsmaterial.** Serum

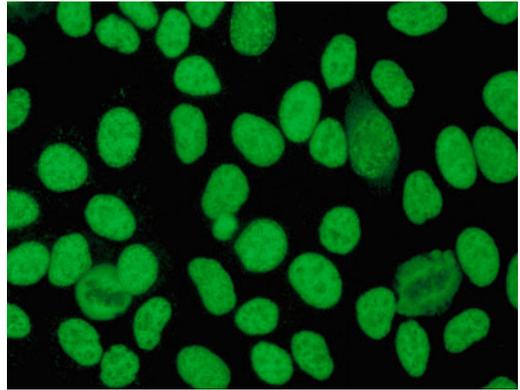
**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Antikörper gegen Mi-2 zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit HEp-2-Zellen eine feingranuläre Fluoreszenz der Zellkerne. Die Nukleoli sind teilweise ausgespart (► **Abb. 1**). Ausgangsverdünnung ist 1:100. Bei einem positiven Resultat im IIFT wird zur genauen Identifizierung des Zielantigens ein geeigneter monospezifischer Immunblot mit Mi-2-Antigenen eingesetzt, die aus HeLa-Zellkernen isoliert werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen Mi-2 sind serologische Marker der



Autoantikörper gegen Mi-2. **Abb. 1.** Substrat HEp-2-Zellen

Dermatomyositis. Für die Prävalenz liegen Angaben zwischen 16 und 67 % vor (Polymyositis 33 %, Myositis-Überlappungssyndrom 33 %).

**Literatur.** Meurer M, Hausmann-Martinez-Pardo G, Braun-Falco O (1989) Spectrum of antinuclear and anti-cytoplasmic antibodies in dermatomyositis and polymyositis overlap syndromes. *Hautarzt* 40:623–629

Mierau R, Genth E (1995) Diagnostische Bedeutung Sklerodermie- und Myositis-assoziiierter Autoantikörper. *Z Rheumatol* 54:39–49  
Rozman B, Bozic B, Kos-Golja M et al (2000) Immunoserological aspects of idiopathic inflammatory muscle disease. *Wien Klin Wochenschr* 112:722–727

## Autoantikörper gegen Midbody

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Trennzone-Antikörper

**Englischer Begriff.** midbody antibodies

**Funktion und Pathophysiologie.** Antikörper gegen den Überlappungsbereich der Spindelfasern bei der Zellteilung („midbody“, Trennzone). Zielantigen ist ein Protein mit ATPase-Aktivität, das an der Abstoßung der sich überlappenden Spindelfasern beteiligt ist. Es handelt sich um ein Doppel-Polypeptid mit einem Molekulargewicht von je 330 kDa.

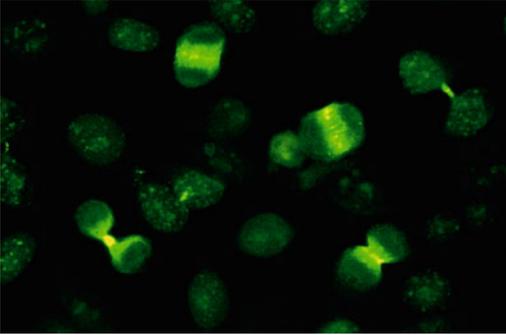
Hintergrund: Während der Mitose wachsen die Spindelfasern – von den Zentriolen ausgehend – radiär in alle Richtungen, vorwiegend zur Medianebene der Zelle hin. Einige von ihnen binden sich an die Kinetochore der Chromatiden und ziehen diese während der Anaphase zum jeweiligen Zentriol hin. Die meisten Spindelfasern stellen allerdings keinen Kontakt zu den Chromosomen her, sondern treffen mit den Spindelfasern der Gegenseite zusammen. Im Überlappungsbereich erfolgt die Abstoßung und die Aufteilung der Zelle in Tochterzellen („Trennzone“); s. a. ► **Autoantikörper gegen Mitose-assoziierte Antigene**.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Im indirekten Immunfluoreszenztest (Ausgangsverdünnung 1:100; ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) zeigen HEp-2-Zellen bei Midbody-Antikörpern in der Metaphase der Mitose eine feinkörnige Fluoreszenz der Medianebene (► **Abb. 1**). Im Unterschied zum Bild bei ► **Autoantikörpern gegen Zentromere** bleibt diese fluoreszierende Linie bis zum Ende der Mitose in der Mitte stehen. Ihre Länge entspricht der gesamten Zellbreite in der Trennzone, und die Linie verkürzt sich zunehmend, bis in der Telophase nur noch ein fluoreszierendes Pünktchen zu sehen ist, das die Tochterzellen miteinander

verbindet („Abschiedskuss“). Die Hälfte der Interphase-Zellen enthält zahlreiche gröbere fluoreszierende Tröpfchen, die übrigen Zellen sind dunkel.



Autoantikörper gegen Midbody. Abb. 1. Substrat Hep-2-Zellen

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Die diagnostische Bedeutung dieser Antikörper ist noch nicht endgültig geklärt.

**Literatur.** Casiano CA, Landberg G, Ochs RL, Tan EM (1993) Autoantibodies to a novel cell cycle regulated protein that accumulates in the nuclear matrix during S phase and is localized in the kinetochores and spindle midzone during mitosis. *J Cell Sci* 106:1045–1056

## Autoantikörper gegen Mitochondrien

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** AMA; Mitochondrien-Antikörper; M(1-9)-Antikörper; antimitochondriale Antikörper

**Englischer Begriff.** anti-mitochondrial antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen Bestandteile der Mitochondrien

**Funktion und Pathophysiologie.** Mitochondrien enthalten viele verschiedene biochemisch definierbare Antigene, von denen einige für Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sind: Mitochondrien-Antigene M1–M9.

Der wichtigste Vertreter, das M2-Antigen (AMA-M2), ist Bestandteil dreier biochemisch verwandter Multienzymkomplexe der inneren Mitochondrienmembran. Diese katalysieren die oxidative Decarboxylierung des Pyruvats, des  $\alpha$ -Ketoglutarats und der verzweigt-kettigen  $\alpha$ -Ketosäuren. Weitere Antigene sind M4 (Sulfitoxidase) und M9 (Phosphorylase a, eigentlich ein extramitochondriales zytoplasmatisches Enzym, es ist aber mit der Mitochondrienmembran assoziiert). Bislang wurden vier von neun verschiedenen AMA-Typen (Antikörper gegen die Antigene M2, M4, M8 und M9) im Serum von Patienten mit primär-biliärer Leberzirrhose (PBC) nachgewiesen. Antikörper gegen das M2-Antigen kommen bei bis zu 94 % aller PBC-Patienten vor. Ein positiver serologischer Anti-M2-Antikörper-Befund mit hohem Titer ist ein wichtiger Hinweis bei der Diagnose einer PBC und ein äußerst nützlicher Prädiktor in der Früherkennung einer PBC. Antikörper gegen M2 kommen gelegentlich auch bei Autoimmunhepatitis vor, und bei Autoimmunerkrankungen, die nicht vorrangig die Leber betreffen, wie z. B. progressive Systemsklerose (6 %) und Sjögren-Syndrom. AMA in niedrigem Titer sind auch bei chronischer Hepatitis C und systemischem Lupus erythematodes beschrieben worden.

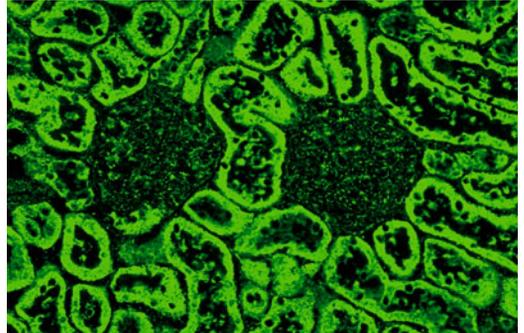
Die molekularen Zielantigene der Autoantikörper gegen M2 gehören zur Ketosäuredehydrogenasekomplex-Familie (2-OADH-Familie) von Enzymen in der mitochondrialen Atmungskette, einschließlich der E2-Untereinheit der verzweigt-kettigen Ketosäuredehydrogenase (BCOADH-E2), der E2-Untereinheit der Pyruvat-Dehydrogenase (PDH-E2), der E2-Untereinheit der 2-Ketoglutaratdehydrogenase (OGDH-E2), der E1t-Untereinheiten von PDH und des E3-Bindungsproteins (Protein X). Unter diesen Enzymkomponenten stellt die E2-

Komponente der PDH das Hauptautoantigen dar, mit dem bei PBC die Mehrheit der Serumproben (80–90 %) reagiert. Zusätzlich haben 60 % der PBC-Patienten auch Antikörper gegen BCOADH-E2. Interessanterweise erkennen 4–13 % der Seren von PBC-Patienten nur BCOADH-E2 und nicht PDH-E2. Die E2-Komponente von OGDH-E2 ist in 30–80 % der Seren von PBC-Patienten reaktiv. Die immun-dominanten Epitope von BCOADH-E2, PDH-E2 und OGDH-E2 sind Lipoyl-bindende Bereiche, wobei gegen diese gerichtete Antikörper nicht kreuzreagieren (► Kreuzreaktivität).

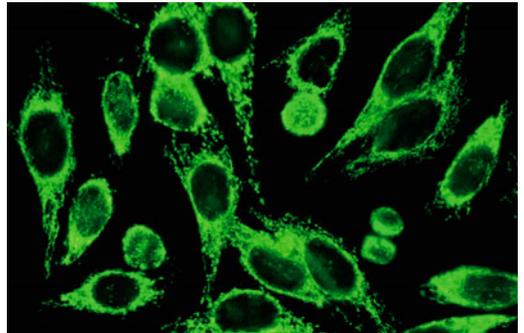
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Standardsubstrat zum AMA-Nachweis durch indirekte Immunfluoreszenz (► Immunfluoreszenz, indirekte) ist die Rattenniere. Ausgangsverdünnung des Patientenserums ist 1:100, es werden die Immunglobulinklassen IgA, IgG und IgM untersucht. Das Zytoplasma der proximalen und der distalen Tubuluszellen zeigt mit einem positiven Serum eine granuläre, basal betonte Fluoreszenz (► Abb. 1). Die Glomeruli werden durch AMA nur schwach angefärbt. HEp-2-Zellen enthalten die Antigene M2, M3, M5 und M9, hier erzeugen die Antikörper eine grobgranuläre Fluoreszenz des Zytoplasmas, die den Kern nicht mit erfasst (früher standen die ebenfalls PBC-relevanten mitreagierenden „nuclear dots“ zu Unrecht im Verdacht, es seien verirrte Mitochondrien) (► Abb. 2).



Autoantikörper gegen Mitochondrien. Abb. 1. Substrat Rattenniere



Autoantikörper gegen Mitochondrien. Abb. 2. Substrat HEp-2-Zellen

AMA in einer Serumprobe können auf nahezu allen Zellsubstraten eine granuläre Fluoreszenz des Zytoplasmas erzeugen. Man sollte sie nicht mit organspezifischen Autoantikörpern verwechseln!

Mittels monospesifischer Testsysteme (► Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ► Western Blot) können verschiedene definierte AMA-Antigene zuverlässig identifiziert werden.

Die drei Lipoyl-bindenden Bereiche von BCOADH-E2, PDH-E2 und OGDH-E2 können mittels rekombinanter Techniken verschmolzen

werden, um das künstliche BPO-Protein herzustellen, das alle relevanten Epitope enthält. Dieses Fusionsprotein in Kombination mit nativem M2 (aufgereinigtes Protein aus porcinem Pyruvatdehydrogenasekomplex) erhöht in einem monospezifischen Testsystem zur Bestimmung der Antikörper gegen M2 die Sensitivität im Vergleich zu Testsystemen, die nur natives M2 verwenden. Ein ELISA mit rekombinantem BPO-Antigen erbringt eine Sensitivität für die PBC von 93 %, mit der AMA-Bestimmung durch indirekte Immunfluoreszenz erhält man nur 88 %. Darüber hinaus weist dieser ELISA auch eine wesentlich höhere Spezifität auf: 98 % im Vergleich zu etwa 80 % bei der Immunfluoreszenz. Die IFT kann somit für die PBC-Diagnostik als überholt betrachtet werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Interpretation.** Autoantikörper gegen Mitochondrien können bei verschiedenen Erkrankungen nachgewiesen werden (► Tab. 1). Häufig treten sie zusammen mit anderen Autoantikörpern auf, z. B. mit Antikörpern gegen Zellkerne.

**Autoantikörper gegen Mitochondrien. Tab. 1.** Vorkommen von Autoantikörpern gegen Mitochondrien bei ausgewählten Krankheitsbildern

Autoantikörper gegen	Assoziiertes Krankheitsbild	Prävalenz (%)
M1	Lues (Hinweis auf Aktivität) Systemischer Lupus erythematoses Progressive Systemisklerose, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom, rheumatoide Arthritis	100 50 5–15
M2	Primär-biliäre Leberzirrhose (hohe Titer) Andere chronische Lebererkrankungen Progressive Systemisklerose	98 30 7–25
M3	Pseudo-Lupus-Syndrom	100
M4	Primär-biliäre Leberzirrhose	≤ 55
M5	Unbestimmte Kollagenosen	selten
M6	Hepatitis (Iproniazid-induziert)	100
M7	Akute Myokarditis Kardiomyopathien	60 30
M8	Primär-biliäre Leberzirrhose	≤ 55
M9	Primär-biliäre Leberzirrhose Andere Hepatitisformen	37–82 3–10

Von besonderer Bedeutung sind Antikörper gegen Mitochondrien für die Diagnose der Primär-biliären Leberzirrhose (PBC). In Seren von PBC-Patienten wurden vier verschiedene AMA-Typen nachgewiesen: Antikörper gegen die Antigene M2, M4, M8 und M9. Antikörper gegen das M2-Antigen sind spezifische und sensitive diagnostische Marker der PBC, sie sind bei über 90 % der Patienten nachweisbar. Antikörper gegen M4 und M8 haben eine niedrigere Prävalenz und treten immer nur in Assoziation mit Antikörpern gegen M2 auf. Antikörper gegen M9 kommen vorwiegend im Frühstadium der PBC vor (82 %), wenn zum Teil (noch) keine Antikörper gegen M2 vorliegen. In solchen Fällen gehören die M9-Antikörper zu über 90 % der Klasse IgM an. Sind bereits Antikörper gegen M2 nachweisbar, beträgt die Prävalenz der M9-Antikörper nur noch 37 % (die Hälfte von diesen ausschließlich IgM). Das Vorliegen der M9-Antikörper scheint eine gute Prognose der Krankheit zu signalisieren, während Antikörper gegen M4 als Anzeichen eines ungünstigen Verlaufs angesehen werden.

Hinweis:

Bei einem negativen M2-Befund und weiter bestehendem Verdacht auf eine PBC empfiehlt sich die zusätzliche Bestimmung der Antikörper gegen Kerngranula (► Autoantikörper gegen Zellkerne, ► PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper) und Kernmembran, denen ebenfalls eine Bedeutung zuerkannt wird.

**Literatur.** Berg PA, Klein R (1992) Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis and other disorders: Definition and clinical relevance. *Dig Dis* 10:85–101

Jiang XH, Zhong RQ, Yu SQ, Hu Y, Li WW, Kong XT (2003) Construction and expression of a humanized M2 autoantigen trimer and its application in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol Jun* 9:1352–1355

Dähnrich C, Pares A, Caballeria L, Rosemann A, Schlumberger W, Probst C, Mytilinaiou M, Bogdanos D, Vergani D, Stöcker W, Komorowski L (2009) New ELISA for detecting primary biliary cirrhosis-specific antimitochondrial antibodies. *Clin Chem* 55:978–985

## Autoantikörper gegen Mitose-assoziierte Antigene

W. STÖCKER

**Englischer Begriff.** autoantibodies to mitosis associated antigens

**Definition.** Autoantikörper gegen Strukturen, die vorwiegend in der Mitosephase des Zellzyklus vorkommen oder ihre Funktion ausüben. Zu diesen antigenen Strukturen:

- MSA-1 (Mitosespindel-Apparat, Antigen 1, ► Autoantikörper gegen Spindelapparat (unzweckmäßige Bezeichnung: NuMa))
- MSA-2 (Mitosespindel-Apparat, Antigen 2, ► Autoantikörper gegen Spindelapparat (HsEg5))
- Midbody (► Autoantikörper gegen Midbody),
- CENP-F (► Autoantikörper gegen CENP-F),
- Zentriolen (► Autoantikörper gegen Zentriolen/Zentrosomen),
- Zentromere (► Autoantikörper gegen Zentromere).

## Autoantikörper gegen Mitosin

► Autoantikörper gegen CENP-F

## Autoantikörper gegen MPO

► Autoantikörper gegen Myeloperoxidase

## Autoantikörper gegen Mup44

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Skelettmuskelprotein 44 kDa (Mup44); Anti-Mup44-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies against skeletal muscle antigen of 44 kDa; autoantibodies against Mup44; anti-Mup44 autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen Skelettmuskelantigen 44 kDa sind spezifische Marker für die sporadische Einschlusskörpermyositis.

**Funktion und Pathophysiologie.** Funktion und Pathophysiologie der Autoantikörper gegen Mup44 ist bislang nicht beschrieben.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Mup44 lassen sich mit Enzymimmuntests (Zielantigen: aufgereinigte humane Skelettmuskelextrakte) oder durch indirekte Immunfluoreszenz (► Immunfluoreszenz, indirekte; Antigen-Substrat: rekombinante HEK-293-Zellen) bestimmen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Bestimmung der Autoantikörper gegen Mup44 ist von besonderer Bedeutung für die Diagnose der sporadischen Einschlusskörpermyositis („sporadic inclusion body myo-

sitis“, sIBM), da es sich hierbei um den bislang einzigen spezifischen Biomarker handelt. Die Prävalenz der Anti-Mup44-Autoantikörper bei sIBM-Patienten liegt bei 27 % (Dermatomyositis 0 %, Polymyositis 2 %).

**Literatur.** Pluk H, van Engelen BG, Pruijn GJM (2011) Anti-Mup44: the first inclusion body myositis-specific autoantibody. In: Conrad K et al (eds) From prediction to prevention of autoimmune diseases: Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity. Pabst Science Publishers, p 867

## Autoantikörper gegen MSA-1/MSA-2

► Autoantikörper gegen Spindelapparat

## Autoantikörper gegen MuSK

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** MuSK-Antikörper; Autoantikörper gegen muskelspezifische Tyrosinkinase

**Englischer Begriff.** autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK.

**Definition.** MuSK ist ein transmembranöses, mit dem Acetylcholinrezeptor assoziiertes Protein der neuromuskulären Verbindung (motorische Endplatte).

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Funktion der Muskel-spezifischen Tyrosinkinase ist noch weitgehend unklar. Wahrscheinlich spielt MuSK eine Rolle bei der Vermittlung der Agrin-Wirkung auf die Aggregation des Acetylcholinrezeptors. Die bei Myasthenia gravis auftretenden Autoantikörper gegen MuSK sind gegen das extrazelluläre N-terminale Ende der MuSK gerichtet.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Die Bestimmung erfolgt ausschließlich mittels Radiorezeptorassays (RRA).

**Referenzbereich — Erwachsene.** < 0,05 nmol/L

**Referenzbereich — Kinder.** < 0,05 nmol/L

**Indikation.** Myasthenia gravis (okuläre und generalisierte Form), insbesondere wenn keine ► Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren (ACHRAB) nachweisbar sind.

**Interpretation.** Die Myasthenia gravis, eine neuromuskuläre Autoimmunerkrankung, ist häufig mit dem Nachweis von Autoantikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren (ACHRAB) im Blut assoziiert. Bei 10–20 % der Patienten mit einer generalisierten Myasthenia gravis sind diese jedoch nicht nachweisbar (bislang sogenannte seronegative Myasthenie). In zirka 40–70 % der Myasthenie-Fälle ohne ACHRAB werden Antikörper gegen MuSK gefunden. Zusammen mit den ACHRAB lassen sich mehr als 90 % der Myasthenie-Patienten serologisch erfassen.

**Literatur.** Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J et al (2003) Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2:99–106  
Hoch W, McConville J, Helms S et al (2001) Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 7:365–368

## Autoantikörper gegen Myelin

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Myelin-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies to myelin

**Definition.** Autoantikörper gegen Myelin der Nervenscheiden markhaltiger Nerven sollen mit neurologischen Erkrankungen, insbesondere multipler Sklerose, assoziiert sein.

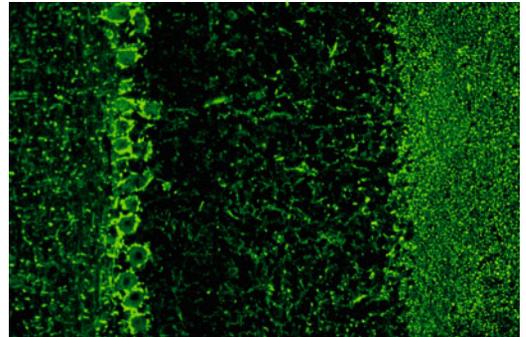
**Funktion und Pathophysiologie.** Myelin ist in der Schwann-Scheide lokalisiert, die eine Isolationsschicht um die markhaltigen Nerven bildet. Antikörper gegen Myelin wurden von manchen Untersuchern bei multipler Sklerose und anderen neurologischen Erkrankungen beschrieben, sie finden sich aber in gleicher Häufigkeit auch bei gesunden Vergleichspersonen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

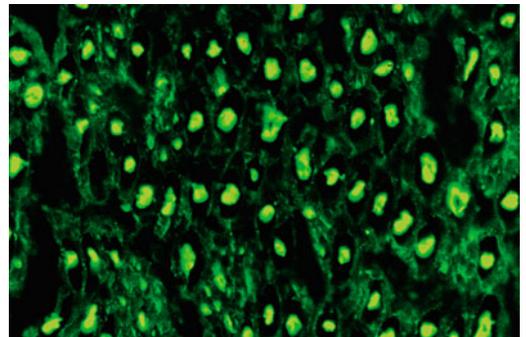
**Probenstabilität.** Antikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Zur Untersuchung der Antikörper gegen Myelin ist die indirekte Immunfluoreszenz (► Immunfluoreszenz, indirekte) geeignet. Dabei dienen Gefrierschnitte der Primatengewebe (N. suralis) und Kleintiernerven als Standardsubstrate (► Abb. 1, ► Abb. 2). Die Ausgangsverdünnung der Patientenserum beträgt 1:10.

Autoantikörper gegen Myelin stellen sich als hyalin fluoreszierende Zylinder dar, in denen manchmal das dunkel erscheinende Axon erkennbar ist.



Autoantikörper gegen Myelin. Abb. 1. Substrat Primatenkleinhirn



Autoantikörper gegen Myelin. Abb. 2. Substrat Primatennerv

**Diagnostische Wertigkeit.** Der diagnostische Wert dieser Serum-Antikörper ist umstritten, da hohe Titer auch bei gesunden Personen vorkommen. Die Vermutung, dass die durch indirekte Immunfluoreszenz erfassbaren Myelin-Antikörper mit der multiplen Sklerose assoziiert sind, konnten eigene Untersuchungen mit 500 Patienten nicht bestätigen; s. a. ► Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein.

**Literatur.** Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS (1999) Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nature Med* 5:170–175

## Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen MAG; Anti-MAG

**Englischer Begriff.** antibodies to myelin associated glycoprotein

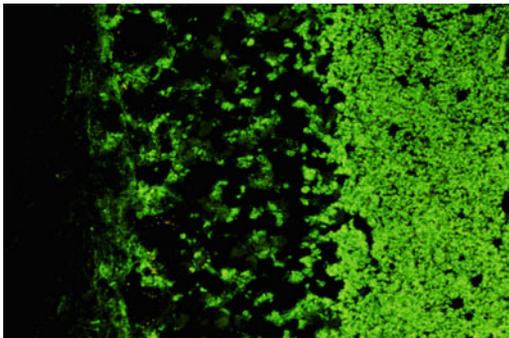
**Definition.** Gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein der Schwann-Scheide gerichtete Autoantikörper, deren Präsenz mit Erkrankungen des peripheren Nervensystems assoziiert ist.

**Funktion und Pathophysiologie.** Myelin-assoziiertes Glykoprotein (MAG) ist ein 100 kDa großes integrales Membranprotein aus der Familie Neuraminsäure-bindender Lektine. Das Protein hat einen Kohlenhydratanteil von 30 %. Als Adhäsionsmolekül vermittelt MAG die Interaktion zwischen den Zellen. Im Tierversuch ruft die Injektion von Anti-MAG-Antikörpern eine lokale Demyelinisierung hervor.

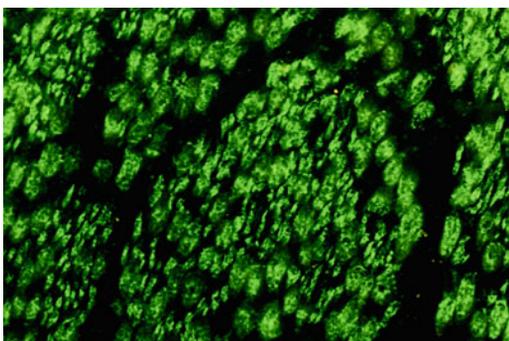
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Antikörper gegen MAG werden durch indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) nachgewiesen, mit peripheren markhaltigen Nerven und Kleinhirn von Primaten als Antigen-Substraten (► **Abb. 1**, ► **Abb. 2**). Bei der Reaktion mit Nerven rufen sie eine streifige Fluoreszenz hervor, die sich gut vom Bild der diagnostisch weniger relevanten ► **Autoantikörper gegen Myelin** unterscheidet. Im Kleinhirn ist vor allem die weiße Substanz vollflächig angefärbt.



Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein. Abb. 1. Substrat Primatenkleinhirn



Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein. Abb. 2. Substrat Primatennerv

Außerdem sind für den Anti-MAG-Nachweis auch ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** und ► **Western Blot**-Techniken geeignet. Es werden Antikörper der Klassen IgG und IgM untersucht, die IgM-Reaktion ist meist monoklonal (Paraprotein) und richtet sich gegen Epitope des Kohlenhydratanteils.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Antikörper gegen MAG werden untersucht bei jedem Verdacht auf eine periphere demyelinisierende Neuropathie. Typisch sind symmetrische distale Sensibilitäts- und Motorikstörungen mit elektroneurographischen Auffälligkeiten, die auf Demyelinisierung bzw. Axon-Degeneration deuten.

**Diagnostische Wertigkeit.** Anti-MAG-Autoantikörper können bei der Hälfte aller Patienten mit IgM-Gammopathie-assoziiierter peripherer Neuropathie nachgewiesen werden. Verbunden damit sind Muskelatrophien, Paresen, Ataxie und Intentionstremor.

Auch beim Guillain-Barré-Syndrom sind zuweilen Autoantikörper gegen MAG nachweisbar. Die Krankheit ist durch multifokale Entzündungen mit Zellinfiltrationen in den Myelinscheiden peripherer Nerven und in den Spinalganglien charakterisiert. Klinische Symptome sind Störungen der Sensibilität und der Motorik, beginnend mit einer Reflexabschwächung in den Beinen, im weiteren Verlauf kommt es zu Lähmungserscheinungen bis hin zu Tetraplegie und Atemlähmung.

**Literatur.** Jaskowski TD, Martins TB, Litwin CM et al (2004) Immunoglobulin (Ig)M antibody against myelin associated glycoprotein (MAG): A comparison of methods. J Clin Lab Anal 18:247–250

## Autoantikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Antikörper gegen MOG; Anti-MOG-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein; anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies; anti-MOG antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen ein integrales Membranprotein des Zentralnervensystem(ZNS)-Myelins. MOG wird ausschließlich in myelinisierenden Oligodendrozyten exprimiert. Es ist in der Oligodendrozyten-Plasmamembran und auf der extrazellulären Seite der äußersten Myelinlamelle lokalisiert, fehlt aber weitgehend im kompakten Myelin. Sein Anteil am gesamten Myelinprotein beträgt 0,01–0,05 %.

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei der Entstehung entzündlicher demyelinisierender Erkrankungen des ZNS wird Autoantikörpern gegen MOG eine mögliche immunpathogene Rolle zugeschrieben bzw. MOG als ein relevantes Zielantigen autoreaktiver T- und B-Zellen angesehen. Das Potenzial von Anti-MOG-Antikörpern zur Induktion der Demyelinisierung wurde an Hirnzellkulturen und im Tiermodell für autoimmune Enzephalomyelitis demonstriert.

**Analytik.** Die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein sollte mit Testsystemen erfolgen, die MOG mit authentischer, membranständiger Konformation und nativer Glykosylierung als Antigen substrat verwenden. Geeignet ist der indirekte Immunfluoreszenztest (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit MOG-transfizierten HEK-293-Zellen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein werden bei einem Teil der Patienten mit

Entmarkungserkrankungen des ZNS gefunden, insbesondere in pädiatrischen Fällen. Dazu gehören die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM), die multiple Sklerose (MS) und das „klinisch isolierte (episodische, demyelinisierende) Syndrom“. Des Weiteren finden sich die Antikörper bei Anti-AQP4-negativen Patienten mit NMO-Spektrum-Erkrankungen (Optikusneuritis und/oder longitudinale extensive transverse Myelitis).

**Literatur.** Lalive PH, Menge T, Delarasse C, Della Gaspera B, Pham-Dinh D, Villoslada P, von Büdingen HC, Genain CP (2006) Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein are serologic markers of early inflammation in multiple sclerosis. *PNAS* 103:2280–2285  
 Brilot F, Dale RC, Selter RC, Grummel V, Kalluri SR, Aslam M, Busch V, Zhou D, Cepok S, Hemmer B (2009) Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 66:833–842  
 McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J et al (2009) Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *J Immunol* 183:4067–4076  
 Di Pauli F, Mader S, Rostasy K, Schanda K, Bajer-Kornek B, Ehling R, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T (2011) Temporal dynamics of anti-MOG antibodies in CNS demyelinating diseases. *Clin Immunol* 138:247–254  
 Pröbstel AK, Dormmair K, Bittner R, Sperl P, Jenne D, Magalhaes S, Villalobos A, Breithaupt C, Weissert R, Jacob U et al (2011) Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 77:580–588  
 Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, Vincent A, Palace J (2011) Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-mediated acute inflammatory demyelinating disease mimicking neuromyelitis optica. Abstract: 5<sup>th</sup> Joint triennial congress of the European and Americas Committees for treatment and research in multiple sclerosis, Amsterdam, The Netherlands.

## Autoantikörper gegen Myeloperoxidase

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Myeloperoxidase-Antikörper, Anti-MPO-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies to myeloperoxidase

**Definition.** Autoantikörper gegen die Peroxidase der Granulozyten und Monozyten (Myeloperoxidase) (► [Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma](#))

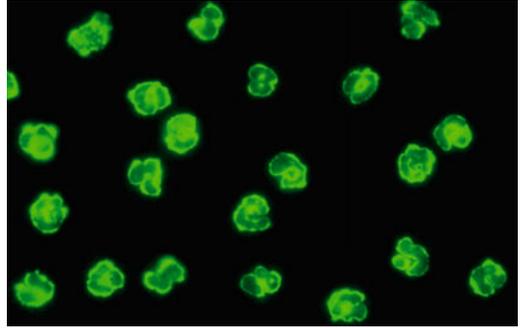
**Molmasse.** 120 kDa

**Funktion und Pathophysiologie.** Eine mögliche pathogenetische Rolle der Antikörper wird kontrovers diskutiert. Möglicherweise können die Antikörper zu einer Freisetzung lysosomaler Granula aus Granulozyten führen und damit einen vaskulitischen Entzündungsprozess in Gang setzen.

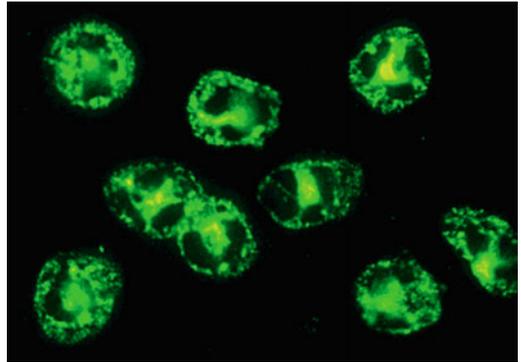
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

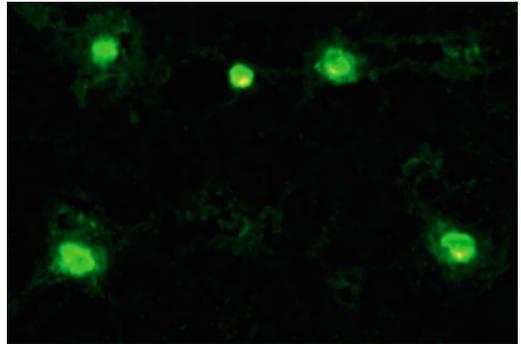
**Analytik.** Die Diagnostik der Autoantikörper gegen neutrophile Granulozyten (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper; ANCA) stützt sich primär auf den indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)), sie wird durch monospezifische ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assays](#) und ► [Immunblots](#) sinnvoll ergänzt. Standardsubstrate für die Immunfluoreszenz sind Ethanol- und Formaldehyd-fixierte humane Granulozyten. Ethanol-fixierte Granulozyten zeigen mit Anti-MPO ein bandförmiges perinukleäres Muster, seltener auch, bei hoher Avidität, eine granuläre Zytoplasmfluoreszenz (► [Abb. 1](#)). Nach Formalin-Behandlung der Granulozyten erhält man ein rein zytoplasmatisches körniges Muster, wie bei Antikörpern gegen Proteinase 3 (► [Abb. 2](#), ► [Abb. 3](#)). Methanol-fixierte Granulozyten reagieren nicht mit Anti-MPO, aber mit den meisten anderen Subspezifitäten, was man differenzialdiagnostisch nutzen kann. Serum-Ausgangsverdünnung ist 1:10, man untersucht die Immunglobulinklassen IgA und IgG.



Autoantikörper gegen Myeloperoxidase. Abb. 1. Substrat humane Granulozyten (Ethanol-fixiert)



Autoantikörper gegen Myeloperoxidase. Abb. 2. Substrat humane Granulozyten (Formaldehyd-fixiert)



Autoantikörper gegen Myeloperoxidase. Abb. 3. Substrat Primatenleber

Das bandförmige perinukleäre Fluoreszenzmuster der pANCA entsteht dadurch, dass die Antigene während der Inkubation mit dem Patientenserum aus den Granula an die Kernmembran diffundieren, zu der sie (wie auch zur Zellwand der Bakterien) eine hohe Affinität besitzen. (Früher wurde zu Unrecht behauptet, die Fixation mit Ethanol führe zu dieser zellulären Umverteilung; Dagegen spricht, dass Formaldehyd-fixierte Granulozyten auch dann mit Anti-MPO ein cANCA-Muster zeigen, wenn sie zuvor mit Ethanol fixiert wurden). Zielantigene der pANCA sind Myeloperoxidase (MPO), Granulozyten-Elastase, Laktoferrin, Lysozym, Kathepsin G, Beta-Glukuronidase, Azurocidin, h-lamp-2, Alpha-Eolase und Defensin. Myeloperoxidase ist das Hauptzielantigen der pANCA, doch stellen sich nicht alle pANCA positiv im Anti-MPO-ELISA dar. Enzymimmuntests basieren auf nativer Myeloperoxidase, die aus humanen Granulozyten isoliert wird.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Mikroskopische Polyangiitis, rapid-progressive Glomerulonephritis, andere Vaskulitisformen.

**Diagnostische Wertigkeit.** pANCA, die durch Antikörper gegen Myeloperoxidase induziert werden, sind hauptsächlich mit mikroskopischer Polyangiitis (Prävalenz ca. 60 %) und pauci-immuner nekrotisierender Glomerulonephritis (Prävalenz 65–90 %) assoziiert. Daneben treten Autoantikörper gegen Myeloperoxidase bei klassischer Polyarteriitis nodosa und Churg-Strauss-Syndrom auf. Sehr selten kommen MPO-ANCA bei systemischem Lupus erythematodes und rheumatoider Arthritis vor.

**Literatur.** Gross WL (1995) Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 21:987–1011

## Autoantikörper gegen Nebennierenrinde

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Nebennierenrinden-Antikörper; Anti-NNR-Autoantikörper; Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen der Nebennierenrinde

**Englischer Begriff.** adrenal gland autoantibodies

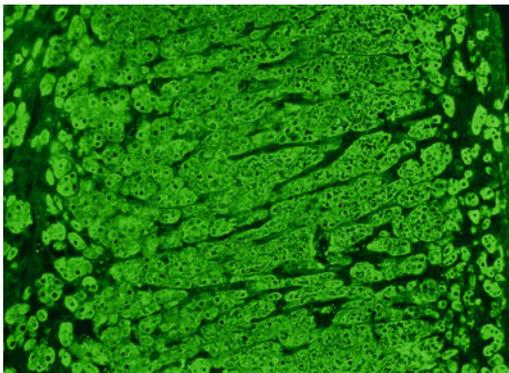
**Funktion und Pathophysiologie.** Autoantikörper gegen die Nebennierenrinde sind mit der Autoimmunadrenalinose assoziiert. Diese trägt zu mehr als der Hälfte der Fälle mit Morbus Addison bei (primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz, gekennzeichnet durch einen Mangel an Nebennierenrindenhormonen: Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden).

Die Antikörper sind hauptsächlich gegen das an der Synthese der Steroidhormone beteiligte Enzym 21-Hydroxylase gerichtet (21-OH). Dieses wandelt 17- $\alpha$ -Progesteron und Progesteron in 11-Desoxykortisol und Desoxykortikosteron um.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Antikörper gegen die Nebennierenrinde können durch indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) bestimmt werden. Bei einer Ausgangsverdünnung eines positiven Serums von 1:10 zeigt das Zytoplasma der Steroidhormon-produzierenden Zellen im Bereich des Kortex eine granuläre bis glatte Fluoreszenz, das Nebennierenmark wird nicht mit angefärbt (► **Abb. 1**). Im Allgemeinen reagieren alle drei Zonen der Nebennierenrinde mehr



**Autoantikörper gegen Nebennierenrinde.** **Abb. 1.** Substrat Nebennierenrinde von Primaten

oder weniger gleichmäßig: Zonae glomerulosa, fasciculata, reticularis. Die manchmal zu beobachtende Betonung der Zonae glomerulosa und reticularis ist meistens technisch bedingt, da diesen Bereichen zusätzliche Antikörper aus der Nachbarschaft zukommen. Der Einsatz einer Substratkombination aus Nebennieren und Rattenrinne ermöglicht eine sichere Abgrenzung zu ► **Antikörpern gegen Mitochondrien (AMA)** im gleichen Testansatz.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Prävalenz der Autoantikörper gegen Nebennierenrinde liegt zu Beginn der Autoimmunadrenalinose bei über 80 %. Mit zunehmender Atrophie der Nebennieren verschwinden die Antikörper, dann weisen manchmal nur noch Antikörper gegen Belegzellen des Magens (► **Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen**), Schilddrüsen-spezifische Peroxidase (► **Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase**) oder gegen andere endokrine Organe, die oft mit Autoimmunadrenalinose assoziiert sind, auf die Autoimmunpathogenese des Morbus Addison hin. Die Bestimmung der Anti-NNR-Antikörper kann zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung gegen die übrigen möglichen Ursachen des Morbus Addison beitragen: Tuberkulose der Nebennieren, Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (Nekrose der Nebennieren vor allem infolge einer Meningokokken-sepsis) und andere.

Anti-NNR-Antikörper können auch Erkennungsmerkmal der Krankheitsbilder aus dem Kreis der Autoimmun-Polyendokrinopathien sein, diese sind charakterisiert durch die Assoziation mindestens zweier endokriner Erkrankungen und das Vorliegen eines oder mehrerer Autoantikörper gegen endokrine Organe sowie gegen Belegzellen des Magens und gegen quergestreifte Muskulatur. Beim Typ I (juvenile autoimmune Polyendokrinopathie) treten zusätzlich zur Nebennierenrinden-Insuffizienz Hypoparathyreoidismus und zumeist Perniziöse Anämie sowie eine mukokutane Candidiasis auf. Der häufigere Typ II ist gekennzeichnet durch eine Nebennierenrinden-Insuffizienz in Kombination mit Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse (Schmidt-Syndrom) sowie fallweise zusätzlich mit Diabetes mellitus Typ I (Carpenter-Syndrom).

**Literatur.** Anderson JR, Goudie RB, Gray KG, Timbury GC (1957) Autoantibodies in Addison's disease. *Lancet* 272:1123–1124  
Bettler C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23: 327–364

## Autoantikörper gegen Nebenschilddrüse

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Epithelkörperchen; Nebenschilddrüsen-Antikörper

**Englischer Begriff.** parathyroid gland autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen Nebenschilddrüse kommen bei idiopathischem Hypoparathyreoidismus und in Kombination mit anderen Autoantikörpern auch bei Polyendokrinopathie vor.

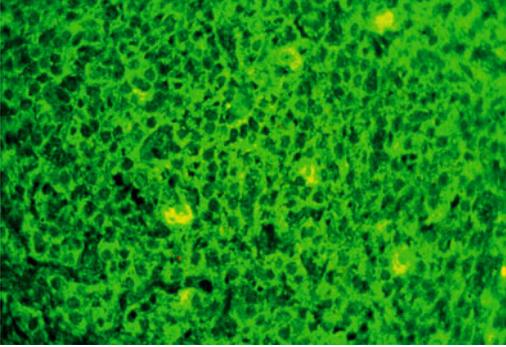
**Funktion und Pathophysiologie.** Bei einem Teil der Patienten mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus findet man im Serum Autoantikörper (überwiegend der Klasse IgG) gegen die Nebenschilddrüse. Das Vorliegen dieser Antikörper belegt die Autoimmun-Pathogenese bei diesen Patienten, kann aber auch Hinweis auf eine Autoimmun-Polyendokrinopathie sein.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Zum Nachweis der Autoantikörper gegen Zellen der Nebenschilddrüse durch indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) werden Gefrierschnitte der Glandula parathyroidea von Primaten als Standardsubstrat verwendet. Bei einem positiven Ergebnis zeigen die Hauptzellen und (hervorgehoben) die oxyphilen

Zellen der Nebenschilddrüse eine glatte bis feingranuläre Fluoreszenz (► Abb. 1). Mit einer parallel eingesetzten Rattennerie erfolgt eine sichere Abgrenzung zu ► [Autoantikörpern gegen Mitochondrien \(AMA\)](#). Bei einer Ausgangsverdünnung des Serums von 1:10 werden Autoantikörper der Klassen IgA, IgG und IgM erfasst. Als Antigen-Substrat eignet sich humanes Adenomgewebe, dessen Funktionsfähigkeit allerdings zuerst mit positiven Patientenserum und einer ausreichenden Anzahl negativer Kontrollen überprüft werden muss.



**Autoantikörper gegen Nebenschilddrüse.** Abb. 1. Substrat Nebenschilddrüse von Primaten

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Interpretation.** Antikörper gegen die Nebenschilddrüse weisen auf einen idiopathischen Hypoparathyreoidismus hin, gegebenenfalls in Verbindung mit einer Autoimmun-Polyendokrinopathie Typ 1 (Hypoparathyreoidismus, Nebennierenrinden-Insuffizienz und perniziöse Anämie sowie mukokutane Candidiasis).

**Literatur.** Eisenbarth GS, Gottlieb PA (2004) Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 350:2068–2079

### Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3

W. STÖCKER

**Synonym(e).** ANNA-3

**Englischer Begriff.** ANNA-3 autoantibodies; anti-neuronal nuclear antibodies type 3

**Definition.** Autoantikörper gegen ein 170-kDa-Protein in den Zellkernen der Purkinje-Zellen des Kleinhirns (das auch in den Podozyten der Nierenglomeruli exprimiert wird).

**Funktion und Pathophysiologie.** ANNA-3-Proteine werden sowohl in peripheren und zentralen Neuronen exprimiert, als auch, bei Antikörper-positiven Patienten, in Tumorgewebe.

**Analytik.** Der Nachweis von Autoantikörpern gegen neuronale Zellkerne Typ 3 ist mit dem indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT), ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#) mit Gefrierschnitten von Primatenkleinhirn möglich. Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3 zeigen eine Fluoreszenz der Purkinjezell-Nuclei sowie der Podozyten der Nieren-Glomeruli.

Im ► [Western Blot](#) mit aufgetrenntem Kleinhirnextrakt kommt es zu einer Reaktion bei 170 kDa.

ANNA-3 werden wegen der differenzialdiagnostischen Verwandtschaft der assoziierten Enzephalitis zu anderen paraneoplastischen neurologischen Syndromen parallel zu den übrigen Autoantikörpern gegen onkoneuronale Antigene untersucht.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tief-

kühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** ANNA-3 werden bei zerebellarer Ataxie, Myelopathie und Limbischer/Hirnstamm-Enzephalitis gefunden, sie sind mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen und Adenokarzinomen assoziiert und können den ersten Hinweis auf den zugrundeliegenden Tumor geben.

**Literatur.** Chan KH, Vernino S, Lennon VA (2001) ANNA-3 anti-neuronal antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol* 50:301–311

### Autoantikörper gegen Neuronkerne

► [Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene](#)

### Autoantikörper gegen Nierenglomeruli

► [Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran](#)

### Autoantikörper gegen Nierentubuli

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Basalmembran der Nierentubuli; tubuläre Basalmembran-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies against the tubular basement membrane

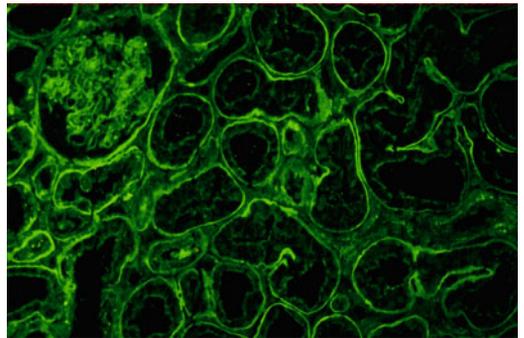
**Definition.** Antikörper gegen Antigene der Nierentubuli-Basalmembran

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Im indirekten Immunfluoreszenztest (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit dem Substrat Primatenniere (Ausgangsverdünnung 1:10) zeigt die tubuläre Basalmembran im positiven Fall überwiegend im Bereich der proximalen Nierentubuli eine lineare Fluoreszenz. Die Glomeruli bleiben negativ (► Abb. 1).

Auch Seren von Patienten mit Goodpasture-Syndrom und ► [Autoantikörpern gegen glomeruläre Basalmembran \(GBM\)](#) reagieren in einigen Fällen mit der Basalmembran eines Teils der Tubuli, zusätzlich zur Anfärbung der GBM.



**Autoantikörper gegen Nierentubuli.** Abb. 1. Substrat Primatenniere

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Antikörper gegen die tubuläre Basalmembran können bei verschiedenen Formen der Nephritis einschließlich Abstoßungsreaktionen nach Transplantation gefunden werden und differenzialdiagnostisch bei tubulointerstitiellen Erkrankungen helfen.

**Literatur.** Steblay RW, Rudofsky U (1971) Renal tubular disease and autoantibodies against tubular basement membrane induced in guinea pigs. *J Immunol* 107:589–594

### Autoantikörper gegen N-Methyl-D-Aspartatrezeptoren

▶ Autoantikörper gegen Glutamatatrezeptoren

### Autoantikörper gegen NMO-Antikörper

▶ Autoantikörper gegen Aquaporin 4

### Autoantikörper gegen NOR 90

▶ Autoantikörper gegen Zellkerne

### Autoantikörper gegen nuclear dots

▶ Autoantikörper gegen Zellkerne

### Autoantikörper gegen nukleäres Poren-Glykoprotein 210

▶ Autoantikörper gegen Glykoprotein 210

### Autoantikörper gegen Nukleoli

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Antinukleoläre Antikörper

**Englischer Begriff.** antinucleolar autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen Nukleoli sind eine Untergruppe der antinukleären Antikörper, erstere sind gegen Antigene der Nukleoli gerichtet.

Antigene des Nukleolus: U3-(n)RNP/Fibrillarin, RNS-Polymerase I, PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNS, Nukleolus-Organisator

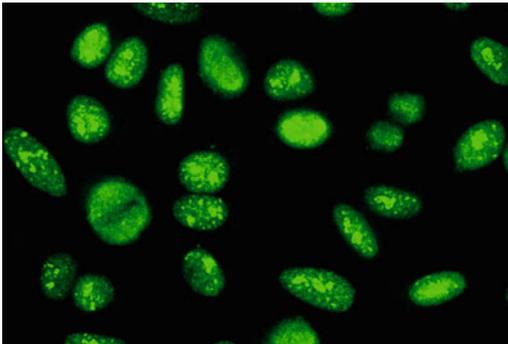
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

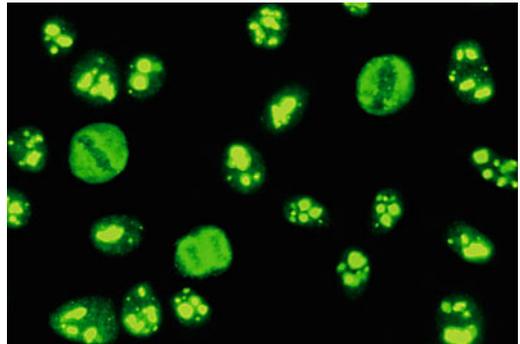
**Analytik.** Autoantikörper gegen Nukleoli zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) mit HEP-2-Zellen je nach Zielantigen eine **granuläre** (U3-nRNP/Fibrillarin) (▶ Abb. 1), eine **feintropfige** (RNS-Polymerase I) (▶ Abb. 2), eine **homogene** (PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNS) (▶ Abb. 3) oder eine **punktförmige** (NOR-90 Nukleolus-Organisatorregion) (▶ Abb. 4) Fluoreszenz der Nukleoli. NOR-90-Antikörper zeigen zusätzlich eine besonders auffällige grobpunktige Fluoreszenz in der Chromosomenregion der Metaphase-Zellen. Bei einem positiven Resultat im IIFT (▶ Immunfluoreszenz, indirekte) kann zur genauen Identifizierung des Zielantigens ein monospezifischer Test (▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay, Linienblot) mit aufgereinigten, gegebenenfalls rekombinanten Antigenen oder ein ▶ Western Blot mit Zellkern-Antigenen eingesetzt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

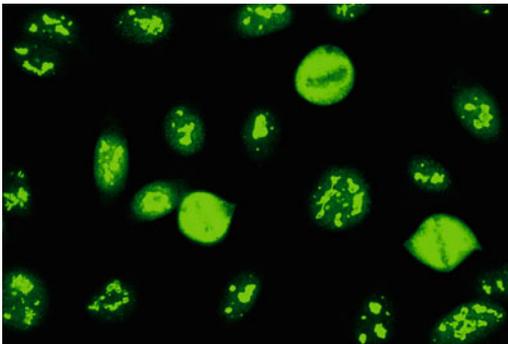
**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen Nukleoli im Serum von Patienten sind ein charakteristischer Befund bei der progressiven Systemsklerose (diffuse Form); ▶ Tab. 1.



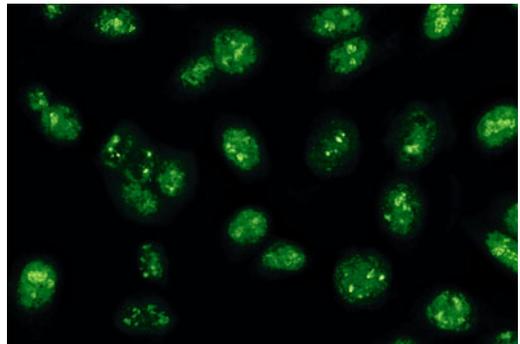
Autoantikörper gegen Nukleoli. Abb. 1. Autoantikörper gegen Fibrillarin. Substrat HEP-2-Zellen



Autoantikörper gegen Nukleoli. Abb. 3. Anti-PM-Scl. Substrat HEP-2-Zellen.



Autoantikörper gegen Nukleoli. Abb. 2. Anti-RNS-Polymerase I. Substrat HEP-2-Zellen.



Autoantikörper gegen Nukleoli. Abb. 4. Autoantikörper gegen Nukleolus-Organisator; NOR. Substrat HEP-2-Zellen

**Autoantikörper gegen Nukleoli. Tab. 1.** Antikörperprävalenz bei progressiver Systemsklerose (diffuse Form)

Antigen	Prävalenz (%)
Fibrillarin	5–10
PM-Scl	50–70 (einschließlich Overlap-Syndrom)
Scl-70 (Zellkernantigen, nicht beschränkt auf die Nukleoli)	25–75
RNS-Polymerase I	4
7-2-RNP (To)	selten
NOR-90 (Nukleolus-Organisatorregion)	selten

**Literatur.** Schlumberger W, Olbrich S, Müller-Kunert E et al (1994) Autoantikörper-Diagnostik mit der Substratkombination Humane Epithelzellen (HEp-2) und Primatenleber. Differenzierung der Antikörper durch Enzymimmuntests. Eigenverlag der EUROIMMUN AG, Lübeck, S 1–28

## Autoantikörper gegen nukleäres Mitoseapparat-Protein

► Autoantikörper gegen Spindelapparat

## Autoantikörper gegen nukleäres Poren-Glykoprotein 210

► Autoantikörper gegen Glykoprotein 210

## Autoantikörper gegen Nukleosomen

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Nukleosomen-Antikörper; Anti-Nukleosomen-Antikörper; ANuA

**Englischer Begriff.** autoantibodies to nucleosomes

**Funktion und Pathophysiologie.** Nukleosomen sind funktionelle Untereinheiten der Chromosomen und tragen zur dichten Packung der DNS im Zellkern bei. Sie bestehen aus einem Kern, der von den Histonproteinen H2A, H2B, H3 und H4 gebildet wird, und aus zwei Windungen DNS (zusammen 146 Basenpaare), die den Histonanteil umgeben. Zwischen zwei Nukleosomen befindet sich ein Bereich freier DNS (sog. Linker-DNS), der mit dem Histon H1 assoziiert ist.

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin befügen.

**Analytik.** Antikörper gegen Nukleosomen werden mit Enzymimmuntests (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**) bestimmt, deren Antigen-Beschichtung aus hoch aufgereinigten Nukleosomen besteht. Die Nukleosomen dürfen nicht mit DNS-Topoisomerase I verunreinigt sein, dem Autoantigen Scl-70, das eine hohe Affinität zu Nukleosomen besitzt.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Systemischer Lupus erythematoses, SLE

**Diagnostische Wertigkeit.** Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist gekennzeichnet durch das Auftreten verschiedener antinukleärer Antikörper (ANA): ► Autoantikörper gegen Doppelstrang-

DNA (dsDNA), ► Autoantikörper gegen Sm und ► Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine sind z. B. spezifische und sensitive Marker für SLE. Darüber hinaus können bei SLE Autoantikörper gegen Nukleosomen (ANuA) mit einer Prävalenz von 40–70 % nachgewiesen werden, je nach Krankheitsaktivität. Ihre Relevanz als charakteristischer Krankheitsmarker für SLE war jedoch bislang dadurch eingeschränkt, dass mit konventionell präparierten Nukleosomen auch 10–68 % der Seren von Sklerodermie-Patienten reagierten. Verwendet man als ELISA-Antigen eine Präparation von Mononukleosomen, die frei von H1, Scl-70 und anderen nicht-Histon-Proteinen ist, unterbleiben die falsch-positiven Reaktionen der Sklerodermie-Seren. Werden ANuA zusätzlich zu Autoantikörpern gegen dsDNS bestimmt, kann die serologische Trefferquote in der SLE-Diagnostik um 15–20 % gesteigert werden.

Autoantikörper gegen Nukleosomen treten unabhängig von AntidsDNS-Antikörpern auf: 18 % der SLE-Seren reagierten ausschließlich mit Nukleosomen und nicht mit dsDNS. Durch die zusätzliche Bestimmung der Anti-Nukleosomen-Antikörper kann daher die serologische Trefferquote in der SLE-Diagnostik deutlich gesteigert werden.

Antikörper gegen Nukleosomen weisen außerdem auf einen schweren SLE-Verlauf mit Lupus-Nephritis (LN) hin: Prävalenz bei Patienten mit transplantationspflichtiger LN: 79 %, ohne Transplantation: 18 %, SLE ohne Nephritis: 9 %.

**Literatur.** Suer W, Dährnich C, Schlumberger W, Stöcker W (2004) Autoantibodies in SLE but not in scleroderma react with protein-stripped nucleosomes. *J Autoimmun* 22:325–334  
Stinton LM, Barr SG, Tibbles LA, Yilmaz S, Sar A, Benediktsson H, Fritzer MJ (2007) Autoantibodies in lupus nephritis patients requiring renal transplantation. *Lupus* 16:394–400

## Autoantikörper gegen NuMA-Protein

► Autoantikörper gegen Spindelapparat

## Autoantikörper gegen OB

► Autoantikörper gegen Aminoacyl-tRNS-Synthetase

## Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-onkoneuronale Autoantikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies against onco-neuronal antigens

**Definition.** Onkoneuronale Antigene sind sowohl in verschiedenen Tumoren, als auch in normalen Zellen des Zentralen Nervensystems zu finden. Die entsprechenden Antikörper stehen in Zusammenhang mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen – denjenigen Komplikationen von Tumorerkrankungen, die nicht durch den Tumor, seine Metastasen oder durch vasculäre, infektiöse, metabolische bzw. therapiebedingte Ursachen ausgelöst werden; s. a. ► Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3, ► Autoantikörper gegen Amphiphysin, ► Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei (AGNA), ► Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ AMPA, ► Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ NMDA, ► Autoantikörper gegen Hu, ► Autoantikörper gegen Ma, ► Autoantikörper gegen PCA-2, ► Autoantikörper gegen Ri, ► Autoantikörper gegen Tr, ► Autoantikörper gegen Yo, ► Autoantikörper gegen Kaliumkanäle, ► Autoantikörper gegen Glycinrezeptoren und ► Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren. S. a. ► Autoantikörper gegen Aquaporin 4; hier handelt es sich allerdings nicht um ein neuronales Antigen im engen Sinne, sondern genauer um ein neurales Antigen, da es vorwiegend von Gliazellen (Astrozyten) exprimiert wird (► Tab. 1).

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin befügen.

**Analytik.** Goldstandard für die Untersuchung der Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene und die Abgrenzung zu nicht-neuronenspezifischen Autoantikörpern ist der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gefrierschnitten folgender Primatengewebe: Hippocampus, Kleinhirn, Großhirn, peripherer Nerv, fetaler Darm, Pankreas, Leber. Zum monospezifischen Nachweis dieser Autoantikörper werden zusätzlich transfierte HEK-Zellen („human embryonic kidney cells“) eingesetzt, die die unterschiedlichen onkoneuronalen Antigene exprimieren. Es werden zwei

Ausgangsverdünnungen parallel inkubiert, 1:10 und 1:100, untersucht werden die Immunglobulinklassen IgA, IgG und IgM, am sichersten in separaten Ansätzen.

Positive Ergebnisse können mit Hilfe von ► **Immunblots** bestätigt werden: Dazu verwendet man ► **Western Blots** auf der Basis von Kleinhirn- und Hippocampus-Extrakten oder Linienblots mit rekombinanten Antigenen. Western Blots bieten das komplette Antigenespektrum, Linienblots nur eine Auswahl rekombinanter Antigene. Linienblots sind jedoch leichter abzulesen.

**Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene. Tab. 1.** Klinisch relevante Antikörper als Marker einer paraneoplastischen Ätiologie [teilweise modifiziert nach Blaes (2012)]

Antigen oder Antikörper gegen	Alternative Bezeichnung (Anti-)	Antigen	Funktion	Neurologisches Syndrom	Häufigste Tumoren
<b>Gut charakterisierte paraneoplastische Antikörper gegen intrazelluläre Antigene (Tumorassoziation &gt; 95 %)</b>					
Hu	ANNA-1	Hu-Proteine	RNA-Bindung	Enzephalomyelitis, Neuropathie	SCLC, Neuroblastom
Ri	ANNA-2	NOVA	RNA-Bindung	Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie	Mammakarzinom, SCLC
Yo	PCA-1	cdr2, cdr62	DNA-Bindung	PKD	Ovarial-, Mamma-, Uteruskarzinom
Amphiphysin		Amphiphysin	Vesikel-Endozytose	Stiff-person-Syndrom	Mammakarzinom, SCLC
CV-2	CRMP5	CRMP5	Neuronale Entwicklung	Enzephalitis	SCLC, Thymom
Ma1	PNMA1	Ma-Protein (37 kDa)	Unbekannt	Rhombenzephalitis, PLE	Mammakarzinom, weitere
Ta/Ma2	PNMA2	Ma-Protein (40 kDa)	Unbekannt	Rhombenzephalitis, PLE	Hodenkarzinom
Recoverin		Recoverin	Photorezeptorprotein	Retinopathie	Lungenkarzinom
<b>Teilcharakterisierte paraneoplastische Antikörper (prädiktiver Wert bezüglich Paraneoplasie unklar)</b>					
PP	ANNA-3	170 kDa	Unbekannt	Neuropathie, PKD, PLE	SCLC
PCA-2		280 kDa	Unbekannt	Cerebellitis, Enzephalitis, LEMS, Neuropathie	SCLC
Tr	PCA-Tr	Unbekannt	Unbekannt	PKD	M. Hodgkin
Zic-4		Zic-Proteine	DNA-Bindung	PKD	SCLC
Titin		Titin	Muskelfilament	Myasthenia gravis	Thymom
Gliazell-Nuclei	AGNA	SOX-1	Transkriptionsfaktor	LEMS, PKD, Neuropathie	SCLC, Bronchialkarzinoid
Ganglionäre AChR		Ganglionäre (α3) AChR	Neurotransmitterrezeptoren	Autonome Neuropathie	SCLC, Lymphom, Blasen-, Mamma-, Prostata-, Rektumkarzinom, weitere
GAD		GAD65	Neurotransmittersynthese	Stiff-person-Syndrom, limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration	SCLC, Thymom, Nierenzell-, Pankreaskarzinom, weitere

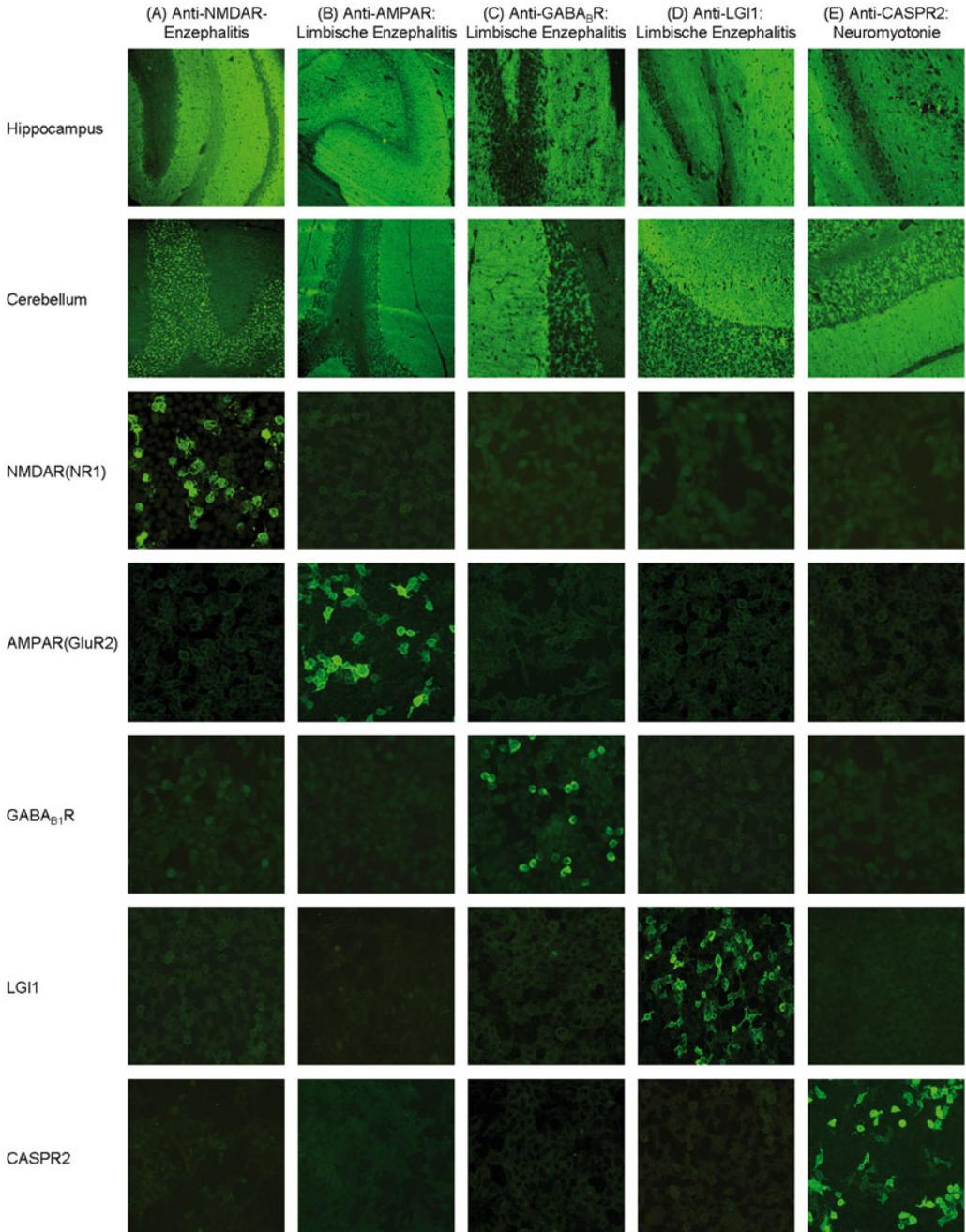
Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene. Tab. 1. (Fortsetzung)					
Antigen oder Antikörper gegen	Alternative Bezeichnung (Anti-)	Antigen	Funktion	Neurologisches Syndrom	Häufigste Tumoren
<b>Fakultativ paraneoplastische Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene (mit oder ohne Tumor auftretende Antikörper)</b>					
Glutamatrezeptoren, Typ AMPA	AMPA-Rezeptoren	Glur1- und Glur2-Untereinheit des Rezeptors	Neurotransmitterrezeptoren	Limbische Enzephalitis, atypische Psychose	SCLC, non-SCLC, Mammakarzinom, Thymom
Glutamatrezeptoren, Typ NMDA	NMDA-Rezeptoren	Extrazelluläre Domäne der NR1-Untereinheit des Rezeptors	Neurotransmitterrezeptoren	Anti-Glutamatrezeptoren-(Typ NMDA)-Enzephalitis, IgA, IgM: Periphere Neuropathie, Demenz, Psychose	Teratome (Ovarien, Testes), weitere
Metabotrope Glutamatrezeptoren 1	mGluR1	Extrazelluläre Domäne von mGluR1	Neurotransmitterrezeptoren	Kleinhirndegeneration	M. Hodgkin
Metabotrope Glutamatrezeptoren 5	mGluR5	Extrazelluläre Domäne von mGluR5	Neurotransmitterrezeptoren	Ophelia-Syndrom (Psychose)	M. Hodgkin
GABA <sub>B</sub> -Rezeptoren	Gamma-aminobuttersäure-B-Rezeptoren	Extrazelluläre Domäne der GABA <sub>B1</sub> -Untereinheit des Rezeptors	Neurotransmitterrezeptoren	Limbische Enzephalitis, Psychose	SCLC, Thymuskarzinom
LG11		VGKC-assoziiertes Protein (leucin-rich glioma-inactivated 1 protein)	Bestandteil transsynaptischer Komplexe	Limbische Enzephalitis, Demenz	Schilddrüsenkarzinom, Thymom, SCLC, Nierenzellkarzinom, Ovarialteratom
CASPR2		VGKC-assoziiertes Protein (contactin-associated protein-2)	Bestandteil von Adhäsionskomplexen	Neuromyotonie, Morvan-Syndrom, limbische Enzephalitis	Thymom
Glycinrezeptoren	GlyR	α1-Untereinheit des Rezeptors	Neurotransmitterrezeptoren	Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus	Thymom (selten)
VGCC			Spannungsabhängige Calciumkanäle	LEMS	SCLC
AChR		Nicotinerge AChR	Neurotransmitterrezeptoren	Myasthenia gravis	Thymom
<b>Antikörper gegen antigliale Antigene (sehr selten mit Tumoren auftretend)</b>					
AQP-4	NMO-IgG	Aquaporin-4-Protein	ZNS-Wasserkanäle	Neuromyelitis optica, longitudinale extensive transverse Myelitis, rezidivierende Optikusneuritis	Mamma-, Lungenkarzinom, Thymom, weitere

*CRMP* collapsin response mediator protein; *PP* Purkinjezellkerne und Podozytenkerne; *LEMS* Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom; *PKD* paraneoplastische Kleinhirndegeneration; *PLE* paraneoplastische limbische Enzephalitis; *SCLC* kleinzelliges Bronchialkarzinom; *VGCC* spannungsabhängige Calciumkanäle; *VGKC* spannungsabhängige Kaliumkanäle

Es empfiehlt sich, zusätzlich zur angeforderten Analyse die wichtigsten anderen Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene parallel zu untersuchen, wofür man in vielen Fällen durch eine schnelle und unvermutete lebenswichtige Diagnose entschädigt wird (bei jeder dritten positiven Reaktion). Zur Erfassung des gesamten Spektrums antionkoneuronaler Antikörper durch Immunfluoreszenz eignen

sich Biochip-Mosaiken: 20 oder mehr Substrate aus Gewebeschnitten und unterschiedlichen rekombinanten Zellen werden auf einem Reaktionsfeld nebeneinander angeordnet und mit der Probe inkubiert (► Abb. 1).

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ



**Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene. Abb. 1.** Nachweis von Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene durch indirekte Immunfluoreszenz. Antigensubstrate: Hippocampus und Cerebellum (Ratte), unterschiedlich transfizierte HEK-293-Zellen. S. a. ▶ [Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ AMPA](#), ▶ [Autoantikörper gegen Glutamatrezeptoren Typ NMDA](#), ▶ [Autoantikörper gegen Kaliumkanäle](#)

**Interpretation.** Zwei Drittel der Patienten mit paraneoplastischen neurologischen Syndromen weisen Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene im Serum oder im Liquor auf. Dieser Befund ist oft das erste Zeichen des zugrundeliegenden Tumors. Er beweist nicht nur die paraneoplastische Ätiologie, sondern erleichtert auch aufgrund der Assoziation mit bestimmten Tumortypen die Tumorsuche.

**Literatur.** Wandinger KP, Klingbeil C, Gneiss C, Waters P, Dalmau J, Saschenbrecker S, Borowski K, Deisenhammer F, Vincent A, Probst C, Stöcker W (2011) Neue serologische Marker zur Differentialdiagnose der Autoimmun-Enzephalitis. *J Lab Med* 35:329–342  
Blaes F, Grisold W, Grabbe S, Hübner J, Kleeberg U, Kregge S, Leyboldt F, Rauer S, Roelcke U, Schreckenberger M, Singer S, Stummer W, Voltz,

R, Wandinger KP, Weller M, Wörmann B (2012) Paraneoplastische Syndrome. Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 5., überarb. Aufl. Thieme Verlag (im Druck)

## Autoantikörper gegen Ovar

► Autoantikörper gegen Steroidhormone-produzierende Zellen

## Autoantikörper gegen oxidiertes LDL

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** oxLDL-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies to oxidized LDL

**Funktion und Pathophysiologie.** Oxidiertes ► **Low-Density-Lipoprotein** (LDL) stellt den Hauptanteil der in atherosklerotischen Läsionen enthaltenen Lipoproteine. Bei verschiedenen autoimmunen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Antiphospholipid-Syndrom, progressive Systemisklerose, Diabetes mellitus, Myokardinfarkt) konnten Komplexe aus oxidiertem LDL (oxLDL) und dem Phospholipid-bindenden Plasmaprotein  $\beta$ 2-Glykoprotein I ( $\beta$ 2GPI) nachgewiesen werden.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Bisher sind Autoantikörper gegen oxidiertes LDL sowie gegen den Komplex aus oxLDL/ $\beta$ 2GPI beschrieben. Sie werden mittels ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** bestimmt.

**Indikation.** Möglicherweise Risikoeinschätzung arterieller Thrombosen bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und Antiphospholipid-Syndrom sowie generell als Marker der Progression einer Atherosklerose, vor allem in Zusammenhang mit verschiedenen autoimmunen und chronisch-entzündlichen Erkrankungen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen oxLDL/ $\beta$ 2GPI wurden bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes sowie mit Antiphospholipid-Syndrom gefunden. Sie weisen auf arterielle Thrombosen hin. Ob diese Autoantikörper das Potenzial eines prognostischen Markers besitzen, ist Gegenstand aktueller Forschungsprojekte.

**Literatur.** Salonen JT, Yla-Hertuala S, Yamamoto R et al (1992) Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 339:883-887

## Autoantikörper gegen p53

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** p53-Antikörper; Autoantikörper gegen den Tumorsuppressor-Faktor p53

**Englischer Begriff.** antibodies to p53

**Definition.** p53 ist ein Protein, das als Transkriptionsfaktor im Zellkern an der Übermittlung proliferationshemmender und proapoptischer Signale beteiligt ist. Es kann Zellen vor maligner Entartung schützen und das Entstehen von Tumoren verhindern. p53 ist das Produkt eines sogenannten Tumor-Suppressorgens. Diese Gene codieren Proteine, die das Zellwachstum inhibieren, und stellen somit ein Gegengewicht zu den proliferationsaktivierenden Proto-Onkogenen dar.

Das p53-Gen ist das am häufigsten in menschlichen Tumoren mutierte Tumor-Suppressorgens. Mutationen des p53-Gens führen zur Akkumulation des Proteins in der Zelle.

**Funktion und Pathophysiologie.** In seiner mutierten Form kann sich p53 an verschiedene zelluläre Proteine binden (z. B. an Hitzeschock-Proteine). Es ist dann in einigen Fällen auch im Blut nachweisbar. Dies

ist eventuell die Ursache dafür, dass es bei Patienten mit verschiedenen malignen Erkrankungen zur Bildung von Autoantikörpern gegen (mutiertes) p53 kommen kann, wie etliche Studien belegen.

Außer bei Tumoren kommen p53-Antikörper (seltener) auch bei einigen nichtmalignen Erkrankungen vor, etwa bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen: systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Wegener-Granulomatose oder Morbus Basedow. Beim Nachweis von p53-Antikörpern muss jedoch immer ein möglicherweise nicht entdeckter Tumor als Ursache in Betracht gezogen werden.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** mit p53 als Zielantigen

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen p53 können bei vielen malignen Erkrankungen nachgewiesen werden, sie dienen als Marker für Diagnose, Prognose und Therapieverlauf.

Bei Tumorpatienten mit Mutationen im p53-Gen ist die Prävalenz besonders hoch, sie beträgt 30–50 %.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Bestimmung der p53-Autoantikörper ermöglicht in Einzelfällen die Frühdiagnostik von Kolon-, Ovarial- und Leberkarzinomen. Da das Auftreten von p53-Autoantikörpern in den meisten Fällen auf eine bösartige Erkrankung hinweist, eignet sich dieser Parameter auch zur Überwachung von Risikopatienten, wie z. B. starken Rauchern, Patienten mit langjährigen kolorektalen Adenomen und Verdacht auf ein Kolonkarzinom, Personen, die mit cancerogenen Stoffen arbeiten oder die ein genetisch bedingtes Tumorrisiko (z. B. für ein Lungen-, Leber- oder Mammakarzinom) tragen.

**Literatur.** Soussi T (2000) p53 Antibodies in the sera of patients with various types of cancer: a review. *Cancer Res* 60:1777-1788  
Crawford LV, Pim DC, Bulbrook RD (1982) Detection of antibodies against the cellular protein p53 in sera from patients with breast cancer. *Int J Cancer* 30:403-408

## Autoantikörper gegen Pankreas-Azinuszellen

► Autoantikörper gegen Pankreassekret

## Autoantikörper gegen Pankreasinseln

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Pankreasinselzell-Antikörper; Antikörper gegen endokrines Pankreasgewebe; Inselzell-Antikörper; Autoantikörper gegen endokrines Pankreasgewebe

**Englischer Begriff.** islet cell antibodies; ICA

**Definition.** Autoantikörper gegen Antigene der Pankreasinseln. Drei relevante Zielantigene wurden bisher identifiziert: Die Enzyme ► **Glutamatdecarboxylase** (GAD), Tyrosin-Phosphatase (Insulinomassoziertes Antigen 2, IA2) und der Zinktransporter ZnT8.

**Funktion und Pathophysiologie.** Durch den serologischen Nachweis der Autoantikörper gegen Pankreasinseln kann die Diagnose eines Typ-I-Diabetes mellitus abgesichert werden. Darüber hinaus kann man präklinische Autoimmunreaktionen bei Risikopersonen aufdecken.

Folgende Beobachtungen lassen vermuten, dass Inselzell-Antikörper keine Rolle bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ I spielen:

— Die Erkrankung wird nicht von der Mutter auf den Fetus übertragen.

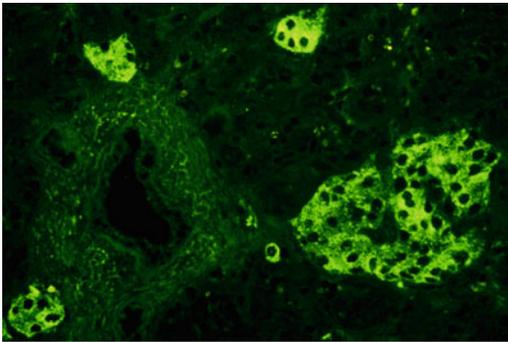
- Eine Plasmapherese führt nicht zur Besserung der Krankheit.
- Im Tierexperiment lässt sich die Erkrankung nicht mittels ICA-haltiger Seren übertragen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Im indirekten Immunfluoreszenztest (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit dem Substrat Primatenpankreas (Ausgangsverdünnung parallel 1:10 und 1:100, Dauer erster Inkubationsschritt 18 h) beobachtet man eine glatte bis körnige zytoplasmatische Fluoreszenz aller Inselzellen (► **Abb. 1**).

Als monospezifische Testsysteme sind ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assays** und ► **Radioimmunoassays** zum Nachweis der Antikörper gegen die wichtigsten Antigene GAD (► **Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase**) und IA2 (Tyrosin-Phosphatase; ► **Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2**) verfügbar. Für ► **Autoantikörper gegen Zinktransporter ZnT8** existiert gegenwärtig kein kommerzielles Testsystem.



**Autoantikörper gegen Pankreasinseln.** **Abb. 1.** Substrat Primatenpankreas

**Internationale Einheit.** Für den Immunfluoreszenztest stellt die Juvenile Diabetes Foundation (JDF) ein Referenzserum zur Verfügung. Dementsprechend sollten die Ergebnisse in JDF-Einheiten (JDFU) angegeben werden. Dabei ermittelt man durch indirekte Immunfluoreszenz parallel die Titer der positiven Patientenproben und des Referenzserums und errechnet in Kenntnis der JDF-Einheiten des Referenzserums im Dreisatz die JDF-Einheiten für die Patienten.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Die Bestimmung der Autoantikörper gegen Antigene der Pankreasinseln dient einerseits dazu, die Diagnose Typ-1-Diabetes mellitus abzuschließen und andererseits präklinische Autoimmunreaktionen bei Risikopersonen aufzudecken: In 90 % der Fälle lassen sich bereits vor dem Zeitpunkt der klinischen Manifestation ein oder mehrere Diabetes-mellitus-assoziierte Autoantikörper im Serum feststellen. Ihr Nachweis ermöglicht dann eine frühzeitige Identifizierung der Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko. Durch geeignete Interventionen, z. B. die Regulierung der Glukosekonzentration auf einem niedrigen Niveau oder immunsuppressive Maßnahmen, lässt sich unter Umständen ein Ausbruch der Erkrankung verhindern.

In Deutschland gibt es vier Millionen Altersdiabetiker – als Typ-II-Diabetiker klassifizierte Personen. Von ihnen gehören aber 10 % dem Typ I an („latent autoimmune diabetes of adults“, LADA). Die Fehldiagnose hat fatale Auswirkungen: Man dürfte diesen Patienten primär keine oralen Antidiabetika verabreichen, sondern dürfte sie ausschließlich mit Insulin versorgen, um die Pankreasinseln nicht unnötig zu stimulieren und sie dadurch der weiteren Autoaggression auszusetzen. Nach Abklingen der Insulitis bliebe in vielen Fällen eine Restfunktion des endokrinen Pankreas erhalten. Bei allen neu

diagnostizierten Diabetikern sollten daher im Serum die Diabetes-mellitus-assoziierten Autoantikörper untersucht werden, um die Fälle mit Typ I zu identifizieren.

**Diagnostische Wertigkeit.** Der Antikörpertiter nimmt mit dem Fortschreiten der Erkrankung ab.

**Literatur.** Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D (1974) Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2:1279–1283

## Autoantikörper gegen Pankressekret

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Azinuszellen des Pankreas; Pankreas-Azinuszell-Antikörper; PAK

**Englischer Begriff.** autoantibodies against pancreatic acini; aab to exocrine pancreas; aab to pancreatic juice

**Definition.** Autoantikörper bei Morbus Crohn, die sich gegen die Azinuszellen und das Sekret des Pankreas richten

**Funktion und Pathophysiologie.** Autoantikörper gegen Azinuszellen des Pankreas sind ein sicheres Erkennungsmerkmal des Morbus Crohn, sie stellen das serologische Pendant zu den ► **Autoantikörpern gegen intestinale Becherzellen** (Becherzell-Antikörper) bei Colitis ulcerosa dar. Beide Antikörper besitzen hinsichtlich ihrer Organspezifität und Krankheitsassoziation sowie ihrer oft hohen Serumkonzentrationen eine ähnlich große Signifikanz wie andere Autoantikörper für Erkrankungen, deren Autoimmunpathogenese bereits allgemein akzeptiert wird, beispielsweise ► **Autoantikörper gegen Desmosomen** für den Pemphigus vulgaris oder ► **Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran** für das Goodpasture-Syndrom. Dass nur ein Teil der Patienten Autoantikörper aufweist, ist kein Gegenargument, sondern entspricht ebenfalls den Verhältnissen bei Erkrankungen mit gesicherter Autoimmunpathogenese. Bei Patienten mit akuter oder chronischer Pankreatitis sind nur in Ausnahmefällen Pankreas-Antikörper feststellbar, die Titer sind immer sehr niedrig, IgG kommt im Gegensatz zu Morbus Crohn praktisch nicht vor.

Pankreas-Azinuszell-Autoantikörper ließen sich durch Pankressekret neutralisieren. Sie sind möglicherweise Ausdruck einer pathogenetisch bedeutsamen Autoimmunität: Es liegt nahe, dass die Entzündung der Darmwand bei Morbus Crohn durch das im Pankressekret enthaltene Autoantigen hervorgerufen wird. Betroffen sind nur Darmabschnitte vom Ileum abwärts, in denen die Antigenkonzentration ausreicht, das sensibilisierte Immunsystem zu stimulieren. Die physiologisch vorgesehene lange Verweildauer des Darminhalts im Ileum erhebt diesen Darmabschnitt zur Prädilektionsstelle; an diesem Ort der häufigsten Manifestation des Morbus Crohn („Ileitis terminalis“) kann sich das Autoimmunpotenzial ausgiebig mit dem Autoantigen auseinandersetzen. Der für Morbus Crohn typische diskontinuierliche Übergang von Colonbereichen mit schwerer Entzündung zu völlig normaler Schleimhaut könnte dadurch erklärt werden, dass eine zusammenhängende Stuhlsäule sich eine Zeit lang nicht verschiebt und das enthaltene Autoantigen währenddessen die Mechanismen der Autoaggression in Bewegung setzt, die zu einer lokal scharf begrenzten Entzündung führen.

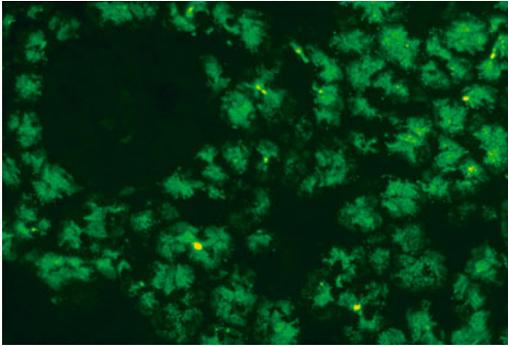
Die bei Morbus Crohn mit noch höherer Prävalenz parallel auftretenden Antikörper gegen Bierhefe (► **Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae***) und gegen verschiedene Infektionserreger rühren vermutlich von einer sekundären Immunisierung her, bedingt durch die Adjuvans-Wirkung der spezifischen Auseinandersetzung des Immunsystems mit Pankressekret.

Die Entdeckung der Antikörper gegen das exokrine Pankreas war ein reiner Zufallsbefund und der unmittelbare Ertrag des Einsatzes von BIOCHIP-Mosaiken. Vorher wurden allenfalls Antikörper gegen Bestandteile der Darmmukosa untersucht. Ein gegen Pankreasantigen gerichteter Autoimmunmechanismus wurde niemals in Betracht gezogen, da dieses Organ in der Regel am Krankheitsgeschehen nicht beteiligt ist.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Pankreassekret werden durch indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) bestimmt, als Substrat werden Gefrierschnitte eines Primatenpankreas eingesetzt (► **Abb. 1**). Die Ausgangsverdünnung beträgt 1:10. Sowohl IgA als auch IgG werden untersucht, IgM spielt keine Rolle.



**Autoantikörper gegen Pankreassekret.** Abb. 1. Substrat Primatenpankreas

Mit positiven Seren kann man zwei relevante Muster differenzieren: Eine netzig-granuläre und eine tropfige Fluoreszenz im Bereich der Azinuszellen, die Inseln werden nicht mit angefärbt. Nur genau diese beiden Muster dürfen als positiv bewertet werden, die Vielzahl der übrigen Fluoreszenzbilder, die sich auf exokrinem Pankreas darstellen können, haben nichts mit Morbus Crohn zu tun. Die netzig-granuläre Fluoreszenz beruht auf einer Reaktion mit dem inzwischen identifizierten Autoantigen CUZD1; das Zielantigen, das der tropfigen Fluoreszenz entspricht, ist das Glykoprotein GP-2. Anstelle der Gewebeschnitte des Pankreas kann man heute mit diesen beiden Autoantigenen transfizierte HEK-293-Zellen als Substrate einsetzen, wodurch die Nachweis-Empfindlichkeit um 25 % gesteigert wird.

Autoantikörper gegen Pankreassekret bestehen in 9 % der positiven Fälle nur aus IgA, in 36 % nur aus IgG, in 55 % liegen beide Immunglobulinklassen vor. Titer ab 1:32 beweisen einen Morbus Crohn.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Differenzialdiagnostik der chronisch-entzündlichen Darmkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)

**Interpretation.** Autoantikörper gegen Pankreassekret (Azinuszellen) sind pathognomonisch für Morbus Crohn. Deren Prävalenz beträgt im Durchschnitt 39 %, bei Bestehen der Krankheit seit mehr als 2 Jahren 50 %.

Bei Colitis ulcerosa kommen Pankreas-Antikörper nur in Ausnahmefällen und bei gesunden Blutspendern praktisch niemals vor.

**Diagnostische Wertigkeit.** Zusätzlich zu Pankreas-Azinuszell-Autoantikörpern findet man bei Morbus Crohn Anti-*Saccharomyces-cerevisiae*-Antikörper (ASCA), und zwar bei 67 % der Seren. Nur selten werden diese beiden Antikörper bei Colitis ulcerosa beobachtet. Zusammen mit den Autoantikörpern gegen Pankreassekret ergibt sich damit eine serologische Trefferquote für Morbus Crohn von 80 %. Unter Einbeziehung der ► **Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen** (BAK, 28 % bei Colitis ulcerosa) und gegen neutrophile Granulozyten (pANCA; 67 % bei Colitis ulcerosa, 7 % bei Morbus Crohn), lässt sich ohne Kenntnis der Klinik, allein durch eine serologische Diagnostik bei vier von fünf Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmkrankungen zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unterscheiden (da alle Autoantikörper unabhängig voneinander vorkommen und völlig unterschiedliche Zielantigene erkennen). Aller-

dings sind ► **Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma** nicht ausreichend spezifisch.

**Literatur.** Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Stöcker K, Jantschek G (1984) Autoantikörper gegen exokrines Pankreas und gegen intestinale Becherzellen in der Diagnostik des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. Dtsch Med Wochenschr 109:1963–1969

Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stöcker K, Jantschek G, Scriba PC (1987) Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 139:41–52

Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L, Reinhold D, Büttner T, Büning C, Feist E, Conrad K (2009) The zymogen granule membrane glycoprotein GP2 is a major autoantigen of pancreatic antibodies –relevance in diagnostics and pathogenesis of Crohn's disease. In: Conrad K et al (eds) From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Pabst Science Publishers, pp 449–462

Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L, Feist E, Büttner T, Reinhold D, Jungblut PR, Porstmann T, Laass MW, Büning C, Henker J, Conrad K (2009) Identification of GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease. Gut 58:1620–1628

Stöcker W, Teegen B, Probst C, Aulinger-Stöcker K, Ludwig D, Glocker MO, and Komorowski L (2009) CUZD1 and GP2 are the exocrine pancreas autoantigens in Crohn's disease. In: Conrad K et al (eds) From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Pabst Science Publishers:463–473

## Autoantikörper gegen paraneoplastisches Antigen 1/2

► Autoantikörper gegen Ma

## Autoantikörper gegen Parathyreoidea

► Autoantikörper gegen Nebenschilddrüse

## Autoantikörper gegen Parietalzellen

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Belegzellen des Magens; Parietalzell-Antikörper; Autoantikörper gegen H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase

**Englischer Begriff.** antibodies against parietal cells

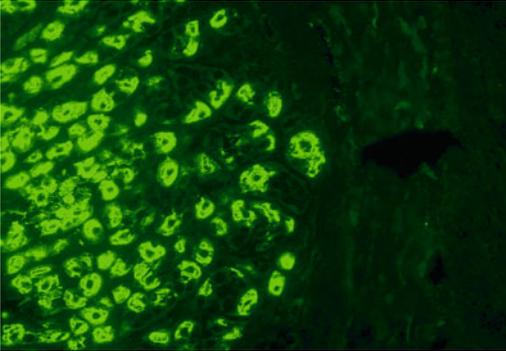
**Definition.** Autoantikörper gegen Parietalzellen (Belegzellen) des Magens. Diese Zellen produzieren Salzsäure und Intrinsic-Faktor, der zur Resorption von Vitamin B12 benötigt wird. Als ein Zielantigen der Autoantikörper gegen Parietalzellen ist das Enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase identifiziert worden, das an der Salzsäureproduktion maßgeblich beteiligt ist. Darüber hinaus können Parietalzell-Antikörper möglicherweise auch gegen Gastrinrezeptoren gerichtet sein. Beide Antigene befinden sich auf der Oberfläche der Parietalzellen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Im indirekten Immunfluoreszenztest (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit dem Substrat Primatenmagen (Ausgangsverdünnung 1:10) fluoresziert bei einer positiven Reaktion das Zytoplasma der Parietalzellen in der Magenschleimhaut, die Fluoreszenz ist fein- bis grobschollig. Alle anderen Strukturen sind dunkler. Bei einer negativen Reaktion zeigen die Parietalzellen des Magens eine gleich dunkle Fluoreszenz wie die Umgebung (► **Abb. 1**).

Parietalzell-Antikörper werden beim Mikroskopieren oft verwechselt mit ► **Autoantikörpern gegen Mitochondrien** (AMA). Diese ergeben eine gleichmäßige feinkörnige Fluoreszenz des Zytoplasmas der Belegzellen, wobei deren Umgebung (schwächer) mitreagiert. Durch eine Harnstoff-Vorbehandlung der Gefrierschnitte des Magens wird das typische Muster der Mitochondrien-Antikörper nahezu völlig unterdrückt. Somit können Parietalzell-Antikörper neben



**Autoantikörper gegen Parietalzellen.** Abb. 1. Substrat Primatenmagen.

gleichzeitig vorliegenden AMA zuverlässig bestimmt werden, die Auswertung der Immunfluoreszenz wird erleichtert, Sensitivität und Spezifität werden erhöht.

Mittels eines monospezifischen ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** können Antikörper gegen  $H^+/K^+$ -ATPase nachgewiesen werden, das maßgebliche Zielantigen der PCA.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen Parietalzellen können bei Patienten mit chronisch-atrophischer Gastritis, perniziöser Anämie und funikulärer Myelose, aber auch bei Patienten mit Autoimmun-Endokrinopathien nachgewiesen werden. Sie gehören vornehmlich den Immunglobulinklassen IgA und IgG an.

Bei allen Patienten mit Belegzell-Antikörpern konnte endoskopisch eine chronisch-atrophische Gastritis aufgedeckt werden, die Prävalenz beträgt nahezu 100 %, solange die Magenschleimhaut noch nicht vollständig atrophisch ist.

Während die diagnostische Sensitivität für die perniziöse Anämie mit 80–90 % sehr hoch ist, ist die Spezifität für chronisch-atrophische Gastritis, perniziöse Anämie und funikuläre Myelose durch die Vielzahl der weiteren mit Belegzell-Antikörpern assoziierten Krankheitsbilder (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Diabetes mellitus Typ I, Autoimmunadrenatitis, idiopathischer primärer Hypoparathyreoidismus) und die hohe Prävalenz bei gesunden Blutspendern (5–10 %, zunehmend mit dem Alter) eingeschränkt. Die Prävalenz der Parietalzell-Antikörper nimmt im Verlauf der chronisch-atrophischen Gastritis ab.

**Literatur.** Taylor KB, Roitt IM, Doniach D et al (1962) Autoimmune phenomena in pernicious anaemia: Gastric antibodies. *Br Med J* 2:1347–13527

## Autoantikörper gegen Parotis-Ausführungsgänge

▶ Autoantikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge

## Autoantikörper bei PBC

▶ PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper

## Autoantikörper gegen PCA-2

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Purkinjezellen-Autoantikörper 2; Autoantikörper gegen Purkinjezellen 2

**Englischer Begriff.** Purkinje cell cytoplasmic autoantibodies 2

**Definition.** Autoantikörper gegen ein 280-kDa-Protein der Purkinjezellen des Kleinhirns.

**Funktion und Pathophysiologie.** PCA-2-Proteine werden sowohl in peripheren und zentralen Neuronen exprimiert, als auch, bei Antikörper-positiven Patienten, in Tumorgewebe.

**Analytik.** Zum Nachweis von Autoantikörpern gegen PCA-2 eignet sich der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gefrierschnitten von Primatenkleinhirn. Autoantikörper gegen PCA-2 zeigen eine Fluoreszenz des Purkinjezell-Zytoplasmas, die sich bis in die Dendriten erstreckt.

Im ▶ **Western Blot** mit aufgetrenntem Kleinhirnextrakt kommt es zu einer Reaktion bei 280 kDa.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** PCA-2-Antikörper können den ersten Hinweis auf einen zugrundeliegenden Tumor geben. Antikörper gegen PCA-2 sind mit der Limbus-/Hirnstamm-Enzephalitis, der cerebellären Ataxie, dem Lambert-Eaton-myasthenischen Syndrom (LEMS), der autonomen und motorischen Neuropathie nachweisbar und häufig mit gynäkologischen Tumoren und dem kleinzelligen Bronchialkarzinom assoziiert; s. a. ▶ **Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene.**

**Literatur.** Vernino S, Lennon V (2000) New Purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. *Ann Neurol* 47:297–305

Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmaj J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler CH, Verschuren JJ, Vincent A, Voltz R (2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1135–1140

## Autoantikörper gegen PCNA

W. STÖCKER

**Synonym(e).** PCNA-Antikörper; Anti-PCNA; Anti-Cyclin I

**Englischer Begriff.** anti-PCNA (proliferating cells' nuclear antigen) autoantibodies

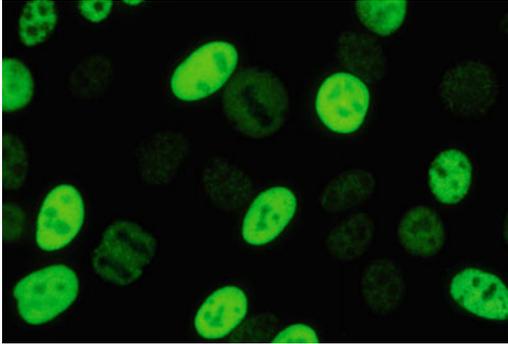
**Definition.** Die Autoantikörper richten sich gegen Epitope des PCNA (proliferating cells' nuclear antigen). Es handelt sich um ein Hilfsprotein der DNA-Polymerase delta und hat eine Molmasse von 36 kDa. PCNA nimmt aufgrund seiner Funktion eine Schlüsselstellung bei der Steuerung des Zellzyklus ein: Mit seinem Erscheinen beginnt die S-Phase. Das Protein wird bis zur Mitte der G2-Phase wieder abgebaut.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Antikörper gegen PCNA zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) ein Zellzyklus-abhängiges Fluoreszenzmuster (▶ **Abb. 1**). Die Hälfte der Zellkerne aller Interphase-Zellen weist eine helle, feingranuläre Grundfluoreszenz auf, unter Aussparung der Nukleoli. Bei der anderen Hälfte findet man das gleiche Fluoreszenzmuster, die Intensität ist aber um den Faktor 10 geringer. In der Mitose ist der Bereich der kondensierten Chromosomen nicht mit angefärbt, die Umgebung der Chromosomen zeigt eine nur schwache feingranuläre Fluoreszenz, in Muster und Intensität die dunkleren Kernen der Interphase-Zellen entsprechend.

Antikörper gegen PCNA werden oft mit Autoantikörpern gegen Mitosin (Cyclin II) verwechselt, die mit CENP-F (▶ **Autoantikörper gegen CENP-F**) assoziiert oder identisch sind. Antikörper sowohl gegen PCNA als auch gegen Mitosin weisen die gleiche Besonderheit auf, dass nur etwa die Hälfte der Zellkerne eine starke Reaktion zeigt, die übrigen Zellkerne reagieren um ein Vielfaches schwächer. Bei Anti-



Autoantikörper gegen PCNA. Abb. 1. Substrat HEp-2-Zellen

körpern gegen PCNA zeigen die mitotischen Zellen außerhalb der Chromosomenregion aber eine nur schwache Fluoreszenz, während sie sich bei Antikörpern gegen Mitosin perichromosomal besonders stark glatt bis feingranulär darstellen.

Bei einem positiven Resultat im IIFT kann zur genauen Identifizierung des Zielantigens ein monospezifischer Test (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Linienblot) mit aufgereinigtem, gegebenenfalls rekombinantem PCNA eingesetzt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** PCNA-Autoantikörper sind spezifisch für den systemischen Lupus erythematoses. Die Prävalenz beträgt aber nur 3 %.

**Literatur.** Miyachi K, Fritzlér MJ, Tan CK (1978) Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. *J Immunol* 121:2228–2234  
Kawamura K, Kobayashi Y, Tanaka T et al (2000) Intracellular localization of proliferating cell nuclear antigen during the cell cycle in renal cell carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 22:107–113

## Autoantikörper gegen Periplakin

► Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

## Autoantikörper gegen Phosphatidylserin

► Autoantikörper gegen Phospholipide

## Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren

W. SCHLUMBERGER, W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen PLA<sub>2</sub>R; Anti-PLA<sub>2</sub>R-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** Autoantibodies against phospholipase A<sub>2</sub> receptors (PLA<sub>2</sub>R); anti-PLA<sub>2</sub>R autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren vom M-Typ sind spezifische Marker für die primäre membranöse Glomerulonephritis (MGN, Synonym: idiopathische membranöse Nephropathie, IMN).

**Funktion und Pathophysiologie.** Die MGN ist eine Folge von Immunreaktionen gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren (transmembrane Glykoproteine, die in den Nierenglomeruli auf der Oberfläche der Podozyten exprimiert werden). Im Bereich der glomerulären Basalmembran lagern sich Immunkomplexe ab und aktivieren das Komplementsystem, es kommt zu Überproduktion von Kollagen IV und Laminin, Zerstörung des Zytoskeletts der Podozyten, Verbreiterung der Basalmembran und Proteinurie.

MGN ist die häufigste Nierenerkrankung mit nephrotischem Syndrom. Je stärker die Proteinurie ist, desto höher ist das langfristige Ri-

siko für ein Nierenversagen. Hohe Mortalität in Zusammenhang mit thromboembolischen und kardiovaskulären Komplikationen.

**Analytik.** Indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) unter Verwendung PLA<sub>2</sub>R-transfizierter HEK-293-Zellen als Substrat. Einstiegsverdünnung ist 1:10.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Diagnose der MGN erfolgte bisher durch histologische sowie elektronenmikroskopische Untersuchung von Nierenbiopsien. Kennzeichnend ist hierbei die Ablagerung von Immunkomplexen auf der Außenseite der glomerulären Basalmembran. Seit kurzem lässt sich die Erkrankung durch den serologischen Nachweis zirkulierender Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren erkennen. Sie gehören vorwiegend der Immunglobulinklasse IgG an, sind hochspezifisch und können im Serum von über 70 % der Patienten mit MGN nachgewiesen werden. Bei Gesunden und Patienten mit Lupus oder IgA-Nephritis finden sich diese Autoantikörper hingegen nicht.

**Literatur.** Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ (2009) M-type Phospholipase A<sub>2</sub> receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 361:11–21

Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RA (2011) An immunofluorescence test for phospholipase-A<sub>2</sub>-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 26:2526–2532

Gunnarsson I, Schlumberger W, Rönnelid J (2011) PLA<sub>2</sub> receptor antibodies as serological markers of idiopathic membranous nephritis are absent in active membranous lupus nephritis. In: Conrad K et al (Hrsg) From prediction to prevention of autoimmune diseases: Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity. Pabst Science Publishers, pp 232–233

## Autoantikörper gegen Phospholipide

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Phospholipid-Antikörper; aPL-Antikörper

**Englischer Begriff.** phospholipid autoantibodies

**Definition.** Antikörper gegen Phospholipide richten sich gegen Komplexe aus Phospholipiden und Plasmaproteinen

**Struktur.** Grundbaustein der Phospholipide ist die Phosphatidsäure, bestehend aus einer Phosphorsäure verestert mit Glycerin und zwei Fettsäuren, die wiederum verestert ist mit einer polaren Gruppe (z. B. Serin, Glycerin). Handelt es sich bei der polaren Gruppe z. B. um Serin, so ist die Bezeichnung des Phospholipids Phosphatidylserin. Beim Cardiolipin sind zwei Phosphatidsäuren mit einem weiteren Glycerin verknüpft.

**Funktion und Pathophysiologie.** Hintergrund: Autoantikörper gegen Phospholipide wurden zunächst als Störfaktoren bei infektionsserologischen Untersuchungen entdeckt (Wassermann-Test, VRDL-Test). Erst in den 80er Jahren wurde erkannt, dass Patienten mit Antikörpern gegen Phospholipide häufig an SLE und anderen Autoimmunerkrankungen litten.

Pathogenese: Entsprechend den verschiedenen Angriffspunkten der Autoantikörper gegen Phospholipide ist die Pathogenese vielgestaltig. Neben der Aktivierung von Endothel, möglicherweise einhergehend mit direkter Schädigung, kann es zu einer direkten Aktivierung von Thrombozyten und zu Störungen der humoralen Gerinnungsfaktoren kommen. Gemeinsame Folge all dieser Veränderungen ist eine gesteigerte Gerinnung mit pathologischer Thrombenbildung.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Antikörper gegen Phospholipide lassen sich zuverlässig nur mit ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assays** nachweisen, bei denen neben dem jeweiligen Phospholipid auch das Plasmaprotein  $\beta$ 2-Glykoprotein I als Antigen eingesetzt wird.

Klinisch relevante Autoantikörper wurden sowohl gegen anionische Phospholipide (Cardiolipin, Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerol, Phosphatidylinositol) als auch gegen neutrale Phospholipide (Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylcholin) beschrieben.

Das Vorliegen der ▶ **Autoantikörper gegen Cardiolipin (ACA)** gehört zu den Diagnosekriterien des Antiphospholipid-Syndroms (Sapporo Consensus Workshop 1999). Aufgrund ausgeprägter Strukturhomologien zeigen Antikörper gegen Cardiolipin eine ▶ **Kreuzreaktivität** mit anderen anionischen Phospholipiden. Die Bestimmung der entsprechenden Antikörper (gegen Phosphatidylserin, Phosphatidylglycerol, Phosphatidylinositol, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylcholin) ist nur in seltenen Fällen von zusätzlichem diagnostischen Nutzen.

Zur serologischen Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms (APS) empfiehlt sich zunächst der Nachweis der Antikörper gegen Cardiolipin (IgG und IgM; IgA ist weniger aussagekräftig) sowie des ▶ **Lupus-Antikoagulans (LA)**. Die Bestimmung dieser Antikörper muss nach 3–6 Wochen wiederholt werden, da erst ein zweimaliger positiver Befund die serologischen APS-Kriterien erfüllt. Bei negativem ACA-Befund sollten Antikörper der Klassen IgA, IgG und IgM gegen  $\beta$ 2-Glykoprotein 1 ( $\beta$ 2GPI; ein Plasmaprotein-Kofaktor; ▶ **Apolipoprotein H**) untersucht werden. Diese treten bei APS mit hoher Prävalenz (60–90 %) sowie unabhängig von ACA und LA auf. Durch die parallele Untersuchung von ACA und Anti- $\beta$ 2GPI-Antikörpern lässt sich die serologische Trefferquote auf nahezu 100 % steigern.

Die klinisch relevanten Antikörper gegen Cardiolipin sind auf das Plasmaprotein  $\beta$ 2GPI als Kofaktor der Antigenerkennung angewiesen. Durch die Bindung von  $\beta$ 2GPI an Cardiolipin kommt es wahrscheinlich zu Konformationsänderungen innerhalb der Gesamtstruktur und somit zu neuen antigenen Epitopen. Mit einem Anti-Cardiolipin-ELISA scheint man also drei verschiedene Antikörpertypen zu erfassen:

- Autoantikörper gegen Cardiolipin (häufig bei Infektionserkrankungen)
- Autoantikörper gegen den Komplex aus Cardiolipin und  $\beta$ 2GPI
- Autoantikörper gegen  $\beta$ 2GPI (wahrscheinlich strukturell modifiziert)

Anti-Cardiolipin-ELISA eignen sich nicht als Screening-Methode für den parallelen Nachweis der Antikörper gegen Cardiolipin und gegen  $\beta$ 2GPI, obwohl  $\beta$ 2GPI als Antigen enthalten ist. Wahrscheinlich führt die strukturelle Modifizierung des  $\beta$ 2GPI durch die Bindung an Cardiolipin zum Verlust von Epitopen, die von einer Subpopulation der Antikörper gegen  $\beta$ 2GPI erkannt werden. Die zuverlässige und sensitive Bestimmung der Antikörper gegen  $\beta$ 2GPI gelingt nur mit einem ELISA, der ausschließlich dieses Protein als Antigen enthält.

**Referenzbereich-Erwachsene.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Die klinischen Komplikationen, die mit dem Vorkommen von Antikörpern gegen Phospholipide assoziiert sind, hat man unter dem Begriff Antiphospholipid-Syndrom (APS) zusammengefasst. ACA-Prävalenz bei 1.000 APS-Patienten [nach Cervera (2002)] (▶ **Tab. 1**).

Das Antiphospholipid-Syndrom wird in drei verschiedene Subtypen unterteilt:

- Primäres APS: Isoliertes Auftreten, keine weitere erkennbare Autoimmunerkrankung.
- Sekundäres APS: Kombination mit weiteren Autoimmunerkrankungen, meist bei SLE-Patienten, seltener bei Patienten mit Sklerodermie oder Sjögren-Syndrom.
- Katastrophales APS: Sehr seltene Komplikation, die zu gleichen Anteilen bei primärem und sekundärem APS vorkommt. Diese Manifestation ist mit einer hohen Mortalitätsrate von über 50 % assoziiert und sollte bei allen Patienten mit multiplem Organversagen unbekanntem Ursprungs berücksichtigt werden.

**Autoantikörper gegen Phospholipide. Tab. 1.** ACA-Prävalenz bei APS-Patienten

Ig-Klasse	Prävalenz bei APS (%)
nur IgG	44
nur IgM	12
IgG/IgM	88

Antikörper gegen Cardiolipin treten mit hoher Prävalenz (60–90 %) bei Patienten auf, die an Symptomen des Antiphospholipid-Syndroms leiden. Ihr Nachweis (persistierend über 3–6 Wochen) ist ein serologisches Kriterium zur APS-Diagnose gemäß den Kriterien des Sapporo Consensus Workshops 1999 [Wilson (1999)]. Danach gilt ein APS als erwiesen, wenn eines von zwei klinischen Kriterien und eines von zwei serologischen Kriterien erfüllt sind (▶ **Tab. 2**).

**Autoantikörper gegen Phospholipide. Tab. 2.** APS-Nachweis

Klinische Kriterien	Serologische Kriterien
Vaskuläre Thrombose	Antikörper gegen Cardiolipin (IgG/IgM)
Schwangerschaftskomplikationen (z. B. Früh- oder Totgeburten)	Anwesenheit von Lupus-Antikoagulans

20–40 % der Patienten mit SLE weisen Antikörper gegen Cardiolipin auf, insbesondere wenn bereits typische APS-Symptome vorliegen. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Patienten mit SLE IgG-Antikörper gegen Cardiolipin mit Thrombozytopenie korrelieren und IgM-Antikörper mit hämolytischer Anämie.

Auch bei 5–15 % der Patienten mit anderen systemischen Autoimmunerkrankungen (rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom und andere) sind ACA im Serum nachzuweisen. Sie kommen allerdings auch bei Infektionen vor, wie beispielsweise Lues oder Virushepatitis, sowie bei 1–5 % gesunder erscheinender Personen. Bei Personen mit einer Thrombose in der Anamnese beträgt die Prävalenz 20–30 %. Wie häufig ACA bei Infektionskrankheiten und Blutspendern gemessen werden, ist sehr stark vom eingesetzten Testsystem abhängig.

**Kardiologie:** Persistierende hohe Antikörpertiter von Anti-Cardiolipin-Antikörpern werden als Risikofaktor für Thrombosen und vaskuläre Komplikationen bei Herz- oder Hirninfarkten angesehen. Bei hohen Antikörpertitern gegen Cardiolipin treten diese Komplikationen in ~80 % der Fälle auf.

**Gynäkologie:** Bei 64 % der Frauen mit Antikörpern gegen Phospholipide sind habituelle Aborte, Tot- oder Frühgeburten, unabhängig davon, ob Symptome einer Autoimmunerkrankung vorliegen, zu erwarten. Dabei sind Patientinnen mit systemischem Lupus erythematosus besonders von den genannten Schwangerschaftskomplikationen betroffen (bis zu 77 % der Fälle). Als Ursache werden durch Venenthrombosen in der Plazenta ausgelöste Infarkte diskutiert. Man sollte ACA-Konzentrationen bei Personen mit erhöhtem Thromboserisiko, bei Frauen mit einer Fehlgeburt in der Anamnese und bei Infarktpatienten überprüfen.

**Literatur.** Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al (1999) International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 42:1309–1311

Cervera R, Piette JC, Font J et al (2002) Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 46:1019–1027

Alarcon-Segovia D, Cabral AR (2000) The anti-phospholipid antibody syndrome: clinical and serological aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14:139–150

Levine JS, Branch DW, Rauch J (2002) The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 346:752–763

## Autoantikörper gegen PL-7

- ▶ Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

## Autoantikörper gegen PL-12

- ▶ Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

## Autoantikörper gegen PLA-2

- ▶ Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren

## Autoantikörper gegen PLA2R

- ▶ Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren

## Autoantikörper gegen Plazenta

- ▶ Autoantikörper gegen Steroidhormone-produzierende Zellen

## Autoantikörper gegen Plektin

- ▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

## Autoantikörper gegen PM-1

- ▶ Autoantikörper gegen PM-Scl

## Autoantikörper gegen PML

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-PML-Antikörper; Autoantikörper gegen promyelozytäre leukämische Proteine

**Englischer Begriff.** autoantibodies to PML (promyelocytic leukemia antigen)

**Definition.** Das PML-Antigen ist Bestandteil der „Promyelocytic leukemia nuclear bodies“ (PML-NB, Kerngranula).

**Funktion und Pathophysiologie.** Bei etwa einem Drittel der Patienten mit primär-biliärer Leberzirrhose (PBC) können mittels indirekter Immunfluoreszenz (IIF) Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) nachgewiesen werden. Während der vergangenen zehn Jahre konnten eine Anzahl von Kernstrukturen als spezifische ANA-Zielantigene bei PBC ermittelt werden. Diese umfassen promyelozytisch leukämische Proteine (PML-Proteine) und Sp100 sowie zwei Komponenten des Kernporenkomplexes (GP210 und p62).

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen PML können mittels indirekter Immunfluoreszenz (IIF, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) nachgewiesen werden und ergeben ein Nuclear-dot-Muster. Eine exakte Bestimmung ist auch mit Linienblots oder ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assays** unter Verwendung von rekombinanten PML möglich.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Indikation.** Primär-biliäre Leberzirrhose (PBC) und kombinierte Lebererkrankung (Overlap-Syndrom).

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen PML werden bei etwa 13 % der Patienten mit primär-biliärer Leberzirrhose (PBC) gefunden, treten aber auch bei 4 % der Patienten mit Autoimmunhepatitis (AIH) auf. Diese Antikörper werden zusätzlich vereinzelt in Seren von Patienten mit Virus-induzierter Hepatitis B und C beobachtet. Die gemeinsame Bestimmung der Autoantikörper gegen PML, SP100, AMA-M2 und M2-3E erhöht die diagnostische Sensitivität für PBC

auf 94 % bei einer Spezifität von 99 % und dient der Abgrenzung gegenüber anderen autoimmunen Lebererkrankungen; s. a. ▶ **PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper.**

**Literatur.** Sternsdorf T, Guldner HH, Szostecki C, Grotzinger T, Will H (1995) Two nuclear dot-associated proteins, PML and Sp100, are often co-autoimmunogenic in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Immunol* 42:257–268  
Szostecki C, Guldner HH, Will H (1997) Autoantibodies against „nuclear dots“ in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17:71–78  
Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wiesierska-Gadek J (2005) Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 25:298–310

## Autoantikörper gegen PM-Scl

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-PM-Scl; PM-Scl-Antikörper; Anti-PM-1; Antikörper gegen PM-1; Anti-PM-Scl-Autoantikörper; Autoantikörper gegen PM-1; PM-1-Antikörper

**Englischer Begriff.** anti-PM-Scl; antibodies against PM-Scl; anti PM-1; antibodies against PM-1

**Definition.** Autoantikörper gegen PM-Scl binden sich an einen Proteinkomplex aus 16 Polypeptiden mit Molekularmassen zwischen 20 und 110 kDa, der vorwiegend in den Nukleoli lokalisiert und an der Bildung der ribosomalen RNS beteiligt ist. Die Hauptantigene des Komplexes haben Molekularmassen von 75 kDa (PM-Scl-75) und 100 kDa (PM-Scl-100).

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen PM-Scl zeigen in der Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) bei HEp-2-Zellen eine homogene Fluoreszenz der Nukleoli mit gleichzeitig schwächerer, feingranulärer Reaktion des Nukleoplasma (▶ **Abb. 1**). Die kondensierten Chromosomen der mitotischen Zellen sind ausgespart, außerhalb der Chromosomen zeigt sich eine feine, granuläre Fluoreszenz. Auch bei Gefrierschnitten der Primatenleber ergibt sich eine homogene Fluoreszenz der Nukleoli, sowie eine sehr schwache, feingranuläre bis retikuläre Anfärbung des Zellkerns (▶ **Abb. 2**). Die Ausgangsverdünnung ist 1:100.

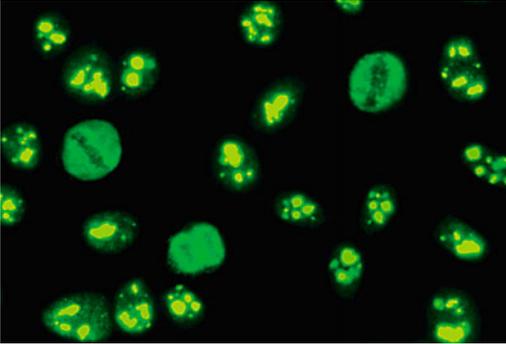
Positive Ergebnisse der indirekten Immunfluoreszenz sollten mit monospezifischen Testsystemen wie ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** oder ▶ **Immunblot** bestätigt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

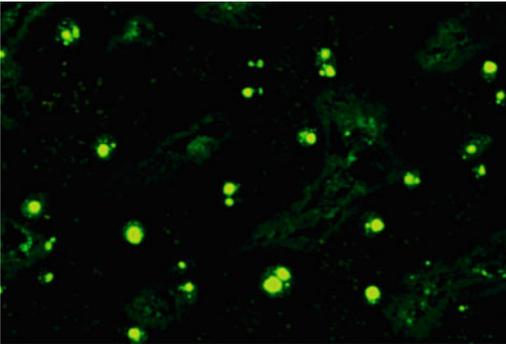
**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** PM-Scl-Antikörper werden bei 18 % der Patienten mit Polymyositis/Systemsklerose-Überlappungs-Syndrom nachgewiesen. Hier sind die Autoantikörper in der Regel gegen beide Hauptantigene gerichtet: PM-Scl-75 und PM-Scl-100. Liegt ausschließlich eine progressive Systemsklerose vor, zeigen Antikörper gegen PM-Scl-75 eine Prävalenz von 10 % und gegen PM-Scl-100 eine Prävalenz von 7 %. Bei Testsystemen, die ausschließlich Anti-PM-Scl-100 nachweisen, bleibt ein Anteil an Patienten mit progressiver Systemsklerose unentdeckt; s. a. ▶ **Autoantikörper gegen Zellkerne** und ▶ **Myositis-spezifische Autoantikörper.**

**Literatur.** Reichlin M, Maddison PJ, Targoff I, Bunch T, Arnett F, Sharp G, Treadwell E, Tan EM (1984) Antibodies to a nuclear/nucleolar antigen in patients with polymyositis overlap syndromes. *J Clin Immunol* 4:40–44  
Meyer W, Scheper T, Janssen A, Torkler S, Schlumberger W, Stöcker W (2007) EUROLINE Myositis Profile: A newly developed line immunoassay for the detection of myositis specific antibodies. In: Conrad K et al (eds) From Etiopathogenesis to the Prediction of Autoimmu-



Autoantikörper gegen PM-Scl. Abb. 1. Substrat HEp-2-Zellen



Autoantikörper gegen PM-Scl. Abb. 2. Substrat Primatenleber

ne Diseases: Relevance of Autoantibodies. Pabst Science Publishers 5:612–613

Hanke K, Brückner C, Dähnrich C, Huscher D, Becker M, Komorowski L, Meyer W, Jansen A, Backhaus M, Becker M, Kill A, Egerer K, Burmester G, Hiepe F, Schlumberger W, Riemekasten G (2009) Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 11:R22

## Autoantikörper gegen PNMA

► Autoantikörper gegen Ma

## Autoantikörper gegen Podozyten

► Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren; ► Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3

## Autoantikörper gegen Podozytenkerne

► Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3

## Autoantikörper gegen promyelozytäre leukämische Proteine

► Autoantikörper gegen PML

## Autoantikörper gegen Proteinase 3

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-PR3-Antikörper; Proteinase-3-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to proteinase 3

**Definition.** Autoantikörper gegen Proteinase 3 (PR3), eine kationi-

sche Serin-Proteinase mit einem Molekulargewicht von 27 kDa. Sie ist in den Granula neutrophiler Granulozyten und in den Lysosomen der Monozyten lokalisiert; s. a. ► [Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma](#) (Antineutrophilen-Zytoplasma-Antikörper, zytoplasmatischer Typ)

**Funktion und Pathophysiologie.** Einige klinische Beobachtungen und Tiermodelle sprechen für eine direkte pathogenetische Rolle der Antikörper für den vaskulitischen Entzündungsprozess.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

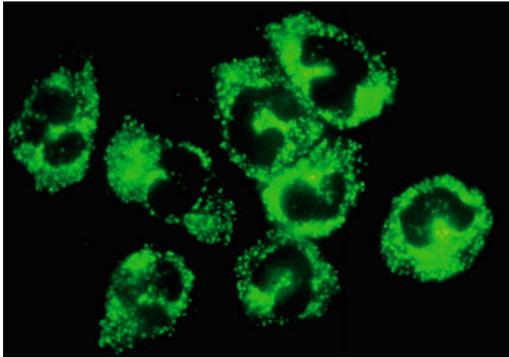
**Analytik.** Die internationale gemeinsame Erklärung (International Consensus Statement) empfiehlt die Verwendung der indirekten Immunfluoreszenz (IIF, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) für ANCA-Suchtests und die Durchführung von sowohl Anti-PR3- als auch Anti-MPO-ELISA zur Bestätigung positiver IIF-Ergebnisse. Bei dieser Vorgehensweise lag die Sensitivität für neu diagnostizierte Fälle der Wegener-Granulomatose (WG) bei 73 % und der mikroskopischen Polyangiitis (MPA) bei 67 %. Die ausschließliche Verwendung von IIF oder ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) ergab eine unzureichende diagnostische Spezifität. Die Kombination von IIF mit dem Anti-PR3- und Anti-MPO-ELISA ergab eine Spezifität von 99 % für den Nachweis einer Vaskulitis der kleinen Gefäße.

Die Diagnostik der Proteinase-3-Antikörper stützt sich zum einen auf die IIF, mit der man Autoantikörper gegen neutrophile Granulozyten (ANCA) global erfasst, zum anderen auf monospezifische ELISA und ► [Immunblots](#) sowie auf Antigendots für die IIF. Standardsubstrate für die Immunfluoreszenz sind Ethanol- und Formaldehyd-fixierte humane Granulozyten (► [Abb. 1](#), ► [Abb. 2](#)). Auf Ethanol-fixierten Granulozyten stellen sich Proteinase-3-Antikörper als cANCA dar: Ein körniges Fluoreszenzmuster, die Granula verteilen sich gleichmäßig über das gesamte Zytoplasma der Granulozyten und lassen die Zellkerne frei. Das durch cANCA bedingte granuläre Muster entspricht der Verteilung der Proteinase 3 (PR3). Eine cANCA-Fluoreszenz kann aber auch durch Antikörper gegen das „bactericidal permeability increasing protein“ (► [Autoantikörper gegen BPI](#)) hervorgerufen werden, auf Formalin-fixierten Granulozyten ebenso durch ► [Autoantikörper gegen Myeloperoxidase](#), die auf Ethanol-fixierten Granulozyten als pANCA in Erscheinung treten.

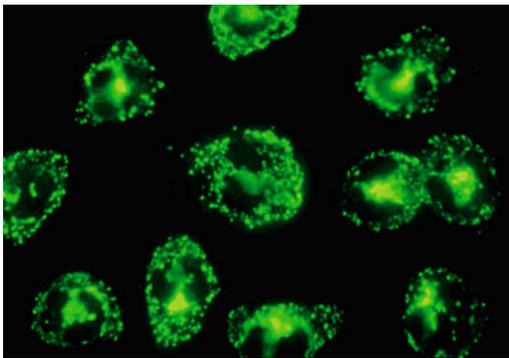
Proteinase 3 ist das Hauptzielantigen der cANCA, doch stellen sich nicht alle cANCA positiv im Anti-PR3-ELISA dar. Durch die parallele Untersuchung der cANCA und der Antikörper gegen PR3 gegenüber dem Einsatz jeweils nur einer der beiden Methoden allein lässt sich die diagnostische Trefferquote bei Patienten mit Wegener-Granulomatose deutlich erhöhen.

Enzymimmuntests basieren meist auf nativer Proteinase 3, die aus humanen Granulozyten isoliert wird. PR3-Antigen wird entweder direkt an Mikrotiterplatten gebunden (klassischer Anti-PR3-ELISA), oder es wird mittels eines „Capture-Antikörpers“ an Mikrotiterplatten fixiert (Anti-PR3-Capture-ELISA), wodurch die Autoantigen-Epitope der PR3 für den entsprechenden Antikörper besonders gut zugänglich werden. Der Anti-PR3-Capture-ELISA zeichnet sich daher im Vergleich zum klassischen ELISA durch eine höhere Sensitivität für die Wegener-Granulomatose aus, allerdings bei leicht verminderter Spezifität.

Durch den Einsatz rekombinanter PR3 (basierend auf humaner cDNAs, exprimiert in humanen Zellen) stehen moderne ELISA zur Verfügung, die sich durch herausragende Sensitivität und Spezifität auszeichnen. Bei der rekombinant hergestellten PR3 kann das proteolytisch aktive Zentrum des Enzyms im aktiven Zentrum ausgeschaltet werden, zum Beispiel durch den Austausch des Serins an Position 176 durch Alanin, sodass die Proteinase-Aktivität den Stoffwechsel der Zelle nicht mehr stört und die Kulturzellen PR3 in hoher Konzentration akkumulieren können – ohne diesen Kunstgriff sterben sie frühzeitig ab. Die synthetisierte PR3 verdaut sich bei den verschiedenen Schritten der Präparation nicht in unübersehbarer Weise selbst und lässt sich in größeren Mengen herstellen. Dadurch erreicht man im



**Autoantikörper gegen Proteinase 3.** Abb. 1. Substrat humane Granulozyten (Ethanol-fixiert)



**Autoantikörper gegen Proteinase 3.** Abb. 2. Substrat humane Granulozyten (Formaldehyd-fixiert)

Vergleich zur indirekten Immunfluoreszenz eine bisher unübertroffene Sensitivität von über 95 %.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Indikation.** ANCA-assoziierte Vaskulitis, Wegener-Granulomatose

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen PR3 weisen eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität für die Wegener-Granulomatose auf (Prävalenz bis 93 %). Die Abwesenheit der Antikörper schließt aber das Vorliegen der Krankheit nicht aus. Eine Korrelation der Titerhöhe mit der Krankheitsaktivität ist beschrieben worden, wird allerdings kontrovers diskutiert. Deutlich ansteigende Antikörpertiter gehen häufig einem Rezidiv voraus, die positiven prädiktiven Werte sind aber zu niedrig, um eine medikamentöse Behandlung allein auf Basis der ANCA-Titer zu rechtfertigen. Signifikante Titeranstiege sollten den Kliniker aber veranlassen, den Patienten enghesiger zu überwachen.

Anti-PR3 können auch bei Churg-Strauss-Syndrom (10 %) und in seltenen Fällen bei mikroskopischer Polyangiitis und Polyarteriitis nodosa nachgewiesen werden.

Ein ANCA-Nachweis erleichtert sowohl die Diagnose als auch die Kontrolle von WG und MPA. Zu Beginn der Erkrankung ist die ANCA-Konzentration in der Regel hoch, fällt dann während der Behandlung ab und steigt kurz vor einem klinischen Rezidiv wieder an. Viele Wissenschaftler haben eine recht gute Korrelation zwischen Titer und Krankheitsaktivität beschrieben. Steigende ANCA-Titer weisen jedoch nicht immer auf ein Rezidiv hin.

**Literatur.** Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, Van Es LA, Van der Giessen M, Van der Hem GK, The TH (1985) Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis

and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1:425–429

Savage COS, Winearls CG, Jones S et al (1987) Prospective study of radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. *Lancet* 1:1389–1393

Sun J, Fass DN, Viss MA, Hummel AM, Tang H, Homburger HA, Specks U (1998) A proportion of proteinase 3 (PR3)-specific anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) only react with PR3 after cleavage of its N-terminal activation dipeptide. *Clin Exp Immunol* 114:320–326

Savige J, Gillis D, Benson E et al (1999) International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 111:507–513

Damoiseaux J, Buschtez M, Steller U, Zerbe B, Rosemann A, Fechner K, Schlumberger W, Cohen Tervaert JW, Stöcker W (2007) EUROPLUS™ ANCA BIOCHIP Mosaic: MPO and PR3 antigen dots improve the detection of ANCA by indirect immunofluorescence. In: Conrad K et al (eds) *From Etiopathogenesis to the Prediction of Autoimmune Diseases: Relevance of Autoantibodies*. Pabst Science Publishers 5:485–486

Damoiseaux J, Steller U, Buschtez M, Vaessen M, Rosemann A, van Paassen P, Stöcker W, Fechner K, Cohen Tervaert JW (2009) EUROPLUS ANCA BIOCHIP mosaic: PR3 and MPO antigen microdots improve the laboratory diagnostics of ANCA-associated vasculitis. *J Immunol Methods* 348:67–73

Damoiseaux J, Dähnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Stegeman CA, Egerer K, Hiepe F, van Paassen P, Stöcker W, Schlumberger W, Cohen Tervaert JW (2009) A novel ELISA using a mixture of human native and recombinant proteinase-3 significantly improves the diagnostic potential for ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68:228–233

## Autoantikörper gegen Prothrombin

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Prothrombin-Antikörper; aPT; aPS/PT

**Englischer Begriff.** anti-prothrombin antibodies

**Definition.** Zur Gruppe der Antiphospholipid-Antikörper zählende, gegen körpereigenes Prothrombin gerichtete Autoantikörper.

**Funktion und Pathophysiologie.** Antikörper gegen Prothrombin (aPT) wurden erstmals im Jahr 1959 als mögliche Kofaktoren des Lupus-Antikoagulans (LA) diskutiert. Prothrombin ist ein Vitamin-K-abhängiges, in den Hepatozyten gebildetes Glykoprotein mit einer Molmasse von 70 kDa und neben  $\beta_2$ -Glykoprotein I ( $\beta_2$ -GPI) und Annexin A5 eines der wichtigsten Phospholipid-bindenden Proteine. Im Verlauf der Biosynthese werden die ersten zehn N-terminalen Glutamatreste enzymatisch  $\gamma$ -carboxyliert. Diese  $\gamma$ -Carboxylglutamat-haltige Region (Gla-Domänen) vermittelt die calciumabhängige Bindung an Phosphatidylserin, die zu einer Konformationsänderung des Prothrombins führt. Die enzymatische Aktivierung des Prothrombins zu  $\alpha$ -Thrombin im Verlaufe einer Blutgerinnungsreaktion erfolgt durch den Prothrombinase-Komplex, bestehend aus den Faktoren Va und Xa (▶ Gerinnungsfaktor Xa) sowie ▶ Phospholipiden und ▶ Calciumionen.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** ▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay

**Referenzbereich — Erwachsene.** nicht nachweisbar

**Referenzbereich — Kinder.** nicht nachweisbar

**Interpretation.** Die gehäuft bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) auftretenden Anti-Prothrombin-Autoantikörper gelten neben anti- $\beta_2$ -GPI-Autoantikörpern als Risikofaktoren für arterielle, nicht jedoch für venöse Thrombosen. Für aPT wurde

im Tierversuch die Thrombose-induzierende Wirkung gezeigt. Eine Beteiligung an habituellen Aborten wird diskutiert.

Die Anti-Prothrombin-Autoantikörper sind heterogen. Ihre Bestimmung erfolgt im ELISA. Hierbei werden festphasengebundenes isoliertes Prothrombin (PT) oder ein Komplex aus Phosphatidylserin und Prothrombin (PS/PT) als Antigene eingesetzt.

Aktuelle Vergleichsstudien zeigen, dass aPS/PT im Gegensatz zu aPT sehr gut mit der klinischen Manifestation des Antiphospholipid-Syndroms (APS) korreliert und die gleiche Spezifität aufweist wie  $\beta$ -GPI-abhängiges Anti-Cardiolipin (aCL oder ACA; ► **Autoantikörper gegen Cardiolipin**) beim APS. Demnach ist aPS/PT-IgG auch mit Lupus-Antikoagulans korreliert.

Neben  $\beta$ -GPI-abhängigem ACA stellt aPS/PT einen sehr guten Marker für das APS dar.

**Literatur.** Atsumi T, Amengual O, Yasuda S et al (2004) Antiprothrombin antibodies-are they worth assaying? *Thromb Res* 114:533–538

### Autoantikörper gegen Purkinjezellen

► Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3

### Autoantikörper gegen Purkinjezellen 2

► Autoantikörper gegen PCA-2

### Autoantikörper gegen Purkinjezell-Zytoplasma

► Autoantikörper gegen Yo

### Autoantikörper gegen Pyruvat-Dehydrogenase

► Autoantikörper gegen Mitochondrien

### Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur

W. STÖCKER

**Englischer Begriff.** autoantibodies against striated muscle

**Definition.** Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur reagieren mit verschiedenen Proteinen der Skelett- oder Herzmuskulatur. Eines der Zielantigene ist das Protein Titin, dessen physiologische Funktion darin besteht, eine Überdehnung der Muskelfasern zu verhindern.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

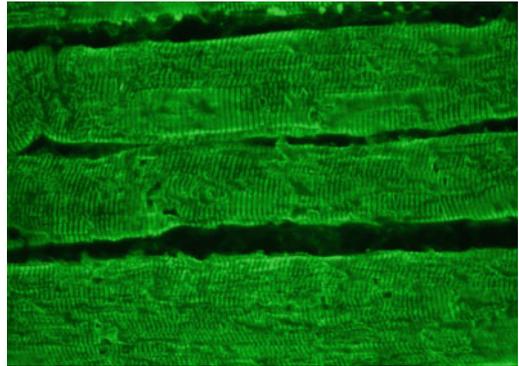
**Analytik.** Im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit den Substraten Skelett- und/oder Herzmuskulatur (Ausgangsverdünnung 1:100) ergibt sich bei einer positiven Reaktion eine charakteristische Querstreifung des Gewebes (► **Abb. 1**, ► **Abb. 2**).

Zum Nachweis der ► **Autoantikörper gegen Titin** bedient man sich monospezifischer ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assays**, da sie mittels IIFT nicht eindeutig von anderen Autoantikörpern mit dem gleichen Fluoreszenzbild abgegrenzt werden können.

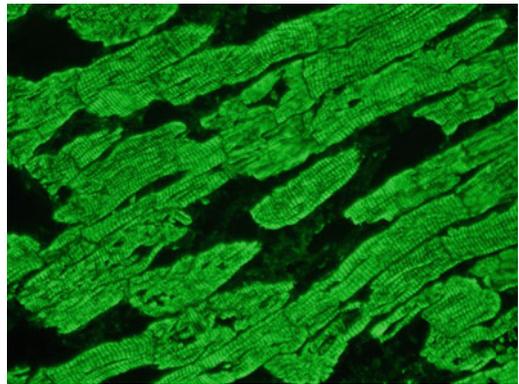
**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur kommen bei Myasthenia-gravis-Patienten mit einer Prävalenz von 70 % vor und können die Diagnose absichern. Allerdings haben nur hohe Antikörpertiter ab 1:1.000 diagnostische Relevanz. Darüber hinaus sind diese Antikörper auch bei der serologischen Untersuchung von Patienten mit verschiedenen entzündlichen Myopathien (in niedrigeren Titern) feststellbar (Polymyositis und andere). Ebenso finden sich diese Autoantikörper bei Chagas-Kranken im chronischen Stadium. Sie können asymptomatisch gelegentlich bei Patienten mit M. Basedow oder Autoimmun-Polyendokrinopathie auftreten.



Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur. **Abb. 1.** Substrat Primatenskelettmuskel



Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur. **Abb. 2.** Substrat Primatenherzmuskel

**Literatur.** Strauss AJ, Seegal BC, Hsu KC et al (1960) Immunofluorescence demonstration of a muscle binding, complement-fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 105:184–191

### Autoantikörper gegen RA-Keratin

► Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide

### Autoantikörper gegen RA33

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Anti-A2/RA33; RA33-Antikörper

**Englischer Begriff.** anti-RA33 antibodies; autoantibodies to A2 core protein of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complexes (A2-hnRNP)

**Definition.** Antikörper gegen das A2-Core-Protein heterogener nukleärer Ribonucleoprotein-Komplexe (A2-hnRNP).

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen RA33 lassen sich mit einem ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** unter Verwendung nativer oder rekombinanter Antigene nachweisen.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Evtl. bei Verdacht auf rheumatoide Arthritis, aber geringer diagnostischer Nutzen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen RA33 kommen bei 50 % der Patienten mit rheumatoider Arthritis vor. Ihre Spezifität ist eingeschränkt, da sie auch bei Patienten mit SLE und anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises auftreten.

**Literatur.** Steiner G, Smolen J (2002) Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res* 4(Suppl 2):1–5

## Autoantikörper gegen Recoverin

▶ Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

## Autoantikörper gegen Retikulin

▶ Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase

## Autoantikörper gegen Ri

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-Ri; ANNA-2; Autoantikörper gegen Zellkerne neuronaler Zellen Typ 2; Ri-Antikörper

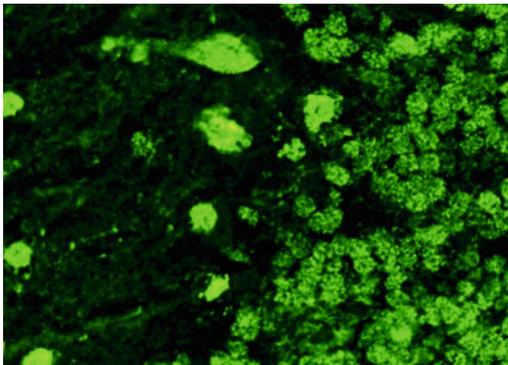
**Englischer Begriff.** anti-Ri autoantibodies; anti-neuronal nuclear antibodies 2 (ANNA 2)

**Definition.** Onkoneuronale Antikörper, die einerseits gegen verschiedene Tumoren gerichtet sind, andererseits gegen Zellkerne neuronaler Zellen. Die Bezeichnung wurde vom Namen der Indexpatientin abgeleitet (Richards).

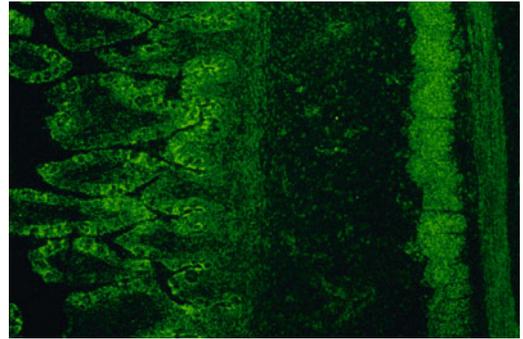
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Neuronkerne (Ri, Hu) eignet sich der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gefrierschnitten von Primatenkleinhirn (▶ **Abb. 1**). Die Autoantikörper gegen Ri haben oft hohe Antikörpertiter, zuweilen bis 1:100.000. Zur Abgrenzung der Autoantikörper gegen Ri von ▶ **Autoantikörpern gegen Hu** dient ein zusätzlicher Gefrierschnitt eines Primatendarms (▶ **Abb. 2**): Anti-Hu reagiert mit den Zellkernen des Plexus myentericus, Anti-Ri dagegen nicht. Bei einem positiven Resultat im IIFT kann zur Absicherung des Befunds ein ▶ **Western Blot** mit Kleinhirn-Antigenen oder ein Linienblot mit aufgereinigten definierten, gegebenenfalls rekombinanten Antigenen eingesetzt werden.



Autoantikörper gegen Ri. **Abb. 1.** Substrat Primatenkleinhirn



Autoantikörper gegen Ri. **Abb. 2.** Substrat Primatendarm

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen die onkoneuronalen Ri-Proteine NOVA-1 und NOVA-2 wurden bei Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom in Zusammenhang mit einem gynäkologischen Tumor beschrieben, vorwiegend mit Mammakarzinom. Anti-Ri-Antikörper können den ersten Hinweis auf einen zugrundeliegenden Tumor geben (▶ **Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene**). Häufigste mit Ri-Antikörpern assoziierte Tumoren: Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC) und Mammakarzinom.

**Literatur.** Voltz R (2002) Paraneoplastische neurologische Autoimmunerkrankungen. *Nervenarzt* 73:909–929

## Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen ribosomale P-Proteine; ribosomale Phosphoprotein-Antikörper; RPP-Antikörper; ARPA

**Englischer Begriff.** ribosomal P-protein antibodies

**Definition.** Das ribosomale P-Protein-Antigen besteht aus drei Proteinen der 60S-Untereinheit der eukaryonten Ribosomen. Diese Proteine werden bezeichnet als:

- P0 (Molekulargewicht 38 kDa),
- P1 (Molekulargewicht 19 kDa),
- P2 (Molekulargewicht 17 kDa).

Das immunreaktive Hauptepitop ist am carboxyterminalen Ende lokalisiert, das bei allen drei Proteinen aus einer identischen Sequenz von 17 Aminosäuren besteht. Einer der Erstbeschreiber der ribosomalen Phosphoproteine war A.M. Gressner.

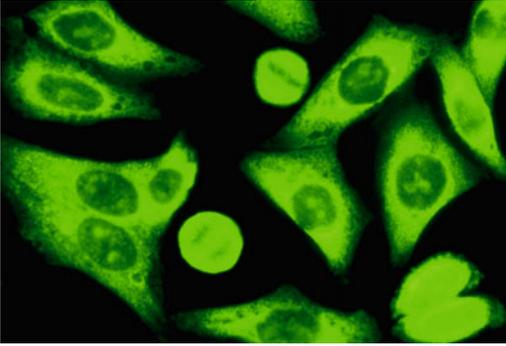
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

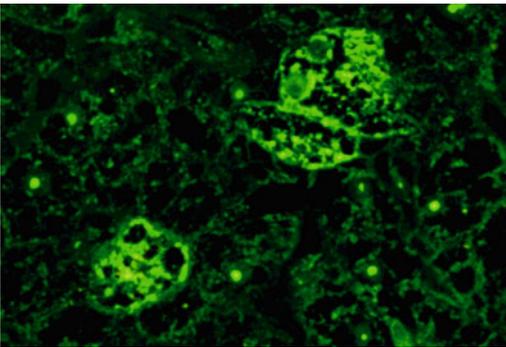
**Analytik.** Autoantikörper gegen Ribosomale P-Proteine ergeben im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit dem Substrat HEP-2-Zellen eine glatte bis feingranuläre Färbung des Zytoplasmas (▶ **Abb. 1**). Hepatozyten der Primatenleber zeigen eine vollflächige zytoplasmatische Fluoreszenz mit fleckförmiger Betonung (▶ **Abb. 2**). Das Zytoplasma von Niere und Magen reagiert ebenfalls positiv. Zur Absicherung des Befundes sollte der Nachweis über monospezifische Testsysteme (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, ▶ **Immunblot**) erfolgen.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Indikation.** Autoantikörper gegen ribosomale P-Proteine sind ein Er-



**Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine. Abb. 1.** Substrat Hep-2-Zellen



**Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine. Abb. 2.** Substrat Primatenleber

kennungsmerkmal des systemischen Lupus erythematoses (SLE). Die Prävalenz beträgt etwa 10 %.

**Diagnostische Wertigkeit.** Wegen ihrer hohen Krankheitsspezifität lohnt es sich, diese Antikörper neben ▶ Autoantikörpern gegen Doppelstrang-DNA, ▶ Autoantikörpern gegen Nukleosomen, ▶ Autoantikörpern gegen Sm, ▶ Autoantikörpern gegen SS-A, ▶ Autoantikörpern gegen Histone und ▶ Autoantikörpern gegen Cardiolipin mit zu untersuchen, da sie unabhängig von den anderen Antikörpern auftreten.

Die Krankheitsaktivität bei SLE korreliert nicht mit der Titerhöhe der ARPA. Ein früher vermuteter Zusammenhang zwischen ZNS-Beteiligung, Nephritis oder Hepatitis mit dem Auftreten der ARPA ist wahrscheinlich auszuschließen.

**Literatur.** Elkon KB, Bonfa E, Weissbach H, Brot N (1994) Antiribosomal antibodies in SLE, infection, and following deliberate immunization. *Adv Exp Med Biol* 347:81–92

Caponi L, Giordano A, Bartoloni EB, Gerli R (2003) Detection of anti-ribosome antibodies: a long story of lights and shadows. *Clin Exp Rheumatol* 21:771–778

Gressner AM, Wool IG (1974) The phosphorylation of liver ribosomal proteins in vivo. *J Biol Chem* 249:6917–6925

## Autoantikörper gegen Ribosomen

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Antiribosomale Antikörper

**Englischer Begriff.** anti-ribosomal antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen Ribosomen haben nichts mit Antikörpern gegen ribosomales P-Protein zu tun. Mit der Bezeichnung

wurde versucht, ohne Kenntnis der Natur des Antigens ein Fluoreszenzmuster zu interpretieren.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Ribosomen werden durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ Immunfluoreszenz, indirekte) untersucht. Ausgangsverdünnung ist 1:100, man kann sich im Allgemeinen auf die Immunglobulinklasse IgG beschränken.

Autoantikörper gegen Ribosomen zeigen auf Hep-2-Zellen eine glatte bis feingranuläre Fluoreszenz des Zytoplasmas, die sich zum Rande hin abschwächt. Bei höher verdünnten Proben erkennt man, dass sich die Zellen unterschiedlich stark anfärben. In den Mitosen ist der perichromosomale Bereich deutlich aufgehellt. Auf der Primatenleber reagiert nur ein Teil der Hepatozyten, mit einer glatten Fluoreszenz des Zytoplasmas. Positive Zellen sind einzeln oder gruppenweise über nicht reaktive Bereiche verteilt. Die Rattenleber zeigt eine glatte, über das ganze Organ verteilte Fluoreszenz. Auf dem Magen sind die Haupt- und Belegzellen ebenfalls glatt und gleichmäßig angefärbt.

Im Vergleich zu ▶ Autoantikörpern gegen ribosomale Phosphoproteine ist die Fluoreszenz auf allen Organen feiner und glatter. Zur sicheren Unterscheidung sind moderne monospezifische ▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay-Systeme einzusetzen.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen Ribosomen werden im Mikroskop oft mit Antikörpern gegen ribosomale P-Proteine verwechselt, die eine hohe Spezifität für den systemischen Lupus erythematoses (SLE) aufweisen. Deshalb kann man sich auf Aussagen nicht verlassen, die diesen Antikörpern eine Spezifität sowohl für den SLE als auch für die Autoimmunhepatitis zubilligen.

**Literatur.** Storch W (1997) Immunfluoreszenz-fibel. Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin Wien, S 139–141

## Autoantikörper gegen RNS-Helicase A

▶ Autoantikörper gegen Zellkerne

## Autoantikörper gegen RNS-Polymerasen

▶ Autoantikörper gegen Zellkerne

## Autoantikörper gegen Ro-52

▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Autoantikörper gegen Ro-60

▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Autoantikörper gegen Sa

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Sa-Autoantikörper; Anti-Sa-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies against Sa; anti-Sa antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen Sa sind gegen ein Protein aus der humanen Plazenta mit einem Molekulargewicht von 50 kDa gerichtet, bei dem es sich um die citrullinierte Form des Intermediärfilaments Vimentin handelt.

**Funktion und Pathophysiologie.** Mit rheumatoider Arthritis (RA) sind Autoantikörper gegen Proteine assoziiert, welche die seltene Aminosäure Citrullin enthalten. Citrullinierte Proteine konnten auch in entzündeter Synovialschleimhaut von RA-Patienten identifiziert

werden, nicht jedoch in gesundem Gewebe. Es ist anzunehmen, dass citrullinierte Proteine bei RA Ziele von Autoimmunreaktionen darstellen und insofern an Entzündungsreaktion und Gewebezestörung beteiligt sind.

Antikörper gegen citrullinierte Peptide haben deshalb vermutlich einen näheren ätiologischen Krankheitsbezug als die viel länger bekannten Rheumafaktoren (Autoantikörper gegen Immunglobuline; ► **Autoantikörper gegen IgA**). Diese zeigen eine sehr geringe Krankheitspezifität, und kommen auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen, bei Infektionskrankheiten und bei gesunden Personen vor. Dagegen findet man Antikörper gegen Sa wie auch gegen citrullinierte Peptide [► **Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide** (CPP)] nahezu ausschließlich bei rheumatoider Arthritis.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Sa können mittels ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** oder ► **Immunblot** bestimmt werden. Diagnostisch relevant ist die Immunglobulinklasse IgG.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen Sa gehören neben den Autoantikörpern gegen CCP zu den aktuell bedeutsamsten Markern der rheumatoiden Arthritis. Sie besitzen eine Spezifität von nahezu 100 %. Zielantigen ist das im Synovialgewebe exprimierte citrullinierte Vimentin. Anti-Sa-Antikörper besitzen zwar eine geringere Sensitivität als Anti-CCP (Anti-Sa-Western Blot 40 %, Anti-Sa-ELISA 55–60 %), dafür ist ihr prognostischer Wert für eine schwere Verlaufsform der RA unübertroffen (massiver Gelenkbefall, extraartikuläre Manifestationen). Der Nachweis von Anti-Sa-Antikörpern bei Gesunden ist als RA-Risiko zu werten. Es können durchaus 10–15 Jahre vergehen, bis diese Personen an RA erkranken: Je höher der Anti-Sa-Titer, desto kürzer ist das Intervall.

Die Antikörpertiter variieren mit der Krankheitsaktivität und ihre Normalisierung wird als ein obligatorisches Merkmal einer Remission angesehen. Patienten mit einer aktiven RA weisen signifikant höhere Anti-Sa-Antikörpertiter im Vergleich zu Patienten mit milder RA auf.

Autoantikörper gegen CCP und gegen Sa lassen sich bei etwa 75 % bzw. bei etwa 60 % der RA-Patienten schon sehr früh im Verlauf der Erkrankung nachweisen, oft sogar schon viele Jahre vor den ersten Symptomen, und zwar sowohl im Serum, als auch in der Synovialflüssigkeit. Dadurch kann die Diagnose heute früher gestellt werden und auch eine adäquate Therapie kann eher erfolgen. Bezüglich der Krankheitsprognose zeigen radiologische Untersuchungen, dass bei Patienten mit Anti-CCP-Antikörpern bzw. Anti-Sa-Antikörpern signifikant häufiger schwerere Gelenkschädigungen auftreten als bei Anti-CCP-negativen bzw. Anti-Sa-negativen Patienten. Insofern hat der Anti-Sa-Nachweis auch einen prognostischen Wert; s. a. ► **Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide**.

**Literatur.** Després N, Boire G, Lopez-Longo FJ, Ménard HA (1994) The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 21:1027–1033

Vossenaar ER, Després N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, van Venrooij WJ, Ménard HA (2004) Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 6:R142–150

Ménard HA (2007) Anti-CCP versus anti-Sa antibodies for the diagnosis of RA. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:76–77

## Autoantikörper gegen Sc

► Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

## Autoantikörper gegen Schilddrüsen-Mikrosomen

► Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase

## Autoantikörper gegen Schilddrüsen-spezifische Peroxidase

► Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase

## Autoantikörper gegen Scl-70

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Anti-DNS-Topoisomerase-I-Antikörper; Scl-70-Antikörper

**Englischer Begriff.** anti-Scl-70 autoantibodies

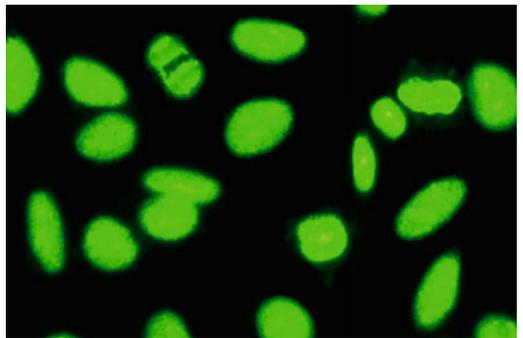
**Definition.** Scl-70-Autoantikörper sind gegen Epitope der DNS-Topoisomerase I gerichtet.

**Funktion und Pathophysiologie.** Das Molekulargewicht des nativen Enzyms beträgt 100 kDa. Ursprünglich hatte man im Western Blot nur ein Spaltprodukt von 70 kDa gefunden. Die DNS-Topoisomerase I ist im Nukleoplasma und, in besonders hoher Konzentration, im Nukleolus lokalisiert. Das Enzym ist beteiligt an der Replikation und der Transkription der DNS-Doppelhelix: Es schneidet die DNS-Kette auseinander und lagert sich selbst an das entstehende freie Ende an. Sobald ein bestimmter Abschnitt repliziert oder transkribiert ist, werden die Stränge wieder zusammengefügt, und die Topoisomerase wird wieder freigesetzt.

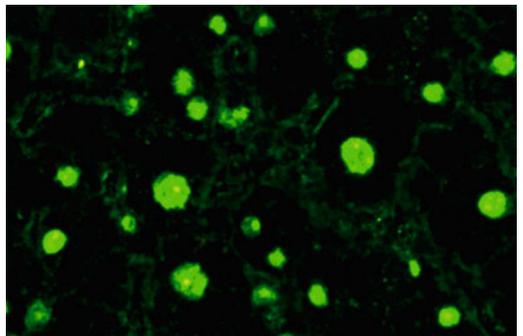
**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Scl-70-Autoantikörper zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit HEp-2-Zellen eine nahezu homogene Kernfluoreszenz der Interphasezellen (► **Abb. 1**).



Autoantikörper gegen Scl-70. Abb. 1. Substrat HEp-2-Zellen



Autoantikörper gegen Scl-70. Abb. 2. Substrat Primatenleber

Die Nukleoli sind betont und fluoreszieren ebenfalls homogen. Das Zytoplasma ist dunkel. Bei mitotischen Zellen fluoresziert nur der Bereich der kondensierten Chromosomen. Die Leber zeigt eine vorwiegend homogene Fluoreszenz der Zellkerne (► Abb. 2). Ein positives Resultat im IIFT gibt Anlass zur genauen Identifizierung des Zielantigens durch einen monospezifischen Test (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Linienblot) mit nativ aufgereinigtem Scl-70-Antigen (100-kDa-Protein) oder einen ► **Western Blot** mit Zellkern-Antigenen.

**Referenzbereich.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Scl-70-Autoantikörper wurden je nach Untersuchungsmethode und Aktivität der Erkrankung bei 25–75 % der Patienten mit progressiver Systemsklerose (diffuse Form) nachgewiesen.

**Literatur.** Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF, Rubin RL (1988) Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. Clin Immunol Immunopathol 47:121–141  
Fritzler MJ (1993) Autoantibodies in Scleroderma. The Journal of Dermatology 20:257–268  
Hanke K, Dähnrich C, Brückner C, Huscher D, Becker M, Jansen A, Meyer W, Egerer K, Hiepe F, Burmester G, Schlumberger W, Riemekasten G (2009) Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort. Arthritis Res Ther 11:R28

## Autoantikörper gegen Skelettmuskelprotein 44 kDa

► Autoantikörper gegen Mup44

## Autoantikörper gegen SLA

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-SLA/LP-Antikörper; Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen; Anti-Leber/Pankreas-Antigen; SLA-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies to SLA/LP (soluble liver antigen/liver pancreas antigen)

**Definition.** Ein für die Diagnostik der Autoimmunhepatitis (AIH) relevanter Autoantikörper gegen ein unter anderem in Leber und Pankreas exprimiertes Antigen.

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Identifizierung von SLA/LP auf DNS-Ebene gelang im Jahr 1998 durch Klonierung des Zielantigens. SLA/LP ist vermutlich ein zytoplasmatisches Enzym mit einer Molmasse von 50 kDa, das bei der Regulation der Selenoproteinbiosynthese eine Rolle spielt (ein UGA-Suppressor-tRNA-assoziiertes Protein). Die bisherigen Beschreibungen des SLA als Leber-Zytokeratin 8 und 18 bzw. als Glutathion-S-Transferase erwiesen sich als offenbar falsch.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen SLA/LP lassen sich mit Enzymimmuntests (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**) unter Verwendung eines rekombinanten Antigens sensitiv und spezifisch nachweisen. Klassische ► **Western Blots** eignen sich nicht für den Nachweis dieser Antikörper, da zum einen die Verwendung von denaturiertem SLA/LP zu einer verringerten Nachweisempfindlichkeit führt, zum anderen eine positive Bandenreaktion in Höhe von 50 kDa auch durch andere nicht identifizierte Autoantikörper verursacht sein kann.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Unklare Erhöhung der Transaminasen, Verdacht auf Autoimmunhepatitis.

**Diagnostische Wertigkeit.** Antikörper gegen SLA/LP bieten von allen Autoantikörpern die für die Autoimmunhepatitis höchste diagnostische Treffsicherheit. Anti-SLA/LP treten bei AIH allein oder zusammen mit weiteren Autoantikörpern auf. Ihre Prävalenz liegt allerdings nur zwischen 10 und 30 %, der prädiktive Wert aber bei nahezu 100 %: Im Wesentlichen bietet jedes positive Anti-SLA-Ergebnis den Beweis für eine Autoimmunhepatitis (sofern die entsprechenden klinischen Symptome vorliegen).

Die serologische Bestimmung der Autoantikörper gegen SLA/LP ermöglicht bei vielen Patienten mit AIH eine präzise Abgrenzung zur Virushepatitis, die für die hepatologische Klinik maßgebliche Konsequenzen hat: Die Fehlbehandlung einer AIH mit Interferon kann ebenso fatale Folgen haben wie eine immunsuppressive Therapie der Virusinfektion.

Zur Abgrenzung gegenüber einer Virushepatitis ist die parallele Bestimmung der übrigen AIH-assoziierten Autoantikörper zu empfehlen, wie z. B. ANA (► **Autoantikörper gegen Zellkerne**), pANCA (► **Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma**), ASMA (► **Autoantikörper gegen glatte Muskeln**) oder ► **Autoantikörper gegen LC-1** und ► **Autoantikörper gegen LKM**.

**Literatur.** Baeres M, Herkel J, Czaja AJ et al (2002) Establishment of standardized SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. Gut 51:259–264

Berg PA, Stechemesser E, Strienz J (1981) Hypergammaglobulinämische chronisch aktive Hepatitis mit Nachweis von Leber-Pankreas-spezifischen komplementbindenden Autoantikörpern. Verh Dtsch Ges Inn Med 87:921–927

Wies I, Brunner S, Henninger J et al (2000) Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. Lancet 355:1510–1515

## Autoantikörper gegen Sm

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Anti-Sm-Antikörper

**Englischer Begriff.** anti-Sm antibodies

**Definition.** Die Bezeichnung des Sm-Antikörpers ist abgeleitet vom Namen des Indikatorpatienten Smith. Bei den korrespondierenden Antigenen handelt es sich um eine Gruppe kleiner Ribonukleoproteine („small nuclear ribonucleoproteins“, snRNP), die aus niedermolekularer RNS mit hohem Uridingehalt (U-RNS) und verschiedenen Proteinen (Molmasse 9–70 kDa) besteht. Der RNS-Anteil wird in Abhängigkeit vom chromatographischen Verhalten als U1–U6 bezeichnet. Die U-n(nukleären)RNP-Partikel weisen neben der jeweiligen RNS je sechs verschiedene Core-Proteine auf (B, B', D, E, F, G). Autoantikörper gegen Sm können gegen eines oder mehrere dieser Core-Proteine gerichtet sein.

**Funktion und Pathophysiologie.** Autoantikörper gegen Sm besitzen eine hohe Spezifität für den systemischen Lupus erythematodes.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Sm zeigen in der indirekten Immunfluoreszenz (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) auf HEp-2-Zellen in der Regel eine grobgranuläre, manchmal auch eine mittel- bis feingranuläre Fluoreszenz, die über den gesamten Zellkern verteilt ist, aber die Nukleoli freilässt. In Mitosezellen sind die kondensierten Chromosomen dunkel, die Peripherie zeigt eine fast homogene, glatte Fluoreszenz. Gewebeschnitte der Primatenleber weisen ebenfalls eine granuläre Fluoreszenz auf, die Nukleoli sind ausgespart. Autoantikörper gegen U1-nRNP und Sm reagieren mit der Primatenleber ebenso

stark wie mit HEp-2-Zellen, im Gegensatz zu Antikörpern gegen Ro/SS-A (► Autoantikörper gegen SS-A) und La/SS-B (► Autoantikörper gegen SS-B).

Bei einem positiven Resultat im IIFT kann zur genauen Identifizierung des Zielantigens ein monospezifischer Test (► Enzyme-linked Immunosorbent Assay, Linienblot) mit nativ aufgereinigten Sm-Antigenen oder ein ► Western Blot mit Zellkern-Antigenen eingesetzt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** Antikörpertiter < 1:100

**Referenzbereich — Kinder.** s. Erwachsene

**Interpretation.** Autoantikörper gegen Sm besitzen eine hohe Spezifität für den systemischen Lupus erythematoses. Sie sind neben den ► Autoantikörpern gegen Doppelstrang-DNA, ► Autoantikörpern gegen Nukleosomen und ► Autoantikörpern gegen ribosomale Phosphoproteine als pathognomonisch für diese Erkrankung einzustufen, kommen aber nur bei 20–40 % der Patienten vor (Kaukasier 8 %, Negroide 30 %).

**Literatur.** Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF et al (1988) Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. Clin Immunol Immunopathol 47:121–141

## Autoantikörper gegen SMA

► Autoantikörper gegen glatte Muskeln

## Autoantikörper gegen SOX-1

► Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei

## Autoantikörper gegen Sp100

► PBC-assozierte antinukleäre Autoantikörper

## Autoantikörper gegen spannungsgesteuerte (spannungsabhängige) Calciumkanäle

► Autoantikörper gegen Calciumkanäle

## Autoantikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Speicheldrüsenangepithel-Antikörper; Parotis-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies against saliva gland excretory ducts

**Definition.** Autoantikörper gegen Antigene der Speicheldrüsenausführungsgänge

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

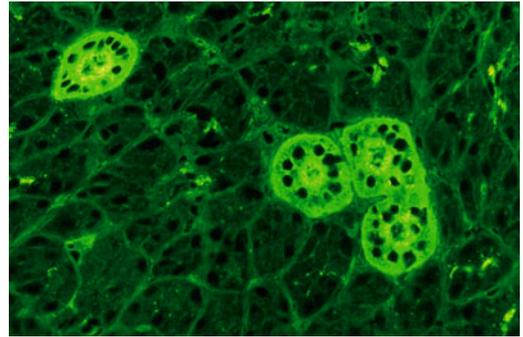
**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Im indirekten Immunfluoreszenztest mit dem Substrat Parotis (Ausgangsverdünnung 1:10) zeigen Autoantikörper gegen Speicheldrüsenangepithel eine glatte bis feingranuläre Färbung des Zytoplasmas der Epithelzellen (► Abb. 1).

Der parallele Einsatz des Substrats Rattenniere zur Parotis dient dem Ausschluss von ► Autoantikörpern gegen Mitochondrien (AMA), deren Bindung an das Parotisgewebe das Vorliegen eines Speicheldrüsen-spezifischen Antikörpers vortäuschen kann.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ



**Autoantikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge.** Abb. 1. Substrat Primatenparotis

**Indikation.** Autoantikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge werden bei 40–60 % der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom nachgewiesen.

**Literatur.** MacSween RN, Goudie RB, Anderson JR et al (1967) Occurrence of antibody to salivary duct epithelium in Sjögren's disease, rheumatoid arthritis, and other arthritides. A clinical and laboratory study. Ann Rheum Dis 26:402–411

## Autoantikörper gegen Spermatozoen

► Antikörper gegen Spermatozoen

## Autoantikörper gegen Spindelapparat

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen MSA-1/MSA-2; nukleäres Mitoseapparat(NuMA)-Protein; HsEg5; NuMA-Antikörper; Autoantikörper gegen das nukleäre Mitoseapparat-Protein

**Englischer Begriff.** anti-NuMA (nuclear mitotic apparatus) antibodies

**Definition.** MSA-1 steht synonym für die unzuweckmäßige (in der Mitose gibt es keinen Zellkern) Bezeichnung NuMA. MSA-2 ist das Protein HsEg5 („human spindle kinesin-like protein“ HsEg5).

**Molmasse.** MSA-1 (NuMA): 210 kDa, MSA-2 (HsEg5): 116–130 kDa

**Funktion und Pathophysiologie.** In der Interphase ist MSA-1 Bestandteil der Kernmatrix, während der Mitose findet man es an den Spindelpolen, in der Nähe der Zentriolen, es wirkt mit bei der Formation der Spindeln.

MSA-2 ist am Spindelfaseraufbau und an der Abwicklung der Mitose maßgeblich beteiligt.

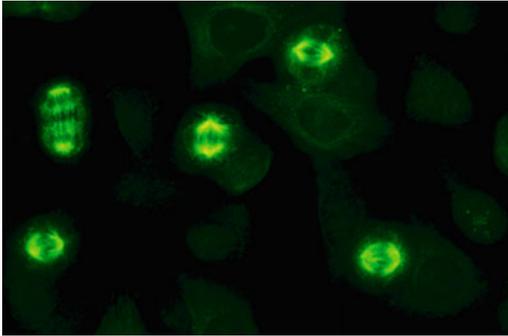
**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► Immunfluoreszenz, indirekte) (Ausgangsverdünnung 1:100, FITC-Antihuman-IgG) zeigen HEp-2-Zellen mit Antikörpern gegen MSA-1 in der Interphase eine feingranuläre bis retikuläre Fluoreszenz der Kernmatrix, unter Auslassung der Nukleoli, bei den mitotischen Zellen stellen sich in der Metaphase die Spindelfasern als zwei sich gegenüberliegende Fächer dar, mit dem Schwerpunkt Anfärbung in Richtung der Zentriolen (► Abb. 1). Es kann alternativ zur Immunfluoreszenz auch ein speziell für große Moleküle ausgelegter ► Western Blot eingesetzt werden, der bei Vorliegen der Anti-NuMA eine Bande bei 210 kDa zeigt.

Im Vergleich dazu sind bei Antikörpern gegen HsEg5 („NuMA-2“,

116 kDa) allein die Spindelfasern der mitotischen Zellen, aber nicht die Zellkerne der Interphasezellen angefärbt.



Autoantikörper gegen Spindelapparat. Abb. 1. Substrat HEp-2-Zellen

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Die Untersuchung wird normalerweise nicht gezielt angefordert, die Antikörper werden oft nur durch Zufall entdeckt.

**Diagnostische Wertigkeit.** Antikörper gegen MSA-1 (NuMA-1) können unter anderem bei Sjögren-Syndrom und verschiedenen Formen von Arthritis vorkommen, gelegentlich auch bei Antiphospholipid-syndrom und bei SLE.

Antikörper gegen MSA-2 (HsEg5) kommen bei verschiedenen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises vor, unter anderem bei systematischem Lupus erythematosus.

Hohe Titer der ▶ **Autoantikörper gegen Zentriolen/Zentrosomen** weisen auf eine progressive Systemsklerose oder ein Raynaud-Syndrom hin.

**Literatur.** Andrade LE, Chan EK, Peebles CL, Tan EM (1996) Two major autoantigen-antibody systems of the mitotic spindle apparatus. *Arthritis Rheum* 39:1643–1653

Whitehead CM, Winkfein RJ, Fritzler MJ, Rattner JB (1996) The spindle kinesin-like protein HsEg5 is an autoantigen in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 39:1635–1642

Grypiotis P, Ruffatti A, Tonello M, Winzler C, Radu C, Zampieri S, Favaro M, Calligaro A, Todesco S (2002) Clinical significance of fluorescent patterns specific for the mitotic spindle in patients with rheumatic diseases. *Reumatismo* 54:232–237

Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Bukilica M, Urosevic I, Nikolic M (2006) Autoantibodies to mitotic apparatus: Association with other autoantibodies and their clinical significance. *J Clin Immunol* 26:438–446

Mozo L, Gutiérrez C, Gómez J (2008) Antibodies to mitotic spindle apparatus: Clinical significance of NuMA and HsEg5 autoantibodies. *J Clin Immunol* 28:285–290

## Autoantikörper gegen SS-A

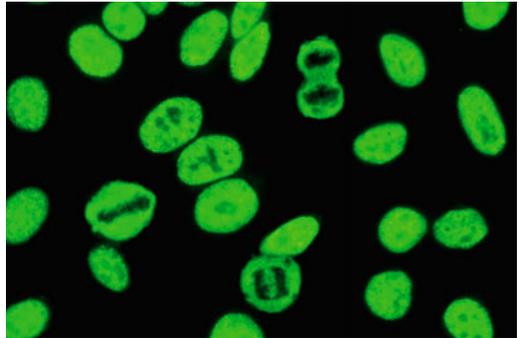
W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** Ro/SS-A-Antikörper; Anti-SS-A; Anti-Ro; Anti-Ro60; Anti-SS-A-Antikörper; Anti-Ro-Antikörper; Anti-Ro60-Antikörper; Anti-Sjögren-Syndrom-Antigen A

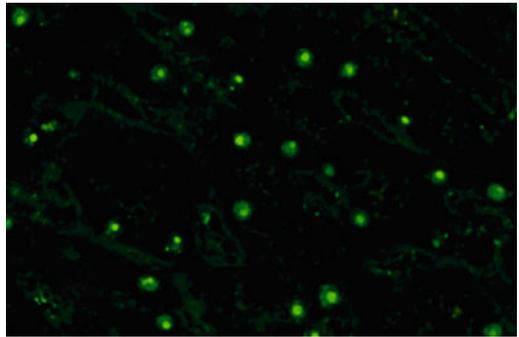
**Englischer Begriff.** anti-SS-A autoantibodies

**Definition.** Ro/SS-A-Antikörper (▶ **Abb. 1**, ▶ **Abb. 2**) sind gegen Epitope der Proteinkomponente des Ro/SS-A-Ribonukleoprotein-Komplexes gerichtet. Dieser Komplex besteht aus je einem RNS-Molekül (Y1-, Y2-, Y3-, Y4- oder Y5-RNS) und einem Protein mit einem Molekulargewicht von 60 kDa. Die biologische Funktion des Ro60 ist unklar. Zytoplasmatisches Ro60 scheint an der Regulation der Translation, nukleäres Ro60 an der Herstellung korrekter 5S rRNS beteiligt zu sein. Es ist vorwiegend im Zellkern lokalisiert, kommt aber auch im Zytoplasma vor. Angaben, dass ein weiteres Protein mit einem Molekulargewicht von 52 kDa ebenfalls integraler Bestandteil des Ro/

SS-A-Antigens ist, haben sich als falsch erwiesen. Antikörper gegen das 52-kDa-Protein (Ro52) haben nichts mit Ro/SS-A-Antikörpern zu tun.



Autoantikörper gegen SS-A. Abb. 1. Substrat HEp-2-Zellen



Autoantikörper gegen SS-A. Abb. 1. Substrat Primatenleber

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4°C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20°C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80% gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen SS-A ergeben im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit HEp-2-Zellen in der Interphase eine feingranuläre Fluoreszenz der Zellkerne. Die Nukleoli erscheinen ebenfalls positiv, sind aber vom Karyoplasma etwas abgesetzt, bei einem Teil der Proben sind sie ausgespart. Mitotische Zellen weisen ebenfalls eine granuläre Fluoreszenz auf, unter Freilassung der Chromosomen. Auf Primatenleber fehlt die entsprechende granuläre Reaktion der Hepatozytenkerne, dagegen zeigen sich dort bei höheren Antikörpertitern glatt fluoreszierende Nukleoli. Im Gegensatz dazu erzeugen die differenzialdiagnostisch wichtigen Autoantikörper gegen U1-nRNP und Sm bei den Hepatozyten eine gleich starke granuläre Kernfluoreszenz wie bei den HEp-2-Zellen. Vereinzelt Zellen in den Sinusoiden der Leber (Lymphozyten, Monozyten) ergeben auch mit SS-A-Antikörpern eine starke Reaktion. Bei einem positiven Resultat im IIFT können zur genaueren Identifizierung der Antikörper monospezifische Tests (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Linienblot) mit nativ aufgereinigtem oder rekombinantem SS-A-Antigen (60-kDa-Protein) oder ▶ **Western Blots** mit nativen Zellkern-Antigenen eingesetzt werden. Im Linienblot- und im Western Blot-Verfahren kann man des Weiteren Antikörper identifizieren, die mit dem 52-kDa-Protein reagieren, parallel zu den Antikörpern gegen die 60-kDa-Bande.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Ro/SS-A-Antikörper (60 kDa, Ro60) sind charakteristische serologische Marker des Sjögren-Syndroms, bei dem sie meist zusammen mit La/SS-B-Antikörpern (▶ **Autoantikörper gegen**

gegen SS-B) auftreten, die Prävalenz beträgt 40–95 %. Darüber hinaus kommen beide Antikörper in 20 % bei primär-biliärer Leberzirrhose vor. Vorwiegend ohne SS-B-Reaktivität lassen sich Antikörper gegen SS-A auch bei systemischem Lupus erythematodes (SLE) (20–60 %) nachweisen, und bei Lupus neonatorum (neonatales Lupus-Syndrom mit kongenitalem Herzblock, verursacht durch diaplazentar übertragene Anti-SS-A; 100 %).

Antikörper gegen Ro52 wurden ursprünglich bei Patienten mit Sjögren-Syndrom oder mit Lupus erythematodes (38 %) beschrieben, danach aber auch bei Polymyositis (31 %), progressiver Systemsklerose (28 %), Autoimmunhepatitis (35 %), PBC (27 %), Hepatitis B (10 %) und Hepatitis C (22 %). Sie geben zwar einen Hinweis auf das Vorliegen einer Autoimmunkrankheit, haben aber keine Bedeutung für die Differenzialdiagnostik. Eine besondere Bedeutung der Antikörper gegen Ro52 wurde früher in der Pathogenese und Diagnostik des kongenitalen Herzblocks bei Säuglingen gesehen, bei isoliertem Anti-Ro52 ist aber die Wahrscheinlichkeit eines kongenitalen Herzblocks niedrig, sie steigt stark an, wenn Autoantikörper gegen SS-A und SS-B hinzukommen. Bei Schwangeren mit SLE sollten daher immer alle drei Spezifitäten untersucht werden, mehrmals im Verlauf der Schwangerschaft.

**Literatur.** Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF, Rubin RL (1988) Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 47:121–141

Boire G, Gendron M, Monast N, Bastin B, Ménard HA (1995) Purification of antigenically intact Ro ribonucleoproteins; biochemical and immunological evidence that the 52-kDa protein is not a Ro protein. *Clin exp Immunol* 100:489–498

Meyer W, Scheper T, Siegemund M, Takeuchi K, Schlumberger W, Stöcker W (2004) The SS-A/Ro60 kDa protein is sufficient for the detection of autoantibodies against SS-A. In: Conrad K et al (eds) *From animal models to human genetics: Research on the induction and pathogenicity of autoantibodies*. Pabst Science Publishers 4:525–526

Gordon P, Khamashta MA, Rosenthal E, Simpson JM, Sharland G, Brucato A, Franceschini F, De Bosschere K, Meheus L, Meroni PL, Hughes GR, Buyon J (2004) Anti-52 kDa Ro, anti-60 kDa Ro, and anti-La antibody profiles in neonatal lupus. *J Rheumatol* 31:2480–2487

## Autoantikörper gegen SS-B

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Synonym(e).** La/SS-B-Antikörper; Anti-SS-B-Antikörper; Anti-La-Antikörper; Anti-Sjögren-Syndrom-Antigen-B-Antikörper; Anti-SS-B

**Englischer Begriff.** anti-SS-B autoantibodies

**Definition.** La/SS-B-Antikörper sind gegen ein Phosphoprotein mit einer Molmasse von 48 kDa gerichtet. Das Antigen ist vorwiegend im Zellkern lokalisiert, nur 10 % des Antigens kommen auch im Zytoplasma vor.

**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen La/SS-B ergeben im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) ähnliche Bilder wie ▶ **Autoantikörper gegen SS-A**: HEp-2-Zellen zeigen in der Interphase eine feingranuläre Fluoreszenz der Zellkerne. Die Nukleoli erscheinen ebenfalls positiv, sind aber vom Karyoplasma etwas abgesetzt, bei einem Teil der Proben sind sie ausgespart. Mitotische Zellen weisen ebenfalls eine granulare Fluoreszenz auf, unter Freilassung der Chromosomen. Auf Primatenleber fehlt die entsprechende granuläre Reaktion der Hepatozyttenkerne, dagegen zeigen sich dort bei höheren Antikörpertitern glatte fluoreszierende Nukleoli. Im Gegensatz dazu erzeugen die differenzialdiagnostisch wichtigen ▶ **Autoantikörper gegen UI-RNP** und ▶ **Autoantikörper gegen Sm** bei den Hepatozyten eine gleich starke granuläre Kern-Fluoreszenz wie bei den HEp-2-Zellen. Vereinzelt Zellen in den Sinusoiden der Leber

(Lymphozyten, Monozyten) ergeben auch mit SS-A-Antikörpern eine starke Reaktion.

Bei einem positiven Resultat im IIFT können zur genauen Identifizierung der Antikörper monospezifische Tests (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Linienblot) mit nativ aufgereinigtem oder rekombinatem SS-B-Antigen oder ▶ **Western Blots** mit nativen Zellkern-Antigenen eingesetzt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** La/SS-B-Antikörper sind zusammen mit ▶ **Autoantikörpern gegen SS-A** die charakteristischen serologischen Marker des Sjögren-Syndroms, die Prävalenz beträgt jeweils 40–95 %. Darüber hinaus kommen beide Antikörper zu 20 % bei primär-biliärer Leberzirrhose vor.

La/SS-B-Antikörper treten nur sehr selten in Abwesenheit von Ro/SS-A-Antikörpern auf.

**Literatur.** Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF et al (1988) Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 47:121–141

## Autoantikörper gegen ssDNA

▶ Autoantikörper gegen Einzelstrang-DNA

## Autoantikörper gegen Stachelzellen

▶ Autoantikörper gegen Desmosomen

## Autoantikörper gegen Steroid-17- $\alpha$ -Hydroxylase

▶ Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen

## Autoantikörper gegen Steroid-21-Hydroxylase

▶ Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen

## Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen der Nebennierenrinde

▶ Autoantikörper gegen Nebennierenrinde

## Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen

W. STÖCKER

**Englischer Begriff.** steroid hormone producing cell autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen richten sich gegen Zielantigene folgender endokriner Organe:

- Nebennierenrinde (Zonae glomerulosa, fasciculata und reticularis),
- Ovarien (Thecazellen, Corpus luteum),
- Testes (Leydig-Zwischenzellen),
- Plazenta (Synzytiotrophoblast).

**Funktion und Pathophysiologie.** Zielantigene dieser Autoantikörper sind mehrere an der Synthese der Steroidhormone beteiligte Enzyme, vor allem die Steroid-21-Hydroxylase (21-OH), die Steroid-17- $\alpha$ -Hydroxylase (17-OH) und das Cytochrom-P450 „side chain cleavage enzyme“ (P450scc). 21-OH kommt nur in der Nebennierenrinde vor und wandelt dort 17- $\alpha$ -Progesteron und Progesteron in 11-Desoxykortisol und Desoxykortikosteron um. 17-OH wird in den Gonaden und in der Nebenniere exprimiert, während P450scc in Nebenniere, Gonaden und Plazenta exprimiert wird.

Die Autoantikörper sind assoziiert mit dem Morbus Addison und mit verschiedenen Formen der Autoimmun-Polyendokrinopathie (APE). Von diesen ist der seltene Typ 1 ein Syndrom mit mukocutaner Candidiasis, Hypoparathyreoidismus, Morbus Addison und hypergonadotropem Hypogonadismus. Die häufigeren APE-Typen 2

und 3 sind definiert als Kombinationen von Autoimmunthyreoiditis, Autoimmun-Diabetes-mellitus, Vitiligo, Perniziöser Anämie und (nicht Typ 3) Morbus Addison.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Die indirekte Immunfluoreszenz mit Gefrierschnitten der Organe Nebennierenrinde, Ovar, Plazenta und Testis ist die Hauptnachweismethode für Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen (► Abb. 1, ► Abb. 2, ► Abb. 3, ► Abb. 4). Einstiegsverdünnung ist 1:10. Untersucht werden mit trivalenten FITC-markierten Antisera alle drei Immunglobulinklassen: IgA, IgG und IgM. Daneben werden Antikörper gegen die einzelnen an der Hormonsynthese beteiligten Enzyme mit Radioimmunoassays unter Anwendung der Immunpräzipitation bestimmt.

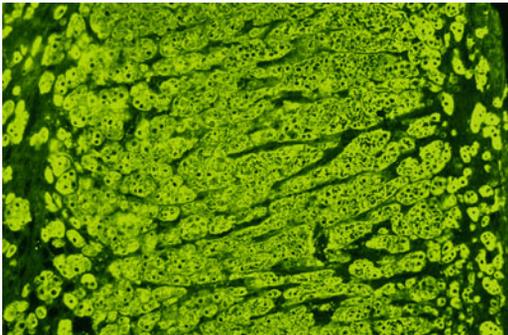
Wegen des Zusammenhangs der Autoimmun-Polyendokrinopathien mit weiteren relevanten Autoantikörpern werden in der Immunfluoreszenz zusätzlich zu den oben genannten Organen oft auch noch eingesetzt: Primatenmagen (► Autoantikörper gegen Parietalzellen), Schilddrüse (► Autoantikörper gegen Thyroperoxidase), Nebenschilddrüse, Pankreas (► Autoantikörper gegen Pankreasinseln) und ► Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur. Solche Antikörper-Profile werden am einfachsten unter Verwendung moderner „Biochip-Mosaiken“ untersucht.

**Indikation.** Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen sind mit Morbus Addison (vgl. ► Autoantikörper gegen Nebennierenrinde) und Autoimmun-Polyendokrinopathien (APE) assoziiert. Bei isolierter Unterfunktion der Gonaden außerhalb eines Morbus Addison oder einer APE spielen diese Autoantikörper nur ausnahmsweise eine Rolle.

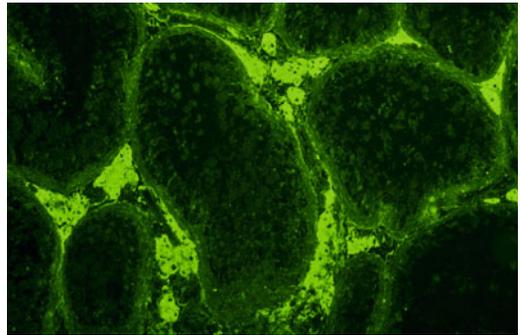
**Interpretation.** Im Vordergrund stehen Autoantikörper gegen 21-OH, die in einem gemischten Autoimmunadrenalis-Kollektiv bei 64–76 % der Fälle gefunden werden. Erfasst man nur die frisch erkrankten Patienten, dann steigt die Prävalenz auf nahezu 100 %. Anti-21-OH können bereits vor dem Ausbruch der Erkrankung im Serum festgestellt werden (ein M. Addison wird erst manifest, wenn 90 % der Nebenniere verloren sind). Anti-17-OH und Anti-P450scc sind bei Autoimmunadrenalis selten, wenn sie aber bei dieser Krankheit auftreten, deuten sie die Entwicklung einer Autoimmun-Polyendokrinopathie (Typen 1 und 2) an.

Ein Fünftel der Anti-17-OH- und Anti-P450scc-positiven Seren enthält kein Anti-21-OH (bei Verdacht auf eine APE Typ 2 reicht es also nicht aus, sich allein auf das Anti-21-OH-Ergebnis (bzw. auf die IIFT mit Nebenniere als Substrat) zu verlassen, auch in der Fluoreszenz müssen zusätzlich zur Nebenniere Testis und Ovar einbezogen werden). Zur Prävalenz von Autoantikörpern gegen Steroidhormon-produzierende Zellen ► Tab. 1.

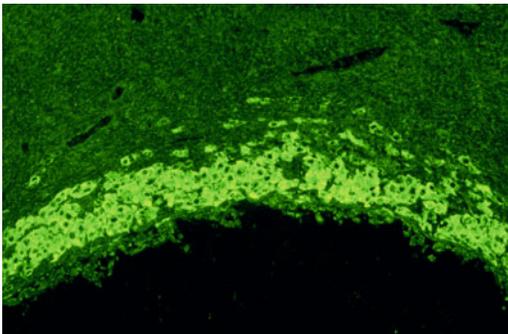
Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen. Tab. 1. Prävalenz bei ausgewählten Krankheitsbildern			
Krankheitsbild	Prävalenz (%)		
	Anti-21-OH	Anti-17-OH	Anti-P450scc
Morbus Addison	64–100	5	9
APE Typ 1	64	55	45
APE Typ 2	96	33	42
singuläre Ovarialinsuffizienz	0	6	0



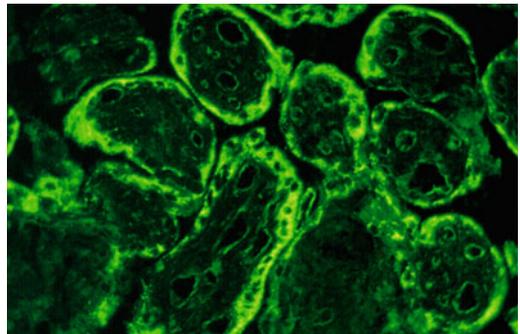
Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen. Abb. 1. Antikörper gegen Nebennierenrinde. Substrat Primatennebenniere



Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen. Abb. 3. Antikörper gegen Leydig-Zwischenzellen. Substrat Primatentestis



Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen. Abb. 2. Antikörper gegen Thecazellen. Substrat Primatenovar



Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen. Abb. 4. Antikörper gegen Synzytiotrophoblast. Substrat Primatenplazenta

**Literatur.** Anderson JR, Goudie RB, Gray K et al (1968) Immunological features of idiopathic Addison's disease: an antibody to cells producing steroid hormones. *Clin Exp Immunol* 3:107–117  
 Betterle C, Dal Pra C, Mantero F et al (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews* 23:327–364  
 Seissler J, Schott M, Steinbrenner H et al (1999) Autoantibodies to adrenal cytochrome P450 antigens in isolated Addison's disease and autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107:208–213

**Autoantikörper gegen Ta**

▶ Autoantikörper gegen Ma

**Autoantikörper gegen Testis**

▶ Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen

**Autoantikörper gegen Thecazellen**

▶ Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen

**Autoantikörper gegen Thrombozyten**

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Antithrombozytäre Antikörper; Anti-HPA; Thrombozyten-Antikörper

**Englischer Begriff.** thrombocyte antibodies; anti-human platelet antigen

**Definition.** Als Thrombozytenantikörper (TA) bezeichnet man Antikörper gegen Antigene der Thrombozytenoberfläche (s. a. ▶ Antikörper gegen Heparin/PF4)

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Die korrespondierenden Antigene werden codominant vererbt und zeigen in den meisten Fällen eine biallelische Ausprägung (▶ Tab. 1).

Autoantikörper gegen Thrombozyten. Tab. 1			
Antigen*	Ausprägung (%)	Synonym*	Glykoprotein
HPA 1	a (97); b (26)	Zw a/b	IIla
HPA 2	a (99); b (14)	Ko b/a	Ib
HPA 3	a (90); b (60)	Bak a/b	IIb
HPA 4	a (> 99); b (< 0,1)	Yuk b/a	IIIa
HPA 5	a (99); b (20)	Br b/a	Ia

\*HPA Human Platelet Antigen; #es existieren noch andere Nomenklaturen

Es sind noch weitere Antigensysteme bekannt. Der klinisch bedeutendste Antikörper ist Anti-HPA-1a.

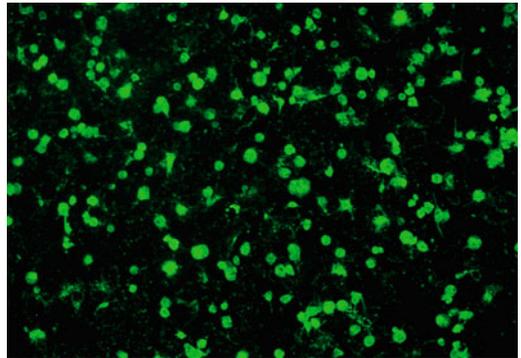
**Funktion und Pathophysiologie.** Ähnlich den Autoantikörpern gegen Erythrozytenantigene können TA als Auto- und Alloantikörper vorkommen. Viele Autoantikörper zeigen allerdings keine nachweisbare Spezifität gegen bestimmte Antigene, sodass sie in Zusammenhang mit Thrombozytentransfusionen funktionell als Alloantikörper zu betrachten sind. Die Antikörper binden sich an die Oberfläche der Thrombozyten, die das korrespondierende Antigen tragen, also entweder an eigene Thrombozyten (Autoantikörper) oder an transfundierte bzw. fetale Thrombozyten (Alloantikörper). Diese Antikörperbeladenen Thrombozyten werden von Makrophagen des reticuloendothelialen Systems abgebaut. Es kommt typischerweise nicht zu einer intravasalen Reaktion mit Komplementaktivierung. Deshalb

werden normalerweise keine schwerwiegenden systemischen Symptome beobachtet, im Gegensatz zu Antikörpern gegen Erythrozytenantigene.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Als Suchtests kommen verschiedene Systeme in Frage [direkte und indirekte Immunfluoreszenz mit Thrombozytenausstrichen (▶ Abb. 1.) oder am Flowzytometer (▶ Immunfluoreszenz, indirekte), auch ▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay-ähnliche Verfahren]. Ein positives Ergebnis hat allerdings nur dann einen gesicherten diagnostischen Wert, wenn die Spezifität der Antikörper gegen eines oder mehrere der definierten Glykoproteine erwiesen wurde. Hierfür wird der MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilisation Platelet Assay) eingesetzt.



Autoantikörper gegen Thrombozyten. Abb. 1. Substrat humaner Ausstrich

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Interpretation.** Assoziierte Krankheitsbilder:

*Autoantikörper:*

- Autoimmunthrombozytopenie [idiopathisch-thrombozytopenische Purpura (ITP); M. Werlhoff; systemischer Lupus erythematoses (SLE)]

*Alloantikörper:*

- Posttransfusionspurpura (durch Thrombozytentransfusionen hervorgerufene Alloantikörper kreuzreagieren mit eigenen Thrombozyten und verursachen ein Krankheitsbild, welches der ITP ähnlich ist.)
- Neonatale Immunthrombopenie (schwere Thrombopenie des Fetus und des Neugeborenen mit der Gefahr intrakranieller Blutungen, wegen funktioneller Störung der antikörperbeladenen Thrombozyten sind die Komplikationen schwerer als von der Zahl der Thrombozyten zu erwarten.)
- Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten führt nicht zu einem messbaren Anstieg der Thrombozytenzahlen.

Positive Befunde sind nur in Verbindung mit den charakteristischen klinischen Symptomen relevant. Negative Befunde schließen keines der genannten Krankheitsbilder aus.

**Literatur.** Mueller-Eckhard C (1996) Transfusionsmedizin. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York

**Autoantikörper gegen Thyreoglobulin**

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Thyreoglobulin-Antikörper; Anti-TG-Antikörper

**Englischer Begriff.** thyroglobulin antibodies

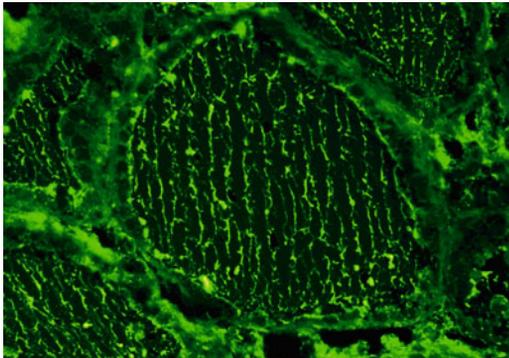
**Definition.** ▶ **Thyreoglobulin** (TG) ist ein Glykoprotein, das bei der Speicherung der Schilddrüsenhormone T3 (Triiodthyronin) und T4 (Thyroxin) eine wichtige Rolle spielt: T3 und T4 werden von den Zellen des Schilddrüsenepithels synthetisiert und, an Thyreoglobulin gebunden, in den Follikeln der Schilddrüse gespeichert. Zur Hormonfreisetzung werden T3 und T4 vom Thyreoglobulin abgespalten und ins Blut abgegeben.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Goldstandard für die Bestimmung der Autoantikörper gegen TG und TPO ist die indirekte Immunfluoreszenz (IIF, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gefrierschnitten der Schilddrüse als Substrat. Antikörper gegen TG reagieren mit dem Kolloid der Follikel und erzeugen ein streifiges oder netzartiges Bild (▶ **Abb. 1**).

Es können auch monospezifische Testsysteme (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, ▶ **Radioimmunoassay**, ▶ **Immunblot** und andere) mit nativ aufgereinigtem Thyreoglobulin verwendet werden. Die unterschiedlichen auf dem Markt befindlichen Testsysteme zeigen untereinander bei der Bestimmung dieses Autoantikörpers schon immer eine ausgesprochen schlechte Korrelation (bei Anti-TPO sind die Verhältnisse günstiger).



**Autoantikörper gegen Thyreoglobulin.** **Abb. 1.** Substrat Primatenschilddrüse (unfixiert)

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow. Bei differenziertem Schilddrüsenkarzinom werden Antikörper gegen TG untersucht, weil sie die korrekte Bestimmung der TG-Konzentration im Serum beeinträchtigen können (▶ **Tumormarker**).

**Interpretation.** Autoantikörper gegen TG sind mit der Autoimmunthyreoiditis assoziiert. Diese kann sich in Form einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose, z. B. Morbus Basedow) manifestieren, oder in einer Unterfunktion (Hypothyreose, z. B. Hashimoto-Thyreoiditis; s. ▶ **Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase**).

Für die Diagnose eines Morbus Basedow gelten vor allem Autoantikörper gegen TPO und gegen Thyreoid-stimulierendes-Hormon (TSH)-Rezeptoren (TRAK) als diagnostisch relevante Parameter, Anti-TG-Antikörper treten nur bei 20–50 % der Patienten auf. Dagegen beträgt ihre Prävalenz bei Hashimoto-Thyreoiditis 70 %.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die diagnostische Bedeutung der Autoantikörper gegen Thyreoglobulin für die Erkennung der Autoimmunthyreoiditis ist im Vergleich zu ▶ **Autoantikörpern gegen TSH-Rezeptoren** und Thyreoperoxidase-Antikörpern begrenzt, ihre Bestimmung im Rahmen der endokrinologischen Differenzialdiagnostik wird von

der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie nicht mehr empfohlen.

**Literatur.** Gentile F, Conte M, Formisano S (2004) Thyroglobulin as an autoantigen: What we can learn about immunopathogenicity from the correlation of antigenic properties with protein structure? *Immunology* 112:13–25

## Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Schilddrüsen-Mikrosomen; MAK; AAK gegen Schilddrüsen-spezifische Peroxidase; TAK; Anti-TPO; mikrosomale Antikörper; Thyreoperoxidase-Antikörper

**Englischer Begriff.** antibodies against thyroid peroxidase

**Definition.** Antikörper richten sich gegen Schilddrüsen-Mikrosomen mit dem wichtigsten Zielantigen Thyreoperoxidase, das für die Iodanreicherung maßgebliche und nur von der Schilddrüse exprimierte Enzym.

**Funktion und Pathophysiologie.** Autoimmune Schilddrüsenenerkrankungen können sich als hyperthyreote und als hypothyreote Funktionsstörungen manifestieren. Sie treten deutlich häufiger bei Frauen (▶ **Prävalenz** 2 %) als bei Männern (0,2 %) auf.

Etwa 60 % aller Hyperthyreosen werden dem Morbus Basedow zugerechnet. Serologisch gelten ▶ **Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren** der Schilddrüse als diagnostische Marker, in Fällen mit Normalwerten kann der Nachweis von Antikörpern gegen TPO die Diagnose unterstützen. Häufig werden zudem ▶ **Autoantikörper gegen Thyreoglobulin** (Anti-TG) gefunden.

Die zweite wichtige Autoimmunkrankheit der Schilddrüse ist die Hashimoto-Thyreoiditis, die klinisch oft unauffällig beginnt, aber im Laufe der Jahre in eine Hypothyreose münden kann (▶ **Tab. 1**).

Eine Sonderform der Autoimmunthyreoiditis ist die Postpartum-Thyreoiditis, eine vorübergehende hypothyreote Funktionsstörung der Schilddrüse, die mit hohen Antikörpertitern der Anti-TPO-Antikörper einhergeht. Von dieser Erkrankung sind ca. 5 % der Frauen betroffen. Das Risiko ist besonders hoch, wenn gleichzeitig ein Insulinabhängiger Diabetes mellitus vorliegt. Bei allen Wöchnerinnen wäre die Messung von Anti-TPO-Antikörpern empfehlenswert, da sie im Erkrankungsfall einer Hormonsubstitution bedürfen.

Die Autoimmunthyreoiditis ist häufig kombiniert mit anderen Autoimmunerkrankungen (Myasthenia gravis, perniziöse Anämie, Morbus Addison).

**Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase. Tab. 1.**

Prävalenz	Anti-TPO (%)	Anti-TG (%)
Morbus Basedow	90	20–50
Hashimoto-Thyreoiditis	70	70

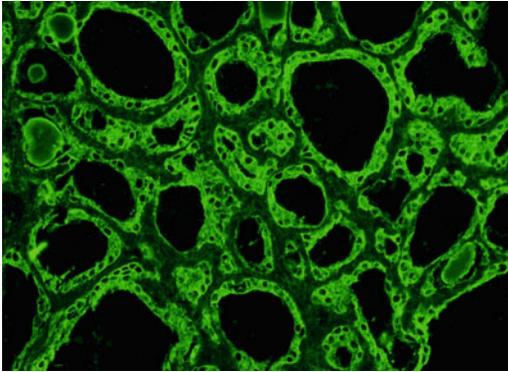
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Goldstandard für die Bestimmung der Autoantikörper gegen TG und TPO ist die indirekte Immunfluoreszenz (IIF, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gewebeschnitten der Schilddrüse von Primaten (möglichst chirurgisches humanes Resektionsmaterial) (▶ **Abb. 1**). Antikörper gegen TPO ergeben eine glatte Fluoreszenz des Zytoplasmas der Follikel epithelzellen. Die Kombination mehrerer Gewebeschnitte („Bunter Schnitt“, „BIOCHIP-Mosaik“) ermöglicht die Untersuchung von Antikörperprofilen, z. B. um eine Autoimmun-Polyendokrinopathie zu verifizieren. Die Kombination aus Schilddrü-

se und Rattenniere erleichtert eine sichere Abgrenzung zu Antikörpern gegen Mitochondrien.

Zur Quantifizierung können monospezifische Testsysteme (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, ► **Radioimmunoassay**) mit nativem oder rekombinantem TPO verwendet werden. Der Nachweis mit Hilfe des ► **Immunblot** ist ebenfalls möglich. Die verschiedenen auf dem Markt befindlichen Testsysteme zeigen untereinander eine gute Übereinstimmung.



**Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase.** Abb. 1. Substrat Primatenschilddrüse (unfixiert)

**Indikation.** Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Wöchnerinnen, insbesondere mit Insulin-abhängigem Diabetes mellitus.

In erster Linie Unterscheidung zwischen hyperthyreoter Autoimmuntyreoiditis und diffuser Autonomie, die ohne Antikörperbestimmung nicht möglich ist.

## Autoantikörper gegen Titin

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Titin-Antikörper

**Englischer Begriff.** titin antibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen das Skelettmuskel-Strukturprotein Titin.

**Struktur.** Titin ist ein Protein der quergestreiften Muskulatur mit einer Molmasse von etwa 3000 kDa, das größte Protein im Organismus. Es bildet in den Myofibrillen der Vertebraten ein Filamentsystem, das wichtig für die strukturelle Integrität und Elastizität der Muskulatur ist. Die immunogenen Regionen des Titins liegen auf einem Proteinfragment mit einer Molmasse von 30 kDa.

**Funktion und Pathophysiologie.** Titin ist das erst im Jahr 1990 identifizierte Zielantigen der Myasthenia-gravis-assoziierten Autoantikörper gegen quergestreifte Muskeln.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Titin-Antikörper zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) auf Skelettmuskulatur und Herz eine typische Querstreifung. Die Ausgangsverdünnung ist 1:100. Klinisch signifikant sind Titer ab 1:1000. Für den spezifischeren Nachweis der Anti-Titin-Antikörper stehen auch ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assays** zur Verfügung, sie verwenden als Antigen-Substrat rekombinant hergestelltes MGT30-Peptid (die immunogenen Molekülabschnitte aus Titin).

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Myasthenia gravis

**Interpretation.** Autoantikörper gegen Titin treten zusätzlich zu den ► **Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren** (ACHRAB) auf. Die Präsenz der Autoantikörper gegen Titin deutet tendenziell auf das Vorliegen eines Thymoms neben der Myasthenia gravis (► Tab. 1).

Autoantikörper gegen Titin. Tab. 1. Prävalenz		
	Prävalenz (%)	
	MG	MG und Thymom
ACHRAB	85	100
Quergestreifte Muskeln	34	75
Titin	34	95

*ACHRAB* Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren; *MG* Myasthenia gravis

**Literatur.** Aarli JA, Stefansson K, Marton LS et al (1990) Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. Clin Exp Immunol 82:284–288

Romi F, Skeie GO, Aarli JA et al (2000) Muscle autoantibodies in subgroups of myasthenia gravis patients. J Neurol 247:369–375

## Autoantikörper gegen To

► Autoantikörper gegen Nukleoli

## Autoantikörper gegen Tr

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Tr-Autoantikörper; PCA-Tr-Autoantikörper

**Englischer Begriff.** Tr autoantibodies; PCA-Tr autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen ein Protein im Zytoplasma der Purkinje-Zellen des Kleinhirns mit unbekanntem Molekulargewicht

**Funktion und Pathophysiologie.** Tr-Proteine werden sowohl in peripheren und zentralen Neuronen exprimiert als auch in Tumorgewebe (bei Antikörper-positiven Patienten).

**Analytik.** Die Bestimmung der Autoantikörper gegen Tr ist nur mittels indirektem Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gefrierschnitten von Primatenkleinhirn als Substrat möglich. Diese Antikörper sind an einer feinen Fluoreszenz des Purkinjezell-Zytoplasmas und einer punktförmigen Färbung der Molekularschicht erkennbar.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma oder Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Tr-Autoantikörper werden bei Patienten mit Kleinhirndegeneration gefunden und können den ersten Hinweis auf einen zugrundeliegenden Morbus Hodgkin geben; s. a. ► **Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene**.

**Literatur.** Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, Sanchez-Valle R, Saiz A, Dalmau J, Honnorat J, Sillevs Smitt P, Graus F (2003) Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. Neurology 60:230–234

Graus F, Delatree JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler CH, Verschuren JJ, Vincent A, Voltz R

(2004) Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1135–1140

## Autoantikörper gegen Transglutaminase

► Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase

## Autoantikörper gegen t-RNS-Synthetase

► Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

## Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** TSH-Rezeptor-Antikörper; TRAK

**Englischer Begriff.** TSH receptor autoantibodies (TRAb)

**Definition.** Autoantikörper gegen die Rezeptoren für das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) (► **Thyotropin**)

**Synthese-Verteilung-Abbau-Elimination.** Der TSH-Rezeptor ist ein Mitglied der Unterfamilie der G-Protein-gekoppelten Glykoprotein-hormonrezeptoren. Jeder Thyreozyt weist jeweils  $10^3$ – $10^4$  TSH-Rezeptoren auf. Ein Rezeptor besteht aus einer extrazellulären  $\alpha$ -Untereinheit mit einem Molekulargewicht von 53 kDa und einer transmembranen  $\beta$ -Untereinheit mit einem Molekulargewicht von 38 kDa. Die TSH-Rezeptoren von Schwein, Ratte und Mensch weisen eine Homologie von 85–90 % auf. Im Bereich der Bindungsstelle für das TSH beträgt die Homologie nahezu 100 %. TSH-Rezeptor-Autoantikörper binden sich an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors.

**Funktion und Pathophysiologie.** TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAK) sind heterogen bezüglich ihrer biologischen Wirkungsweise und stimulieren (TSAb, „thyroid stimulating antibody“) oder blockieren (TSBAb, „thyroid blocking antibody“) den TSH-Rezeptor. Bei Morbus Basedow ist die Wirkung stimulierend, d. h. die TRAK wirken als TSH-Agonisten. Infolge der Antikörperbindung kommt es zu einer Stimulation der cAMP-Kaskade, einer erhöhten Bildung und Sekretion der Schilddrüsenhormone, Überfunktion und Proliferation der Schilddrüse. Der TSH-Rezeptor besteht nicht nur aus der Bindungsstelle für das TSH (s. oben). Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor können gegen unterschiedliche Molekülabschnitte gerichtet sein. Diejenigen TRAK, welche unmittelbar gegen die Bindungsstelle des TSH gerichtet sind und die Bindung von TSH an den TSH-Rezeptor inhibieren, werden TBII (TSH „binding inhibitor immunoglobulin“) genannt. Die heute üblichen ► **Immunoassays** zur Bestimmung der TRAK erfassen die TBII-Fraktion, positive Ergebnisse sind zu über 90 % mit einem Morbus Basedow assoziiert.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Bei den heute überholten Testmethoden der ersten Generation handelt es sich um Radiorezeptorassays (RRA), die auf einer Verdrängung radioaktiv markierter TSH-Moleküle von solubilisierten Thyreozytenmembranen durch die TRAK des Patientenserums basieren. Das Patientenserum und das markierte TSH werden gemeinsam in einem Schritt mit den solubilisierten Membranen (Rezeptoren) inkubiert. Das markierte TSH bindet sich an die nicht von TRAK besetzten Rezeptoren. Zur Abtrennung der nicht gebundenen Bestandteile des Reaktionsansatzes wird mit einem Fällungsreagenz sedimentiert und abzentrifugiert. Die Menge der im Sediment enthaltenen Radioaktivität ist umgekehrt proportional zur TRAK-Konzentration in der Probe.

Bei den als Testmethoden der 2. Generation verwendeten ► **Enzyme-linkte Immunosorbent Assays**, Radiorezeptorassays (RRA) und ► **Elektrochemilumineszenz-Immuno-Assays** sind porcine oder humane TSH-Rezeptoren an der Wand eines Reaktionsgefäßes immobilisiert, an die sich TRAK positiver Proben binden. Überschüssige

Probenbestandteile werden durch Waschen des Reaktionsgefäßes entfernt. Die gebundenen TRAK inhibieren die Bindung von markiertem TSH, welches in einem zweiten Inkubationsschritt hinzugegeben wird. Die Menge des an der Festphase durch Photometrie, Messung der Radioaktivität oder Lumineszenz nachgewiesenen markierten TSH ist umgekehrt proportional zur TRAK-Konzentration in der Probe. Die Testsysteme der 2. Generation weisen untereinander nahezu identische analytische Charakteristika auf, unabhängig von der verwendeten Rezeptorspezies (human oder porcine: Im Rezeptorbereich herrscht weitgehende Übereinstimmung). Den Methoden der ersten Generation sind sie weit überlegen, da sie eine höhere Sensitivität aufgrund ihrer vorteilhaften Testkonfiguration aufweisen, durch eventuell zusätzlich im Serum des Patienten vorliegende Antikörper gegen TSH nicht gestört werden und durch die Verwendung einer internationalen Referenzpräparation zur Kalibrierung besser standardisierbar sind. Der ELISA kann im Unterschied zu allen anderen Methoden am leichtesten automatisiert werden, ihm wird heute im Vergleich zum ► **Radioimmunoassay** meistens der Vorzug gegeben.

**Internationale Einheit.** Der erste internationale Standard für schilddrüsenstimulierende Antikörper (WHO, 1995, Standard 90/672, National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, England) enthält laut Definition 0,1 IU pro Ampulle.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ bis grenzwertig: < 2 IU/L (Tests der zweiten Generation)

**Referenzbereich — Kinder.** negativ bis grenzwertig: < 2 IU/L (Tests der zweiten Generation)

**Indikation.** Nachweis oder Ausschluss des Morbus Basedow sowie Therapiekontrolle.

**Interpretation.** Für die Diagnose eines Morbus Basedow gelten TRAK als serologische Marker, da sie bei über 90 % der unbehandelten Patienten nachweisbar sind. Darüber hinaus erlaubt die Kontrolle der TRAK-Konzentration im Krankheitsverlauf des Morbus Basedow eine prognostische Aussage und bietet eine wichtige Entscheidungshilfe zur Therapiesteuerung. Hohe TRAK-Konzentrationen nach einer langen Thyreostatika-Therapie sind Anzeichen für ein erhöhtes Rückfallrisiko. Selten werden TRAK bei Hashimoto-Thyreoiditis und primärem Myxödem (möglicherweise funktionsinhibierende Antikörper) gefunden. Weiterhin können TRAK im Serum schwangerer Frauen, die an Morbus Basedow leiden, eine Hyperthyreose beim Fötus auslösen.

**Literatur.** Orgiazzi J (2001) Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:339–355  
Rees Smith B (2001) Thyroid autoantibodies. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 61:45–52  
Saravanan P, Dayan CM (2001) Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30:315–337

## Autoantikörper gegen tubuläre Basalmembran

► Autoantikörper gegen Nierentubuli

## Autoantikörper gegen Tumorsuppressor-Faktor p53

► Autoantikörper gegen p53

## Autoantikörper gegen U1-RNP

W. STÖCKER

**Synonym(e).** U1-RNP-Antikörper

**Englischer Begriff.** U1-RNP antibodies; autoantibodies against U1-RNP

**Definition.** Bei den korrespondierenden Antigenen handelt es sich um eine Gruppe kleiner Ribonucleoproteine (snRNP, „small nuclear ribonucleoproteins“), die aus niedermolekularer RNS mit hohem Uridingehalt (U-RNS) und verschiedenen Proteinen (Molekulargewichte 9–70 kDa) bestehen. Der RNS-Anteil wird in Abhängigkeit vom chromatographischen Verhalten als U1–U6 bezeichnet. Die U-

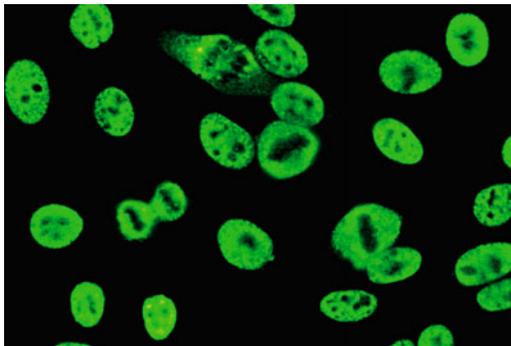
n(nukleären)RNP-Partikel weisen neben der jeweiligen RNS je sechs verschiedene Core-Proteine auf (B, B', D, E, F, G). U1-nRNP enthält darüber hinaus Partikel-spezifische Proteine (70K, A, C), gegen deren Epitope sich die Antikörper richten.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

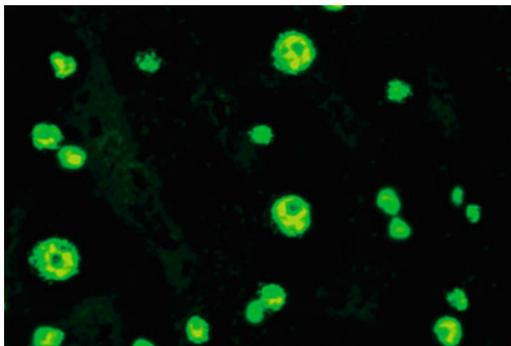
**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen U1-RNP und Sm zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit HEp-2-Zellen in der Regel eine grobgranuläre, manchmal auch eine mittel- bis feingranuläre Fluoreszenz, die über den gesamten Zellkern verteilt ist, aber die Nukleoli frei lässt (► **Abb. 1**). In Mitosezellen sind die kondensierten Chromosomen dunkel, die Peripherie zeigt eine fast homogene, glatte Fluoreszenz. Gewebeschnitte der Primatenleber weisen ebenfalls eine granuläre Fluoreszenz auf, die Nukleoli sind ausgespart (► **Abb. 2**). Autoantikörper gegen U1-nRNP und ► **Autoantikörper gegen Sm** reagieren mit der Primatenleber ebenso stark wie mit HEp-2-Zellen, im Gegensatz zu ► **Autoantikörpern gegen SS-A** und ► **Autoantikörpern gegen SS-B**.

Bei einem positiven Resultat im IIFT kann zur genauen Identifizierung des Zielantigens ein monospezifischer Test (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay, Linienblot**) mit nativ aufgereinigtem U1-RNP oder ein ► **Western Blot** mit Zellkern-Antigenen eingesetzt werden.



Autoantikörper gegen U1-RNP. Abb. 1. Substrat HEp-2-Zellen



Autoantikörper gegen U1-RNP. Abb. 2. Substrat Primatenleber

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** U1-nRNP Antikörper sind charakteristisch für die Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom). Die Prävalenz beträgt 95–100 %. Der ► **Antikörpertiter** korreliert mit der Krankheitsaktivität. Antikörper gegen U1-nRNP treten auch bei 30–40 %

der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses auf, dann aber fast immer kombiniert mit Autoantikörpern gegen Sm.

**Literatur.** Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF et al (1988) Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. Clin Immunol Immunopathol 47:121–141

## Autoantikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Anti-VPZ

**Englischer Begriff.** autoantibodies to arginine vasopressin producing cells; AVPCab

**Definition.** Autoantikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen kommen beim zentralen idiopathischen Diabetes insipidus vor. Autoimmunprozesse in Hypothalamus und Hypophyse führen dabei zu einer verminderten Synthese und Sekretion des Hormons Vasopressin (Aduretin).

**Funktion und Pathophysiologie.** Das antidiuretische Hormon (ADH, Aduretin, Vasopressin) wird in den Nuclei supraoptici und paraventriculares des Hypothalamus produziert und in Abhängigkeit von der Plasma-Osmolalität vom Hinterlappen der Hypophyse ausgeschüttet. In den Sammelrohren der Niere werden durch das Hormon Aquaporine aktiviert, die die Sammelrohre für Wasser durchlässig machen und dadurch die Konzentrationsleistung der Niere erhöhen. Ein Mangel an ADH führt zu einem Diabetes insipidus.

Autoimmunreaktionen gegen den Hypothalamus und gegen die Hypophyse tragen zur Hälfte der Fälle mit Diabetes insipidus centralis bei. Sie sind mit Autoantikörpern gegen Vasopressin-produzierende Zellen assoziiert.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Autoantikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen (VPZ) werden durch indirekte Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) bestimmt. Als Substrate setzt man Gefrierschnitte des Hypothalamus (Primatengewebe, suprasellärer Bereich: Es ist nicht erforderlich, die Nuclei supraopticus und paraventricularis herauszupräparieren) und des Hypophysenhinterlappens ein. Die Ausgangsverdünnung des Serums liegt bei 1:10, es werden Antikörper der Immunglobulinklassen IgA (► **Autoantikörper gegen IgA**), IgG und IgM untersucht.

Bei einem Teil der Patienten mit autoimmunbedingtem Diabetes insipidus centralis lassen sich keine Anti-VPZ nachweisen. Wegen der Assoziation der Erkrankung mit verschiedenen Formen der Autoimmun-Polyendokrinopathie ist es daher sinnvoll, die bei diesen Krankheitsbildern relevanten Autoantikörper mitzuerfassen: Für die indirekte Immunfluoreszenz werden zusätzlich Gefrierschnitte der Organe Nebenniere, Ovar, Plazenta und Testis, Schilddrüse, Primatenmagen, Pankreas und quergestreifte Muskeln eingesetzt. Solche Antikörper-Profile werden am einfachsten unter Verwendung moderner „Biochip-Mosaiken“ erstellt.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Indikation.** Anti-VPZ werden untersucht bei Verdacht auf autoimmunogenen Diabetes insipidus centralis. Es empfiehlt sich, Anti-VPZ auch bei Patienten mit Autoimmun-Polyendokrinopathie zu bestimmen, zum Nachweis eines latenten Diabetes insipidus mit der Chance, durch eine prophylaktische Therapie mit Desmopressin einen Ausbruch der Erkrankung zu verzögern oder zu vermeiden.

**Interpretation.** Der Autoantikörper-Nachweis zeigt einen Autoimmun-Hintergrund des zentralen Diabetes insipidus an.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Bestimmung der VPZ-Antikörper kann dazu beitragen, einen autoimmunen zentralen von einem realen Diabetes insipidus und von verschiedenen anderen Ursachen des zentralen Diabetes insipidus zu unterscheiden: Tumoren, Tuberkulose und Sarkoidose im Bereich der Hypophyse, vererbte Formen, Hypoxie, Ischämie, intracraniale Verletzungen und andere. Prävalenz und Antikörpertiter der VPZ-Antikörper sind bei Ausbruch des autoimmun bedingten Diabetes insipidus sehr hoch, fehlen sie zu diesem Zeitpunkt, kann man eine Autoimmunpathogenese nahezu ausschließen.

Ein kleiner Teil der Patienten mit endokrinen Autoimmunerkrankungen ohne manifesten Diabetes insipidus entwickelt diese Symptomatik im Laufe weniger Jahre, hier haben die Anti-VPZ einen hohen prädiktiven Aussagewert.

Für eine Autoimmunpathogenese eines zentralen Diabetes insipidus spricht neben der Präsenz der Anti-VPZ ein Alter des Patienten von weniger als 30 Jahren, das gleichzeitige Vorliegen anderer endokriner Autoimmunerkrankungen und eine durch Nuklearmagnetresonanz-Tomographie nachweisbare Verdickung des Hypophysenstiels – das sichtbare Zeichen der vorhandenen lymphozytären Infundibuloneurohypophysitis.

**Literatur.** Scherbaum WA, Bottazzo GF (1983) Autoantibodies to vasopressin cells in idiopathic diabetes insipidus: evidence for an autoimmune variant. *Lancet* 1:897–901

Pivonello R, De Bellis A, Faggiano A et al (2003) Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1629–1636

## Autoantikörper gegen voltage-gated calcium channels

► Autoantikörper gegen Calciumkanäle

## Autoantikörper gegen Yo

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Yo-Antikörper; PCA-1; Autoantikörper gegen Purkinjenzell-Zytoplasma

**Englischer Begriff.** anti-Yo autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper gegen das Zytoplasma der Purkinjenzellen bei paraneoplastischem Kleinhirnsyndrom. Bezeichnung abgeleitet von der Indexpatientin Young. Yo-Antikörper können den ersten Hinweis auf einen zugrundeliegenden Tumor geben (► **Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene**).

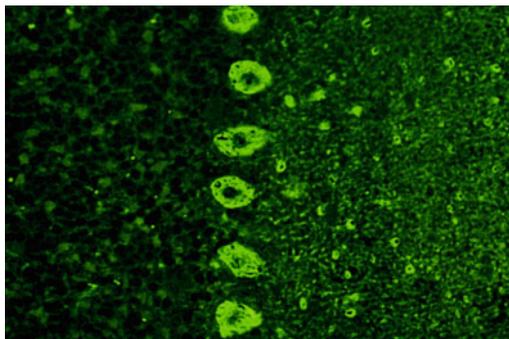
**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Liquor

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Zum Nachweis der Autoantikörper gegen Purkinjenzellen (Yo) eignet sich als Standardmethode der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gefrierschnitten des Primatenkleinhirns (► **Abb. 1**). Autoantikörper gegen Yo haben oft hohe Antikörpertiter, zuweilen bis 1:100.000. Bei einem positiven Resultat im IIFT kann zur Befundabsicherung ein ► **Western Blot** mit Kleinhirn-Antigenen oder ein Linienblot mit aufgereinigtem definiertem Antigen eingesetzt werden.

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ



**Autoantikörper gegen Yo. Abb. 1.** Autoantikörper gegen Yo. Substrat Primatenkleinhirn

**Diagnostische Wertigkeit.** Die seltenen Autoantikörper gegen Yo weisen auf ein symptomatisches (paraneoplastisches) Kleinhirnsyndrom hin. In der Regel sind die Antikörper mit bestimmten Tumoren assoziiert, am häufigsten mit Ovar-, Mamma- und Uteruskarzinom, sie wurden aber auch bei Prostata- oder Adenokarzinom des Ösophagus beobachtet. In vielen Fällen geht das Kleinhirnsyndrom klinisch dem Tumor voraus, die nachgewiesenen Autoantikörper gegen Yo geben dann Veranlassung zur Tumorsuche.

**Literatur.** Voltz R (2002) Paraneoplastische neurologische Autoimmunerkrankungen. *Nervenarzt* 73:909–929

## Autoantikörper gegen Zellkerne

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Zellkerne; ANA; ANF (antinukleäre Faktoren)

**Englischer Begriff.** antinuclear autoantibodies

**Definition.** Autoantikörper, die sich gegen Antigene des Zellkerns richten. Bei der Bezeichnung dieser ► **Autoantigene** hat man sich entweder nach biochemischen Merkmalen gerichtet (DNS, Histone, Ribonukleoproteine: RNP), oder nach mit den Autoantikörpern assoziierten Krankheiten (SS-A, SS-B: Sjögren-Syndrom, Antigene A und B; PM-Scl: Polymyositis, progressive Systemsklerose), manchmal aber auch nach dem Namen der Patienten, bei denen die Antikörper zuerst beschrieben wurden (Sm, Ro, La) (► **Tab. 1**).

**Autoantikörper gegen Zellkerne. Tab. 1.** Autoantigene des Zellkerns

Polynukleotide	Doppelstrang-DNS, Einzelstrang-DNS, RNS
Histone	H1, H2A, H2B, H3, H4, H2A-H2B-Komplex
Ribonukleoproteine	U1-nRNP, Sm, SS-A (Ro), SS-B (La)
Antigene des Nukleolus	U3-nRNP/Fibrillarin, RNS-Polymerase I, PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNS, NOR-90 (Nukleolus-Organisator)
Zentromere	Kinetochor-Proteine
Weitere Proteine	Scl-70, PCNA (Cyclin I), Kerngranula, Ku, Mi-2, Lamine, Lamin-B-Rezeptoren

**Funktion und Pathophysiologie.** Die Bedeutung der Zellkern-Antikörper ist zwar für die Diagnostik vieler Autoimmunerkrankungen gut belegt, ihre Rolle in der Pathogenese ist aber, abgesehen beispielsweise

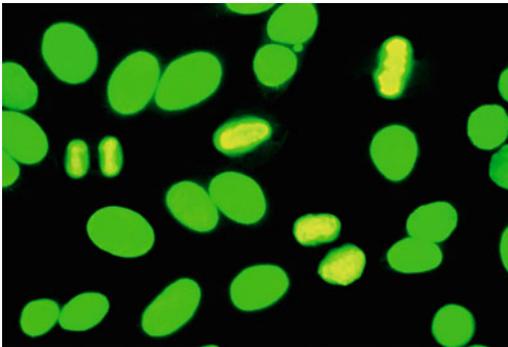
von den Autoantikörpern gegen Doppelstrang-DNA, in den meisten Fällen noch unklar.

**Untersuchungsmaterial.** Serum, Plasma, Liquor

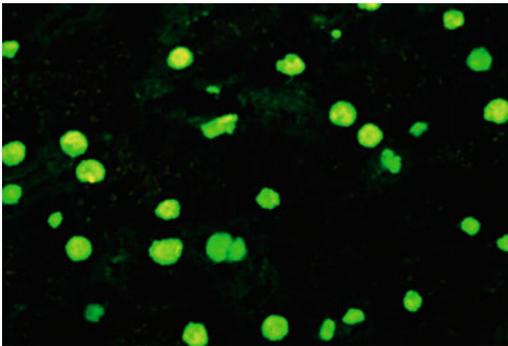
**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei -20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Goldstandard für die Bestimmung der Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) ist der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit humanen Epithelzellen (HEP-2) (▶ **Abb. 1**) und Primatenleber (▶ **Abb. 2**), der für seine hohe Spezifität bekannt ist – positive und negative Proben ergeben einen großen Signalunterschied, weil man bei der mikroskopischen Auswertung genau feststellen kann, wie sich ein Indikator-Farbstoff (in der Regel Fluoreszein) in einem Gewebe oder in Zellen verteilt. Für jeden gebundenen Autoantikörper ergibt sich ein typisches Fluoreszenzmuster, je nach Lokalisation der einzelnen Autoantigene.

Bei einem positiven Resultat setzt man zur endgültigen Differenzierung Testsubstrate mit definierten Einzelantigenen (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, ▶ **Western Blot**, Linienblot) ein. Die alleinige Verwendung dieser monospezifischen Testmethoden reicht für die Bestimmung der Autoantikörper gegen Zellkerne nicht aus, da bisher nicht alle relevanten Antigene in aufgereinigter Form verfügbar sind. Auch zur Kontrolle ihrer Plausibilität ist immer ein IIFT parallel zu monospezifischen Tests durchzuführen.



**Autoantikörper gegen Zellkerne. Abb. 1.** Substrat HEP-2-Zellen (Muster homogen)



**Autoantikörper gegen Zellkerne. Abb. 2.** Substrat Primatenleber (Muster homogen)

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) im Serum von Patienten sind ein charakteristischer Befund bei vielen Erkrankungen, vor allem (aber nicht ausschließlich) des rheumatischen Formenkreises. ▶ **Tab. 2** gibt eine Übersicht über die im Vordergrund stehenden Erkrankungen.

Der Nachweis von ANA stellt für viele Autoimmunerkrankungen ein wesentliches Diagnostikum dar. Antikörper gegen nukleäre Antigene sind gegen verschiedene Zellkernbestandteile (biochemische Substanzen des Zellkerns) gerichtet. Diese umfassen die Nukleinsäuren, Zellkernproteine und Ribonukleoproteine. Sie sind ein charakteristischer Befund bei verschiedenen Erkrankungen, vor allem solchen des rheumatischen Formenkreises. Die Häufigkeit antinukleärer Antikörper bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen liegt zwischen 20 und 100 %, am niedrigsten bei der rheumatoiden Arthritis, und zwar zwischen 20 und 40 %. Folglich ist die differenzierte Antikörperdiagnostik gegen nukleäre Antigene zur Identifizierung der einzelnen rheumatischen Erkrankungen und zur Abgrenzung gegenüber anderen Autoimmunerkrankungen unabdingbar.

**Autoantikörper gegen Zellkerne. Tab. 2.** ANA-Prävalenz bei ausgewählten Krankheiten

Autoimmunerkrankung	Prävalenz Autoantikörper gegen Zellkerne (%)
Systemischer Lupus erythematoses (SLE) aktiv inaktiv	95–100 60–80
Medikamenten-induzierter Lupus erythematoses	100
Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom)	100
Rheumatoide Arthritis	20–40
Sonstige rheumatische Erkrankungen	20–50
Progressive Systemisklerose	85–95
Polymyositis/Dermatomyositis	30–50
Sjögren-Syndrom	70–80
Chronisch-aktive Hepatitis	30–40
Colitis ulcerosa	26

#### *Systemischer Lupus erythematoses*

Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE; Synonym: Lupus erythematoses disseminatus, LED), gilt der Nachweis der ▶ **Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA** als wichtigstes Kriterium für die Diagnose (▶ **Tab. 3**). Immunkomplexe aus Doppelstrang-DNA und entsprechenden Autoantikörpern verursachen Gewebeschäden in Subcutis, Nieren und anderen Organen. Der Antikörpertiter korreliert mit der Krankheitsaktivität. Ebenso gelten ▶ **Autoantikörper gegen Sm** als pathognomonisch für den SLE. Daneben sind bei dieser Krankheit Autoantikörper gegen weitere Polynukleotide, Ribonukleotide, Histone und andere Antigene des Zellkerns nachweisbar.

Beim medikamenteninduzierten Lupus erythematoses mit den Symptomen Arthralgien, Arthritis, Exanthem, Serositis, Myalgien, Leber- und Milzvergrößerung treten konstant Autoantikörper gegen Histone auf. Diese reversible Form des SLE kann ausgelöst werden durch Antibiotika (z. B. Penicillin, Streptomycin, Tetracycline), Chemotherapeutika (z. B. INH, Sulfonamide), Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Hydantoine), Antiarrhythmika (z. B. Procainamid, Practolol), Antihypertensiva (z. B. Reserpin, Hydralazin), Psychopharmaka (z. B. Chlorpromacin), Thyreostatika (z. B. Thiouracil-derivate), antirheumatische Basistherapeutika (z. B. Gold, D-Penicillamin) und andere wie z. B. Kontrazeptiva und Allopurinol.

#### *Sharp-Syndrom*

Beim Sharp-Syndrom („mixed connective tissue disease“, MCTD; Mischkollagenose) sind hohe Titer von ▶ **Autoantikörpern gegen U1-RNP** charakteristisch. Der ▶ **Antikörpertiter** korreliert mit der Krankheitsaktivität (▶ **Tab. 4**).



**Autoantikörper gegen Zellkerne. Tab. 3.** Autoantikörper bei systemischem Lupus erythematoses

Antigen	Prävalenz (%)
Doppelstrang-DNS	60–90
Nukleosomen	50–95
Einzelstrang-DNS	70–95
RNS RNS-Helicase A	50 6
Histone	95
U1-nRNP	15–40
Sm	5–40
SS-A (Ro)	20–60
SS-B (La)	10–20
Cyclin (PCNA)	3
Ku	10
Ribosomale P-Proteine	10
(Hsp-90: Hitzeschock-Protein, 90 kDa)	50
(Cardiolipin)	40–60

**Autoantikörper gegen Zellkerne. Tab. 4.** Autoantikörper beim Sharp-Syndrom

Antigen	Prävalenz (%)
U1-nRNP	95–100
Einzelstrang-DNS	20–50

*Rheumatoide Arthritis*

Bei rheumatoider Arthritis werden bei bis zur Hälfte der Patientenseren Autoantikörper gegen Histone festgestellt, seltener finden sich Titer gegen U1-nRNP. Antikörper gegen RANA („rheumatoid arthritis nuclear antigen“) sind mit HEP-2-Zellen nicht nachweisbar (► Tab. 5).

**Autoantikörper gegen Zellkerne. Tab. 5.** Zellkern-Autoantikörper bei rheumatoider Arthritis

Antigen	Prävalenz (%)
Histone	15–50
Einzelstrang-DNS	8
U1-nRNP	3
(RANA)	90–95

*Progressive Systemisklerose*

Die progressive Systemisklerose (progressive systemische Sklerodermie, PSS; Sklerodermie) kann sich in zwei nicht immer eindeutig gegeneinander abgrenzbaren Formen manifestieren. Bisher wurden nur bei der diffusen Form Autoantikörper gegen Fibrillarin, RNS-Po-

lymerase I und ► **Autoantikörper gegen Scl-70** beobachtet. ► **Autoantikörper gegen Zentromere** sind mit der limitierten Form der PSS assoziiert (► Tab. 6).

**Autoantikörper gegen Zellkerne. Tab. 6.** Zellkern-Autoantikörper bei progressiver Systemisklerose

Antigen	Prävalenz (%)
<b>Diffuse Form</b>	
Fibrillarin	5–10
PM-Scl (PM-1) (75-kDa/100-kDa-Hauptantigen)	13 (10/7)
Scl-70	25–75
RNS-Polymerase I	4
7-2-RNP (To)	selten
NOR-90 (Nukleolus-Organisatorregion)	selten
<b>Limitierte Form</b>	
Zentromere	80–95

*Polymyositis/Dermatomyositis*

Autoantikörper gegen PM-Scl treten bei Polymyositis und Dermatomyositis auf. Auch andere Zellkern-Antikörper (Mi-1, Mi-2 und Ku) und Autoantikörper gegen Jo-1 (► **Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase**) können bei diesen Erkrankungen nachgewiesen werden (► Tab. 7).

**Autoantikörper gegen Zellkerne. Tab. 7.** Zellkern-Autoantikörper bei Polymyositis und Dermatomyositis

Antigen	Prävalenz (%)
PM-Scl (PM-1) inkl. Overlap-Syndrom mit progressiver Systemisklerose	18
Jo-1 (Histidyl-tRNS-Synthetase)	25–35
Mi-1	10
Mi-2	5
Ku	50
Einzelstrang-DNS	40–50
PL-7 (Threonyl-tRNS-Synthetase)	4
PL-12 (Alanyl-tRNS-Synthetase)	3

*Sjögren-Syndrom*

Beim primären Sjögren-Syndrom treten ► **Autoantikörper gegen SS-A** und ► **Autoantikörper gegen SS-B** auf, vorwiegend miteinander kombiniert. Zusätzlich können ► **Autoantikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge** bei 40–60 % der Fälle vorliegen (► Tab. 8).

*Primär-biliäre Leberzirrhose*

Neben Antikörpern gegen Mitochondrien sind mit der primär-biliären Leberzirrhose eine Reihe von Autoantikörpern gegen Zellkerne assoziiert, die teilweise als pathognomonisch anzusehen sind; s. a. ► **PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper** (PBCNA). Dar-

**Autoantikörper gegen Zellkerne. Tab. 8.** Zellkern-Autoantikörper bei Sjögren-Syndrom

Antigen	Prävalenz (%)
SS-A (Ro)	40–95
SS-B (La)	40–95
Einzelstrang-DNS	13
(RANA	70)
(Speicheldrüsenausführungsgänge	40–60)
(Rheumafaktoren	60–80)

über hinaus findet man bei PBC auch häufig Autoantikörper gegen SS-A und gegen Zentromere, die beide, wie auch die [▶ Autoantikörper gegen Glykoprotein 210](#), auf eine ungünstigere Prognose hinweisen ([▶ Tab. 9](#)).

**Autoantikörper gegen Zellkerne. Tab. 9.** Zellkern-Autoantikörper bei primär-biliärer Leberzirrhose

Antigen	Prävalenz (%)
Nuclear dots	25–40
Kernmembran (GP 210)	20–40
SS-A	20
Zentromere	20–30

Auch bei subjektiv gesund erscheinenden Personen können Autoantikörper gegen Zellkerne nachgewiesen werden, mit einer Prävalenz von 5 % und meistens niedrigen Titern (verschiedene Immunglobulinklassen, vorwiegend aber IgM). Die wichtigsten mit Autoantikörpern gegen Zellkerne assoziierten Krankheiten fasst [▶ Tab. 10](#) zusammen.

Antikörper gegen Bestandteile des Zytoplasmas der HEp-2-Zellen sind am Immunfluoreszenzmuster nicht immer eindeutig differenzierbar. Nur wenige Zytoplasma-reaktive Antikörper lassen sich einer bestimmten Krankheit zuordnen – unter anderem [▶ Autoantikörper gegen Mitochondrien](#) bei primär-biliärer Leberzirrhose und gegen die Proteine PL-7 und PL-12 bei Polymyositis und Dermatomyositis. Weitere seltene Antikörper bei Polymyositis sind gegen OJ, EJ und Signal-Erkennungspartikel gerichtet. Andere zytoplasmatische Antikörper wie z. B. gegen Ribosomen, Golgi-Apparat, Lysosomen und Zytoskelettanteile wie Actin ([▶ Autoantikörper gegen glatte Muskeln](#)), Vimentin ([▶ Autoantikörper gegen Sa](#)) oder Zytokeratine sind von untergeordneter klinischer Bedeutung. Auch der diagnostische Nutzen Mitose-assoziiierter Antigene ([▶ Autoantikörper gegen Mitose-assoziierte Antigene](#)) ist noch nicht endgültig geklärt. Die Zusammenschau der aufgeführten Argumente belegt die herausragende immunologische Relevanz und den damit verbundenen diagnostischen Wert der Autoantikörper gegen Zellkerne.

**Literatur.** Tan EM, Chan EKL, Sullivan KF, Rubin RL (1988) Antinuclear antibodies (ANAs): Diagnostically specific immune markers and clues toward the understanding of systemic autoimmunity. Clin Immunol Immunopathol 47:121–141  
 Fritzlner MJ (1993) Autoantibodies in scleroderma. J Dermatol 20:257–68  
 Schlumberger W, Olbrich S, Müller-Kunert E, Stöcker W (1994) Autoantikörper-Diagnostik mit der Substratkombination: Humane Epithelzellen (HEp-2) und Primatenleber. Differenzierung der An-

**Autoantikörper gegen Zellkerne. Tab. 10.** Zellkern-Autoantikörper bei den wichtigsten assoziierten Erkrankungen

Antigen	Krankheit	Prävalenz (%)
Doppelstrang-DNS	Systemischer Lupus erythematoses	60–90
Einzelstrang-DNS	Systemischer Lupus erythematoses Medikamenten-induzierter Lupus erythematoses Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom) Polymyositis/Dermatomyositis Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis	70–95 60 20–50 40–50 8–14
RNS	Systemischer Lupus erythematoses Sklerodermie, Sjögren-Syndrom	50 65
Histone	Medikamenten-induzierter Lupus erythematoses Systemischer Lupus erythematoses Rheumatoide Arthritis	95 95 15–50
U1-nRNP	Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom) Systemischer Lupus erythematoses Rheumatoide Arthritis	95–100 15–40 3
Sm	Systemischer Lupus erythematoses	5–40
SS-A (Ro)	Sjögren-Syndrom Systemischer Lupus erythematoses Neonatales Lupus-Syndrom	40–95 20–60 100
SS-B (La)	Sjögren-Syndrom Systemischer Lupus erythematoses	40–95 10–20
Fibrillarin	Progressive Systemisklerose, diffuse Form	5–10
RNS-Polymerase I	Progressive Systemisklerose, diffuse Form	4
RNS-Helikase	Systemischer Lupus erythematoses	6
PM-Scl (PM-1)	Polymyositis/Dermatomyositis/Overlap-Syndrom Progressive Systemisklerose (diffuse Form)	50–70 5–10
Zentromere	Progressive Systemisklerose (limitierte Form)	80–95
Scl-70	Progressive Systemisklerose (diffuse Form)	25–75
Cyclin (PCNA)	Systemischer Lupus erythematoses	3
Ku	Systemischer Lupus erythematoses Poly-/Dermatomyositis, Progressive Systemisklerose	10 30–55
Mi-1, Mi-2	Dermatomyositis	5–10

tikörper durch Enzymimmuntests. Eigenverlag der EUROIMMUN AG, Lübeck, Deutschland

Genth E, Mierau R (1995) Diagnostische Bedeutung Sklerodermie- und Myositis-assoziiierter Autoantikörper. *Z Rheumatol* 54:39–49  
Schlumberger W, Meyer W, Proost S, Dähnrich C, Müller-Kunert E, Sonnenberg K, Olbrich S, Stöcker W (1995) The new EUROBLot technology: Differentiation of Autoantibodies against cell nuclei. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 33:A68–A69

Suer W, Dähnrich C, Schlumberger W, Stöcker W (2004) Autoantibodies in SLE but not in scleroderma react with protein-stripped nucleosomes. *J Autoimmun* 22:325–334

Yamasaki Y, Narain S, Yoshida H, Hernandez L, Barker T, Hahn PC, Sobel ES, Segal MS, Richards HB, Chan EK, Reeves WH, Satoh M (2007) Autoantibodies to RNA helicase A: A new serologic marker of early lupus. *Arthritis Rheum* 56:596–604

## Autoantikörper gegen Zellkerne neuronaler Zellen Typ 1

► Autoantikörper gegen Hu

## Autoantikörper gegen Zellkerne neuronaler Zellen Typ 2

► Autoantikörper gegen Ri

## Autoantikörper gegen Zentriolen/Zentrosomen

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen Centriolen/Centrosomen; Centriol/Centrosom-Antikörper

**Englischer Begriff.** autoantibodies against centrioles/centrosomes

**Definition.** Autoantikörper gegen die bei der Zellteilung eine wesentliche Rolle spielenden Zentriolen (Zentrosomen)

**Funktion und Pathophysiologie.** Vor der Mitose sind Zentriolen doppelt vorhanden und positionieren sich an entgegengesetzten Polen der Zelle. Von ihnen ausgehend wachsen Spindelfasern in alle Richtungen. Zur Teilungsebene hin setzt ein Teil der Spindelfasern an den Zentromeren der Chromosomen an und stellt das Wachstum ein, die übrigen Spindelfasern wachsen über die Teilungsebene hinaus zur Gegenseite, wo sie den in Gegenrichtung wachsenden Spindelfasern begegnen und sich gegenseitig abstoßen. Dadurch werden die Kompartimente voneinander getrennt, die Bestandteile der Zelle werden gleichmäßig auf beide Tochterzellen aufgeteilt, einschließlich der Chromosomen. Während der Interphase verdoppeln sich die Zentriolen wieder.

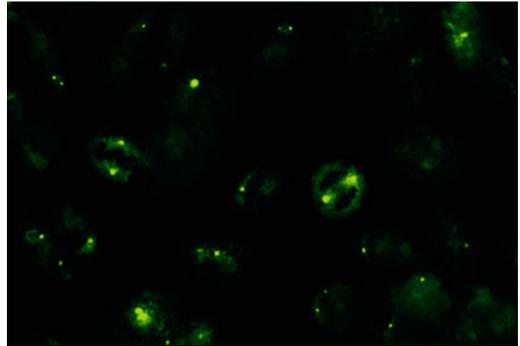
**Untersuchungsmaterial.** Serum oder Plasma

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Analytik.** Für die Bestimmung der Autoantikörper gegen Zentriolen eignet sich der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit humanen Epithelzellen (HEp-2) (► **Abb. 1**). Die Ausgangsverdünnung ist 1:100, es werden die Immunglobulin-klassen IgA, IgG und IgM mit einem trivalenten Serum untersucht. Bei einem typischen positiven Befund sieht man die Zentriolen im Zytoplasma der Zellen, und zwar entweder ein oder zwei Zentriolen je Zelle. Bei den mitotischen Zellen sind die Zentriolen an zwei sich gegenüberliegenden Polen positioniert.

Mit verschiedenen isolierten oder rekombinant hergestellten Zentriolen-Proteinen können ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assays** oder Blottechniken etabliert werden, von denen über eine höhere Sensitivität berichtet wird, als sie durch indirekte Immunfluoreszenz an HEp-2-Zellen erreicht wird.

**Indikation.** Die Untersuchung wird normalerweise nicht gezielt angefordert, die Antikörper werden oft nur durch Zufall entdeckt.



Autoantikörper gegen Zentriolen/Zentrosomen. **Abb. 1.** Substrat HEp-2-Zellen

**Interpretation.** Hohe Titer deuten auf eine progressive System-sklerose oder auf ein Raynaud-Syndrom. Es sind nur Titer über 1:1.000 als möglicherweise krankheitsrelevant einzustufen, da auch 5 % gesunder Blutspender bis zu einer Verdünnung von 1:320 positiv reagieren. Niedrige Titer eingerechnet, soll die Prävalenz der Antikörper gegen Zentriolen bei progressiver System-sklerose 43 % betragen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Antikörper besitzen eine hohe Sensitivität für die progressive System-sklerose, aber nur eine niedrige Spezifität; s. a. ► **Autoantikörper gegen Mitose-assoziierte Antigene.**

**Literatur.** Gavanescu I, Vazquez-Abad D, McCauley J, Senecal JL, Dossy S (1999) Centrosome proteins: a major class of autoantigens in scleroderma. *J Clin Immunol* 19:166–171

## Autoantikörper gegen Zentromere

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Zentromer-Antikörper; Anti-Centromer-Antikörper; ACA; CENP-Antikörper

**Englischer Begriff.** centromere antibodies

**Definition.** Zielantigene der Autoantikörper gegen Zentromere sind die vier verschiedenen Proteine des Kinetochors Zentromer-Protein-A (17 kDa), -B (80 kDa), -C (140 kDa) und -D (50 kDa) (CENP-A, -B, -C, -D). Hauptantigen ist das Zentromer-Protein-B, das von allen Seren mit Zentromer-Antikörpern erfasst wird.

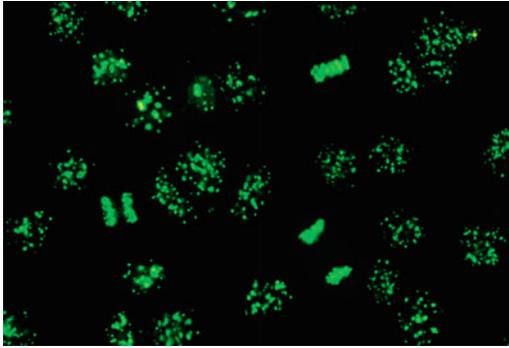
**Funktion und Pathophysiologie.** Unmittelbar vor einer Zellteilung besteht jedes Chromosom aus zwei genetisch identischen Hälften, den Chromatiden, die in der Region des Zentromers miteinander verbunden sind. Jedes Zentromer enthält ein Kinetochor, an dem im Lauf der Mitose Spindelfasern ansetzen und die Chromatiden zum jeweiligen Zentriol hinziehen. Die Zentromere sind bei Progressiver System-sklerose Ziel von Autoimmunreaktionen.

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

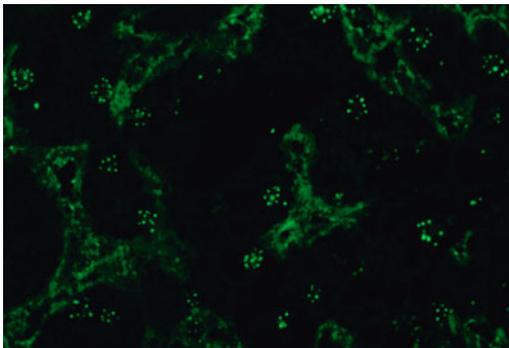
**Analytik.** Antikörper gegen Zentromere können schon vor Beginn der progressiven Sklerodermie nachgewiesen werden. In der indirekten Immunfluoreszenz (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) zeigt sich auf HEp-2-Zellen ein sehr spezifisches Fluoreszenzmuster, welches durch feine, gleich große Granula (in der Regel 46 oder 92 Zentromere je Zellkern) charakterisiert ist (► **Abb. 1**). Die Granula der Interphase-Zellen sind gleichmäßig über den Zellkern verteilt, bei mitotischen Zellen sind sie je nach Stadium bandförmig in der Medianebene (Metaphase) oder in zwei parallelen, sich den Zentriolen nähernden Bändern (Anaphase) angeordnet. Auf Gewebeschnitten der Primatenleber stellen sich 10–20 über den Zellkern verteilte Granula

dar, die im Vergleich zum Bild bei HEP-2-Zellen wesentlich schwächer fluoreszieren und leicht übersehen werden können (► Abb. 2). Mitotische Zellen sind auf der Leber nur selten zu identifizieren. Einstiegsverdünnung ist 1:100.

Bei verschiedenen sich überlagernden Fluoreszenzmustern sowie zur Bestätigung empfiehlt sich der Nachweis der Antikörper gegen Zentromere mit einem monospezifischen Testsystem (► *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*, ► *Immunoblot*).



Autoantikörper gegen Zentromere. Abb. 1. Substrat HEP-2-Zellen



Autoantikörper gegen Zentromere. Abb. 2. Substrat Primatenleber

**Referenzbereich — Erwachsene.** negativ

**Referenzbereich — Kinder.** negativ

**Diagnostische Wertigkeit.** Mit hoher Spezifität und einer Prävalenz von 80–95 % sind Antikörper gegen Zentromere pathognomonisch für die limitierte Form der progressiven Systemsklerose. Bei der limitierten Form sind die Akren bevorzugt, und die inneren Organe sind nur wenig betroffen. Hierzu gehört die bisher als CREST-Syndrom beschriebene Variante: Calcinosis cutis, Raynaud-Symptomatik, Ösophagus-Starre, Sklerodaktylie, Teleangiektasien.

**Literatur.** Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, Steigerwald J, Tan EM (1980) Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci* 77:1627–1631

Meurer M, Scharf A, Luderschmidt C, Braun-Falco O (1985) Zentromerantikörper und Antikörper gegen Scl-70-Nucleoprotein bei progressiver systemischer Sklerodermie: Diagnostische und prognostische Bedeutung. *Dtsch Med Wschr* 110:8–14

Hanke K, Uibel S, Brückner C, Dähnrich C, Egerer K, Hiepe F, Schlumberger W, Riemekasten G (2007) Antibodies to CENP-B antigen identify a subgroup of systemic sclerosis patients presenting more frequently sicca syndrome and less frequently lung fibrosis, cardiac and vascular involvement – analysis of the Charité SSc cohort. In: Conrad K et al (eds) *From Etiopathogenesis to the Prediction of Autoimmune Diseases: Relevance of Autoantibodies*. Pabst Science Publishers 5:477–478

## Autoantikörper gegen Zinktransporter ZnT8

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** Autoantikörper gegen ZnT8

**Englischer Begriff.** zinc transporter isoform 8 (ZnT8) autoantibodies

**Definition.** Der Pankreas-spezifische Zinktransporter ZnT8 wird hauptsächlich in den  $\beta$ -Zellen der Langerhans-Inseln exprimiert, wo er den Transport von zytoplasmatischem Zink in intrazelluläre Vesikel vermittelt, welches dort für die Reifung und Speicherung des Insulins benötigt wird.

Der Nachweis der Autoantikörper gegen den Zinktransporter ZnT8 dient der Diagnostik des Insulin-abhängigen Diabetes mellitus (IDDM).

**Funktion und Pathophysiologie.** Im Zuge der Autoimmunreaktion kommt es bei IDDM sehr früh zur Bildung von Autoantikörpern gegen verschiedene Inselzell-Antigene, deren Bestimmung für die Diagnose des Typ-I-Diabetes und dessen Prädiktion bei Verwandten ersten Grades von Diabetikern eine große Bedeutung erlangt hat: ► **Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase (GAD)**, Autoantikörper gegen Tyrosin-Phosphatase (insulinoma associated antigen IA2); ► **Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2**, weitere zytoplasmatische Inselzellbestandteile (► **Autoantikörper gegen Pankreasinseln**) und ► **Autoantikörper gegen Insulin**. Einer oder mehrere dieser Autoantikörper gegen GAD (GADA), IA2 (IA2A), zytoplasmatische Inselzellantigene (ICA) und Insulin (IAA) sind bei fast allen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose des Typ-I-Diabetes nachweisbar.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der frisch diagnostizierten Typ-I-Diabetiker auch Autoantikörper gegen den Zinktransporter ZnT8 (ZnT8A) aufweisen, welche als nützlicher und unabhängiger Marker einer Autoimmunreaktion charakterisiert wurden. Diese Antikörper erweitern das Spektrum der Autoimmundiagnostik beim Typ-I-Diabetes, da sie bei vielen Typ-I-Diabetikern zusätzlich zu den bisher untersuchten Autoantikörpern oder auch vereinzelt nachgewiesen werden können. Ein initiales Epitop-Mapping der bei Diabetikern auftretenden Autoantikörper gegen ZnT8 ergab, dass 70 % dieser Antikörper gegen den C-Terminus und 10 % gegen das N-terminale Ende des ZnT8-Proteins gerichtet sind. Es wurden innerhalb des C-Terminus drei Klassen von Konformationsepitopen nachgewiesen, welche auf den Austausch einer einzelnen Aminosäure (Arg325, Trp325, Gln325) zurückzuführen sind. Die Prävalenz der ZnT8-Antikörper korreliert mit dem Alter bei Manifestation des Typ-I-Diabetes.

**Analytik.** Autoantikörper gegen ZnT8 lassen sich bisher nur durch Herstellung von <sup>35</sup>S-markiertem ZnT8 mittels ► **In-vitro-Transkription**/► **In-vitro-Translation** im Retikulozyten-Lysat und nachfolgender Immunpräzipitation bestimmen. Es existieren gegenwärtig keine kommerziellen Testsysteme zum Nachweis dieser Antikörper.

**Untersuchungsmaterial.** Serum

**Probenstabilität.** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 4 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

**Diagnostische Wertigkeit.** Autoantikörper gegen ZnT8 werden bei 60–80 % der neu diagnostizierten Typ-I-Diabetiker und in 26 % der Seren von bisher als „Autoantikörper (GADA, IA2A, IAA, ICA)-negativ“ klassifizierten Typ-I-Diabetikern gefunden. Die Bestimmung der Autoantikörper gegen ZnT8 erbringt eine Verbesserung der Vorhersagbarkeit des Typ-I-Diabetes: Bei der kombinierten Bestimmung der Autoantikörper gegen GAD, IA2, Insulin und ZnT8 waren zum Zeitpunkt der Manifestation des Typ-I-Diabetes in 98 % der Fälle ein oder mehrere dieser Autoantikörper positiv.

Meistens sind die Antikörper schon vor der Manifestation der Erkrankung positiv und gelten als Marker der sogenannten prädiabetischen Phase. Um ein mögliches Diabetesrisiko im individuellen Fall gut abzuschätzen zu können, sollte eine Kombination aller Diabetes-mellitus-

relevanten Autoantikörper (GADA, IA2A, IAA, ICA, ZnT8) getestet werden. Ist einer der Parameter positiv, kann man versuchen, den Ausbruch eines Diabetes mellitus durch geeignete Maßnahmen zu verhindern: Immunsuppression oder Diabetikerdiät (unbeschäftigte Pankreas-Inseln exponieren weniger ► **Autoantigene**) über mehrere Jahre; s. a. ► **Autoantikörper gegen Pankreasinseln**.

**Literatur.** Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton C (2007) The cation efflux transporter ZnT8 (SLC30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:17040–17045  
Wenzlau JM, Hutton JC, Davidson HW (2008) New antigenic targets in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15:315–320  
Wenzlau JM, Liu Y, Yu L, Moua O, Fowler KT, Rangasamy S, Walters J, Eisenbarth GS, Davidson HW, Hutton JC (2008) A common non-synonymous single nucleotide polymorphism in the SLC30A8 gene determines ZnT8 autoantibody specificity in type 1 diabetes. *Diabetes* 57:2693–2697

### Autoantikörper gegen ZnT8

► Autoantikörper gegen Zinktransporter ZnT8

### Autoantikörper gegen Zytoplasma der neutrophilen Granulozyten

► Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma

### Autoantikörper gegen zytosolisches Leberantigen Typ 1

► Autoantikörper gegen LC-1

### Autoimmunantwort, zelluläre

► T-Lymphozyten, autoreaktive

## Autoimmune-Lebererkrankungen-assoziierte Autoantikörper

W. STÖCKER

**Englischer Begriff.** autoimmune liver diseases

**Definition.** Zu den Autoimmunerkrankungen der Leber zählen die Autoimmunhepatitis (AIH), die primär-biliäre Leberzirrhose (PBC) und die primär-sklerosierende Cholangiitis (PSC).

**Funktion und Pathophysiologie.** In Westeuropa liegt die Inzidenz der Autoimmunhepatitis (AIH, frühere Bezeichnungen: lupoider Hepatitis, chronisch-aktive Hepatitis) bei 1,9 Fällen pro 100.000 Einwohner im Jahr. Unbehandelt geht die Autoimmunhepatitis bald in eine Leberzirrhose über. Bei rechtzeitig einsetzender und konsequenter bis zum Lebensende durchgeführter niedrig dosierter immunsuppressiver Therapie haben die Patienten aber eine normale Lebenserwartung. Darin liegen die Chancen einer guten serologischen Diagnostik und der besondere Wert der Bestimmung der assoziierten Autoantikörper. Differenzialdiagnostisch muss eine Infektion mit Hepatitisviren durch Untersuchung der entsprechenden serologischen Parameter ausgeschlossen werden.

Einige Autoren klassifizieren die Autoimmunhepatitis entsprechend ihrem Autoantikörper-Status: Subtyp I (► **Autoantikörper gegen Zellkerne**, ► **Autoantikörper gegen SM**), Subtyp II (► **Autoantikörper gegen LKM**) und Subtyp III (Antikörper gegen SLA/LP; ► **Autoantikörper gegen SLA**). Diese Einteilung ist wahrscheinlich weder klinisch, noch therapeutisch und prognostisch von Bedeutung.

Autoantikörper gegen SLA besitzen von allen Antikörpern die für die Autoimmunhepatitis höchste diagnostische Treffsicherheit. Anti-SLA/LP treten bei AIH allein oder zusammen mit weiteren Autoantikörpern auf. Ihre Prävalenz liegt allerdings nur zwischen 10 und 30 %, der prädiktive Wert aber bei nahezu 100 %: Im Wesentlichen bietet jeder positive Befund den Beweis für eine Autoimmunhepatitis (sofern die entsprechenden klinischen Symptome vorliegen). Die sero-

logische Bestimmung der Autoantikörper gegen SLA/LP ermöglicht daher bei vielen Patienten mit AIH eine präzise Abgrenzung zur Virushepatitis. Die Autoimmun-Serologie der Hepatitis wird damit um einen Parameter bereichert, dessen Bedeutung höher einzuschätzen ist als die der übrigen Antikörper. Ein positives Anti-SLA-Ergebnis hat für die hepatologische Klinik maßgebliche Konsequenzen: Die Fehlbehandlung einer AIH mit Interferon hätte ebenso fatale Folgen wie eine immunsuppressive Therapie der Virusinfektion.

Mit der AIH sind neben Antikörpern gegen SLA des Weiteren assoziiert: Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA), ► **Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA**, ► **Autoantikörper gegen glatte Muskeln** (engl. Bezeichnung: SMA, mit dem wichtigsten Zielantigen F-Actin; ► **Autoantikörper gegen F-Actin**, Leber-Niere-Mikrosomen (LKM, Zielantigen: Zytosom P450 IID6), zytosolisches Leber-Antigen Typ 1 (► **Autoantikörper gegen LC-1**, Zielantigen Forminotransferase-Cyclodeaminase) und Granulozyten (pANCA; ► **Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma**).

Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) und gegen glatte Muskeln (SMA) sind bei AIH häufig, sie kommen aber auch bei 10–20 % der Patienten mit chronisch viraler Hepatitis und bei anderen Krankheiten vor. Autoantikörper gegen LKM finden man bei etwa 1 % erwachsener AIH-Patienten nachgewiesen werden, bei Kindern sind sie häufiger. Antikörper gegen LKM findet man aber auch bei 1–2 % der Patienten mit chronischer Hepatitis-C-Serologie.

Der Nachweis der ► **Autoantikörper gegen Mitochondrien** (AMA) ist bei der Diagnose der primär-biliären Leberzirrhose (PBC) von großer Bedeutung. PBC ist eine immunmedierte, chronisch-entzündliche, cholestatische Lebererkrankung unbekannter Ursache. Sie tritt vorwiegend bei Frauen (> 90 %) im Alter zwischen 40 und 60 Jahren auf. Schätzungsweise beträgt die Inzidenz von PBC weltweit 4–31 Fälle/Million im Jahr. PBC ist gekennzeichnet durch eine Infiltration der intrahepatischen Gallengänge (Canaliculi biliferi) durch Lymphzellen und eine Anstauung von Gallenflüssigkeit (Cholestase). Wenngleich PBC bislang nicht heilbar ist, können einige Symptome durch Behandlung mit Ursodeoxycholsäure und Cholestyramin (zur Bindung der Gallenflüssigkeit) so gelindert werden, dass die meisten Patienten ein normales Leben mit durchschnittlicher Lebenserwartung führen können. Ursodeoxycholsäure ist eine preiswerte Substanz mit minimalen Nebenwirkungen, die die Cholestase mildert und die Leberfunktion verbessert. Cholestyramin absorbiert die Gallensäure im Darm und vermindert somit den von der Gallensäure im Blutkreislauf verursachten Juckreiz.

Zur Diagnostik einer PBC gehört die Bestimmung der Autoantikörper gegen Mitochondrien und gegen Zellkerne, sowie die Abgrenzung von anderen chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen wie chronische Virushepatitis, Autoimmunhepatitis oder primär-sklerosierende Cholangiitis.

Neben AMA können mittels indirekter Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) bei einem Drittel der PBC-Patienten auch PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper nachgewiesen werden. Spezifische ANA-Zielantigene bei PBC sind Sp100 und promyelozytisch leukämische Proteine (PML-Proteine), die in der indirekten Immunfluoreszenz ein Nuclear-dot-Muster ergeben, sowie zwei Komponenten des Kernporenkomples (GP210 und p62), die speziell mit einem Kernmembranmuster assoziiert werden (► **PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper**).

Etwa 10–20 % der Patienten mit PBC entwickeln eine sekundäre Autoimmunhepatitis (Overlap-Syndrom). In diesen Fällen sind auch häufig Autoantikörper wie bei der AIH nachweisbar. Antikörper gegen SLA/LP weisen hier auf die Indikation zu einer immunsuppressiven Therapie.

Die Inzidenz der primär-sklerosierenden Cholangiitis (PSC) wird mit 4 Erkrankungsfallen pro 100.000 Einwohner und Jahr angegeben. Vorwiegend sind Männer betroffen, und bei der Hälfte der Patienten liegt gleichzeitig eine Colitis ulcerosa vor (umgekehrt beträgt die Prävalenz der PSC bei Colitis ulcerosa 4 %). Die meisten Patienten mit PSC weisen serologisch Autoantikörper gegen Granulozyten auf (pANCA), das Hauptzielantigen ist DNA-gebundenes Laktoterrin.

**Literatur.** Leung PS, Iwayama T, Prindiville T et al (1992) Use of designer recombinant mitochondrial antigens in the diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 15:367–372

Szosteki C, Will H, Netter HJ et al (1992) Autoantibodies to the nu-

clear Sp100 protein in primary biliary cirrhosis and associated diseases: epitope specificity and immunoglobulin class distribution. *Scand J Immunol* 36:555–564

Sternsdorf T, Guldner HH, Szostecki C et al (1995) Two nuclear dot-associated proteins, PML and Sp100, are often co-autoimmunogenic in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Immunol* 42:257–268

Wesierska-Gadek J, Hohenauer H, Hitchman E et al (1996) Anti-gp210 antibodies in sera of patients with primary biliary cirrhosis. Identification of a 64 kD fragment of gp210 as a major epitope. *Hum Antibodies Hybridomas* 7:167–174

Wesierska-Gadek J, Hohenauer H, Hitchman E et al (1996) Autoantibodies against nucleoporin p62 constitute a novel marker of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 110:840–847

Szostecki C, Guldner HH, Will H (1997) Autoantibodies against „nuclear dots“ in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17:71–78

Zuchner D, Sternsdorf T, Szostecki C et al (1997) Prevalence, kinetics, and therapeutic modulation of autoantibodies against Sp100 and promyelocytic leukemia protein in a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 26:1123–1130

Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC et al (1999) Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 116:643–649

Wies I, Brunner S, Henninger J et al (2000) Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 355:1510–1515

Invernizzi PM, Podda PM, Battezzati A et al (2001) Autoantibodies against nuclear pore complexes are associated with more active and severe liver disease in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 34:366–372

Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C et al (2005). Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 25:298–310

## Autoimmunhämolytische Anämie

K. KLESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** AIHA

**Englischer Begriff.** autoimmune hemolytic anemia

**Definition.** Von Antikörpern des eigenen Immunsystems verursachte Zerstörung der Erythrozyten

**i** Es werden vier Formen der AIHA unterschieden:

### 1. AIHA vom Wärmetyt

Die AIHA vom Wärmetyt wird durch ► **Autoantikörper** hervorgerufen, die ihr Reaktionsoptimum etwa bei 37 °C haben. Es handelt sich hierbei meist um Antikörper vom IgG-Typ. Die Häufigkeit der AIHA vom Wärmetyt wird auf etwa 1:50.000 geschätzt. Obwohl sie in jeder Altersstufe auftreten kann, tritt sie wesentlich häufiger im Erwachsenenalter auf, als im Kindesalter. Frauen sind dabei häufiger betroffen als Männer. In etwa der Hälfte der Fälle kann keine äußere Ursache für das Auftreten der AIHA gefunden werden. In den übrigen Fällen ist die AIHA vom Wärmetyt meist mit bestimmten Erkrankungen assoziiert:

- Infektionen
- Immundefekte
- Maligne Lymphome
- Kollagenosen (z. B. systemischer Lupus erythematoses, SLE)
- Erkrankungen mit autoimmuner Komponente (z. B. rheumatoide Arthritis, Colitis ulcerosa)
- Leukämien
- Tumorerkrankungen

Sehr selten:

- Impfungen
- Tumore des Thymus (Thymome)

Der klinische Verlauf variiert stark. Eine sehr ausgeprägte akut verlaufende ► **Hämolyse** ist ein schweres Krankheitsbild begleitet von Fieber, Schüttelfrost, Bauchschmerzen, Erbrechen, Übelkeit und kann akut lebensbedrohlich sein. Bei massiver Hämolyse kann es zu Nierenversagen und Schock kommen.

### 2. AIHA vom Kältetyt

Die AIHA vom Kältetyt wird durch Kälteantikörper hervorgerufen, die fast immer vom IgM-Typ sind. Bei niedrigeren Tempera-

turen als der Körpertemperatur führen diese Autoantikörper zu einer Agglutination der Erythrozyten und anschließend durch Komplementaktivierung zur Hämolyse. Ursachen einer AIHA vom Kältetyt können sein:

- monoklonale Gammopathie, z. B. Morbus Waldenström
- maligne Lymphome
- Infektionen (Mykoplasmen-Pneumonie, infektiöse Mononukleose oder Röteln)

Man unterscheidet eine akute und eine chronische Form. Die akute Form tritt meist als Folge von Infektionen auf und verschwindet meist nach Abklingen der Infektion wieder. Die chronische Form tritt praktisch nur im Erwachsenenalter auf und ist ohne Therapie meistens irreversibel.

### 3. AIHA vom Donath-Landsteiner-Typ

Die paroxysmale (d. h. „anfallsartige“) Kälte-hämoglobinurie ist die häufigste AIHA im Kindesalter. Bei Erwachsenen findet man sie so gut wie nie. Meist tritt sie nach Virusinfekten auf. Sie wird in der Regel durch Autoantikörper vom IgG-Typ, seltener vom IgM-Typ verursacht, die ein ähnliches Reaktionsmuster wie die o.g. ► **Kälteautoantikörper** aufweisen. Typisch ist eine akute Hämolyse-symptomatik mit Hämoglobinurie und Anämie nach Kälteexposition. Häufig treten dabei krampfartige Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Fieber oder Schüttelfrost auf. Trotz des schweren Krankheitsbilds zeigt die Erkrankung meist einen gutartigen Verlauf und die Hämolyse bildet sich spontan innerhalb weniger Tage zurück.

### 4. Medikamenteninduzierte AIHA

Durch Medikamente kann die Bildung von Autoantikörpern induziert werden. Die Medikamente, die am häufigsten zu einer AIHA führen können, sind:

- Nichtsteroidale Antirheumatika (insbesondere Diclofenac)
- Cephalosporine
- Tuberkulostatika

Hier kommt es wenige Minuten bis Stunden nach entsprechender Medikamenteneinnahme zur Hämolyse-symptomatik.

Die AIHA kann symptomatisch durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten therapiert werden. Die Behandlung der AIHA vom Wärmetyt beinhaltet zunächst eine Identifizierung und Therapie der auslösenden Grunderkrankung, soweit eine solche vorliegt. Bei der AIHA vom Kältetyt ist die Vermeidung einer Kälteexposition wichtig. Die medikamentös induzierte AIHA wird in erster Linie durch das Absetzen des auslösenden Medikamentes behandelt.

Labordiagnostische Techniken zur Abklärung der AIHA sind die ► **autologe Kontrolle** (Eigenansatz) im direkten Antihämanglobulintest (► **Coombs-Test**) und die anschließende ► **Antikörperdifferenzierung**.

**Literatur.** Salama A, Gaedicke G (2006) Autoimmunhämolytische Anämien. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg) Pädiatrische Hämatologie: Anämien und Hämoglobinopathen, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 147–154

Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. 5. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart

## Autoimmunität

W. STÖCKER

**Synonym(e).** Autoimmunreaktion

**Englischer Begriff.** autoimmunity; autoimmune reaction

**Definition.** Reaktivität des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe

**i** Der Organismus verliert partiell die Fähigkeit, eigene von körperfremden ► **Antigenen** zu unterscheiden. Autoimmunreaktionen treten auf, sobald Schutzmechanismen ausfallen, die eine Reaktion des Immunsystems eines Organismus gegen seine ► **Autoantigene** verhindern, oder wenn durch besondere Ereignisse Autoimmunreaktionen stimuliert werden. Mehrere Pathomechanismen können zur Autoimmunität führen:

**Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten:** Während der Selekti-

onsprozesse, mit deren Hilfe autoreaktive Zellen aussortiert werden sollen, gelingt es den Lymphozyten, einer Eliminierung oder Inaktivierung zu entgehen. Diese Zellen können später entweder spezifisch durch Autoantigene oder unspezifisch durch endogene oder exogene Faktoren aktiviert werden und Autoimmunreaktionen auslösen. Zelluläre Autoimmunität: Autoreaktive T-Lymphozyten infiltrieren die betroffenen Gewebe und eliminieren die tragenden Zellen durch zytotoxische Effektormechanismen. Ein Beispiel für eine T-Lymphozyten-vermittelte Autoimmunreaktion ist die Zerstörung der Langerhans-Zellen im Pankreas bei Diabetes mellitus Typ I. Humorale Autoimmunität: Autoreaktive B-Lymphozyten entwickeln sich zu Plasmazellen, die gegen Autoantigene gerichtete Antikörper produzieren (► **Autoantikörper**). Infolge der Immunreaktion mit den entsprechenden Zielantigenen wird das Komplementsystem aktiviert und schließlich eine Entzündungsreaktion herbeigeführt, mit nachfolgender Gewebeschädigung, an der Makrophagen und Granulozyten beteiligt sind. Zu den humoral vermittelten Autoimmunerkrankungen mit der hier geschilderten Pathogenese gehören beispielsweise Lupus erythematosus disseminatus, Goodpasture-Syndrom oder bullöses Pemphigoid.

**Fehlende Schutzmechanismen:** Im Rahmen physiologischer Vorgänge sterben Zellen im Körper ab und werden durch das Immunsystem eliminiert. Dazu muss es in der Lage sein, zwischen lebenden und toten körpereigenen Zellen zu unterscheiden. Vermutlich senden lebende Zellen bestimmte Signale aus, die sie vor einem Angriff durch das Immunsystem schützen (diskutiert wird in diesem Zusammenhang beispielsweise die Oberflächenexpression von HLA-DR). Tote Zellen sind dazu nicht mehr in der Lage und werden vom Immunsystem angegriffen und beseitigt. Wenn dieser Schutzmechanismus bei einem lebensfähigen Organ nicht mehr funktioniert, kommt es zu Autoimmunreaktionen, die sich aber gegen das ganze Organ richten und nicht gegen ein einzelnes, etwa abgewandeltes Autoantigen. Möglicherweise lässt sich dadurch erklären, weshalb man z. B. bei einer Autoimmun-Thyreoiditis häufig nebeneinander Autoantikörper gegen mehrere Schilddrüsenantigene findet: ► **Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren**, ► **Autoantikörper gegen Thyroglobulin** und ► **Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase**. Auch bei Autoimmun-Diabetes-mellitus kommen oft beim selben Patienten mehrere, gegen den endokrinen Pankreasanteil gerichtete Autoantikörper (► **Autoantikörper gegen Pankreasinseln**) vor, die Inseln zeigen eine (frustrante?) Überexpression von HLA-DR. Ein weiteres Beispiel ist die Myasthenia gravis.

**Genetische Prädisposition:** Bei vielen Autoimmunerkrankungen ist über einen Zusammenhang zwischen dem HLA-Phänotyp und dem Auftreten der Krankheit berichtet worden. Darüber hinaus spielt oft auch das Geschlecht eine Rolle; manche Erkrankungen treten bevorzugt bei Frauen auf (z. B. multiple Sklerose, systemischer Lupus erythematosus, primär-biliäre Leberzirrhose, bullöses Pemphigoid).

**Freisetzung isolierter Antigene:** Im Körper gibt es mehrere sog. immunprivilegierte Bereiche, die durch spezielle Barrieren (z. B. Blut-Hirn-Schranke) vom Immunsystem getrennt sind. Dazu zählen unter anderem Hoden, Auge und Gehirn. Eine Immunreaktion gegen Autoantigene dieser Gewebe findet normalerweise nicht statt. Werden sie jedoch als Folge von Gewebeschädigungen (Verletzungen, Operationen o. ä.) dem Immunsystem in ungewohnter Weise exponiert, rufen sie eine Autoaggression hervor. So findet man z. B. nach Vasektomien gelegentlich ► **Antikörper gegen Spermatozoen**. Ebenso kann nach der Verletzung eines Auges und dem Freisetzen Augen-spezifischer Antigene in den Blutkreislauf eine Autoimmunreaktion sowohl gegen das betroffene, als auch gegen das gesunde Auge erfolgen (sympathische Ophthalmie).

**Kreuzreaktionen bei Infektionen:** Die Infektion des Organismus mit Bakterien, Viren oder Parasiten führt zu einer Immunreaktion und zur Bildung von Antikörpern. Wenn die Zielantigene dieser Antikörper eine große Ähnlichkeit mit körpereigenen Antigenen aufweisen (► **Mimikry, molekulares**), können Kreuzreaktionen (► **Kreuzreaktivität**) auftreten. Eine Immunreaktion gegen körpereigenes Gewebe ist die Folge, wie z. B. eine Autoimmunreaktion gegen Nieren- oder Herzgewebe nach einer Streptokokkeninfektion oder eine Enzephalitis nach Tollwutimpfung.

**Paraneoplastische Syndrome:** Entwickelt sich ein Tumor im Körper, kann es zu einer tumorspezifischen Immunreaktion und zur Bildung von Antikörpern kommen. Falls die Antikörper, die ursprünglich gegen Tumorantigene gerichtet sind, mit Autoantigenen kreuzreagieren,

können verschiedene Erkrankungen die Folge sein, wie z. B. das paraneoplastische Kleinhirnsyndrom: Hier entwickeln sich im Zusammenhang mit z. B. einem Ovarialkarzinom Autoantikörper gegen die Purkinjezellen des Kleinhirns (► **Autoantikörper gegen Yo**).

**Literatur.** Murphy K, Travers P, Walport M (2011) Janeway's Immunobiology, 8th ed. Taylor & Francis Ltd  
Nakamura RM (2001) Concepts of Autoimmunity and Autoimmune Diseases. In: Nakamura RM, Keren DF, Bylund DJ (eds) Clinical and Laboratory Evaluation of Human Autoimmune Diseases, ASCP Press, Chicago, pp 13–35

## Autoimmunreaktion

► Autoimmunität

## Autoimmunreaktion, T-Zell-vermittelte

► T-Lymphozyten, autoreaktive

## Autoimmun-Regulator

W. STÖCKER, CHR. KRÜGER

**Synonym(e).** AIRE

**Englischer Begriff.** autoimmune regulator; AIRE

**Definition.** Mit Autoimmun-Regulator (AIRE) wird das defekte Gen bezeichnet, welches für die autoimmune bedingte Polyendokrinopathie Candidiasis ektodermale Dystrophie (APECED), eine seltene monogenetische, systemische Autoimmunerkrankung, charakteristisch ist.

**i** APECED (Autoimmun-Polyendokrinopathie kombiniert mit Candidiasis und ektodermaler Dystrophie) ist eine seltene monogenetische, systemische Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer großen Vielfalt von Autoimmunreaktionen gegen endokrine und nichtendokrine Organe kommt. Das klinische Spektrum von APECED ist durch autoimmunbedingte Polyendokrinopathie, chronische Candidiasis der Schleimhäute und ektodermale Dystrophien gekennzeichnet. Die Polyendokrinopathien schließen Hypoparathyreose, adrenokortikalen Ausfall, Insulin-abhängigen Diabetes mellitus, Fehlentwicklung der Keimdrüsen und Hypothyreose mit ein. Die Symptome beginnen normalerweise in der Kindheit und prägen sich im Laufe des Lebens zunehmend aus. APECED ist eine autosomal-rezessive Erkrankung und wird nach den Mendel'schen Regeln vererbt. Die Krankheit ist nicht mit der HLA-Region assoziiert. Der APECED-Locus wurde auf Chromosom 21q22.3 kartiert. Das APECED-Gen wurde durch die genomische Sequenzierung identifiziert und AIRE (Autoimmun-Regulator) genannt. Veränderungen im AIRE-Gen (Mutationen) wurden in allen analysierten APECED-Patienten gefunden. Das AIRE-Gen wird in größerem Maß in Thymus (medulläre Epithelzellen, Monozyten/dendritische Zellen), Pankreas, Nebennierenrinde und Testes sowie Lymphknoten, Milz und peripheren Blutzellen exprimiert. Es codiert für ein Protein mit einer Molmasse von 58 kDa (545 Aminosäuren), welches hauptsächlich im Zellkern lokalisiert ist. Das Protein enthält Strukturmodule, die charakteristisch für Transkriptionsregulatoren sind. Es spielt eine Rolle bei der Ausbildung der ► **Immuntoleranz**.

**Literatur.** Notarangelo LD, Mazza C, Forino C et al (2004) AIRE and immunological tolerance: insights from the study of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis and ectodermal dystrophy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:491–496

Meriluoto T, Halonen M, Peltö-Huikko M et al (2001) The autoimmune regulator: a key toward understanding the molecular pathogenesis of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Keio J Med* 50:225–239

Murphy K, Travers P, Walport M (2011) Janeway's Immunobiology, 8th ed. Taylor & Francis

Nagamine K, Peterson P, Scott HS et al (1997) Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 17:393–398

Nakamura RM (2001) Concepts of Autoimmunity and Autoimmune Diseases. In: Nakamura RM, Keren DF, Bylund DJ (eds) Clinical and Laboratory Evaluation of Human Autoimmune Diseases, ASCP Press, Chicago, pp 13–35

## Autoklav

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** autoclave

**Definition.** Spezialgefäß für die Anwendung von Überdruck und erhöhter Temperatur, z. B. für die Sterilisation mit gespanntem Dampf.

**i** Autoklav (griech. autos: selbst; lat. clavis: Schlüssel) ist eine abgeleitete Bezeichnung für einen Dampfdruckapparat zur Entkeimung oder Sterilisation von festen oder flüssigen Materialien sowie medizinischer Geräte unter erhöhtem Druck. Dabei werden die zu sterilisierenden Güter bei einer bestimmten Temperatur (i. d. R. 120 °C) eine bestimmte Zeit lang der Einwirkung gesättigten, gespannten Wasserdampfes (i. d. R. bei einem Dampfdruck von ~ 196 kPa) ausgesetzt. Im Wesentlichen besteht ein Autoklav aus einem metallenen gelochten Kessel, in den das Desinfektionsgut gepackt wird, und einem Wasserdampfzeuger. Die in der Inaktivierungskammer und im Inaktivierungsgut befindliche Luft wird vor Beginn der Einwirkdauer durch Verdrängen oder Evakuieren entfernt. Die Abnahme der Keime beim Autoklavieren folgt einer Reaktion 1. Ordnung. Zur Überwachung der Sterilisation verwendet man spezielle Sterilisationsindikatoren und -etiketten bzw. Sporen von *Bacillus stearothermophilus*, die in gebrauchsfertiger Form z. B. als Sterikon-Testampulle bezogen werden können.

**Literatur.** Lindl T, Bauer J (1994) Zell- und Gewebekultur: Einführung in die Grundlagen sowie ausgewählte Methoden und Anwendungen. 3. Aufl. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart Jena New York

## Autologe Kontrolle

K. KLEESIEK, J. DIEKMANN, J. DREIER, CHR. GÖTTING, M. SCHMIDT

**Synonym(e).** Eigenansatz; Eigenkontrolle

**Englischer Begriff.** autocontrol

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** 2 ml Vollblut (nativ/antikoaguliert)

Die Blutentnahme kann zu jedem Zeitpunkt erfolgen. Die Blutprobe sollte innerhalb von 30 min zentrifugiert und das Plasma/Serum von den Erythrozyten getrennt werden.

**Probenstabilität.** Probandenproben für Antikörperuntersuchungen können bei +4 °C bis zu mehreren Wochen aufbewahrt werden. Eingefrorene Serum/Plasmaproben sind bei unter -20 °C über Monate und Jahre hinweg haltbar. Antikoagulierte Erythrozyten können für immunhämatologische Untersuchungen bei +4 °C bis zu 4 Wochen aufbewahrt werden.

**Referenzbereich.** negativ

**Analytik.** Die autologe Kontrolle ist die In-vitro-Testung der Eigenerthrozyten mit dem Eigenserum/-plasma mittels des indirekten Antihämoglobulintests und entspricht insofern einer Kreuzprobe mit dem eigenen Probenmaterial.

Die autologe Kontrolle ist fakultativer Bestandteil einer serologischen Verträglichkeitsprobe (► **Kreuzreaktivität**) und ► **Antikörperdifferenzierung**, aber nicht zwingend vorgeschrieben.

**Interpretation.** Eine positive autologe Kontrolle ist der Nachweis eines Antikörpers und/oder von Komplementfaktoren, die an den Probanden-Erythrozyten gebunden haben (z. B. Autoantikörper, Antikörper der Mutter bei ► **Morbus haemolyticus neonatorum** (Mhn), ► **Alloantikörper** gegen Erythrozyten bei Transfusionsreaktionen, minorinkompatible Transfusion von Plasma). Eine positive autologe Kontrolle sollte weiter abgeklärt werden, insbesondere, wenn anamnestisch in der jüngeren Vergangenheit Transfusionen von Blutprodukten erfolgt sind. In der weiteren Abklärung ist zunächst eine ► **Elution erythrozytärer Antikörper** von den beladenen Erythrozyten erforderlich. Anschließend erfolgt eine Antikörperdifferenzierung mit dem Eluat zur Ermittlung der Spezifität des Antikörpers.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die diagnostische Wertigkeit einer posi-

tiven autologen Kontrolle entspricht dem positiven direkten Antihämoglobulintest (DAT; ► **Coombs-Test**).

**Literatur.** Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2004) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik. 3. Aufl. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York  
Eckstein R (2005) Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. 5. Aufl. Gustav Fischer, Stuttgart  
Bundesärztekammer (2005) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, Gesamtnovelle 2005, Deutscher Ärzteverlag, Köln

## Automation in der Bakteriologie

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Englischer Begriff.** automation in bacteriology

**Definition.** Systeme zur automatischen Identifikation von Mikroorganismen (Bakterien, Hefen) und zur Messung ihrer Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika

**i** Die Systeme bestehen aus einem Inkubator, einem Handhabungssystem, einer Messeinheit und einem Computer, der alles steuert und die Ergebnisse aufzeichnet. Sie bilden das klassische Vorgehen der Mikrobiologie von Anzucht und Identifizierung der Keime ab.

Für die Inkubation stehen, je nach System, Zusammenstellungen verschiedener eingefrorener oder gefriergetrockneter Reagenzien in ► **Mikrotiterplatten** oder verschlossenen Karten bereit. Nach der manuellen Zugabe der definierten Bakteriensuspension werden die Reagenzien rekonstituiert, mit Aliquoten der Suspension versetzt und die Bebrütung gestartet. Die unterschiedlichen Mikroorganismen werden entsprechend ihren Reaktionsmustern identifiziert.

Das Wachstum wird nach einem der folgenden Prinzipien gemessen: — Trübung: Sich vermehrende Mikroorganismen trüben eine Nährlösung, die Zunahme der Trübung korreliert mit der Konzentration an Mikroorganismen.

— Farbumschlag: Während ihres Wachstums geben Mikroorganismen Stoffwechselprodukte ab, die entweder den pH-Wert oder das Redox-Potential in der Nährlösung verändern, was durch geeignete Indikatoren angezeigt wird.

— Fluoreszenz: Bei der Fermentation von Kohlenhydraten sinkt der pH-Wert, und die Intensität eines Fluoreszenzfarbstoffs ändert sich.

Die Computer-gestützte Auswertung und Identifizierung der Mikroorganismen erfolgt anhand einer integrierten ► **Datenbank**, die Informationen über den Stoffwechsel aller relevanten Krankheitserreger enthält.

Ein weiteres, völlig anderes Prinzip der Identifizierung von Mikroorganismen basiert auf der Bestimmung spezifischer Fettsäuren in der Zellmembran. Die Mikroorganismen werden unter standardisierten Bedingungen inkubiert und anschließend in kochendem Wasser lysiert. Die Fettsäuren werden verestert und mittels hoch auflösender ► **Gaschromatographie** aufgetrennt. Das ► **Chromatogramm** wird mit gespeicherten Daten verglichen und der Mikroorganismus ermittelt, der dem gesuchten am nächsten kommt. Anwendung z. B. bei Anaerobiern.

Eine aussichtsreiche Alternative zu den konventionellen Prinzipien der vollautomatischen Keim-Identifizierung bietet die moderne ► **Molekularbiologie**, da sich die Bestimmung von Erbmerkmalen (► **Vererbung**) mittels ► **Polymerase-Kettenreaktion** und ► **Hybridisierungstechniken** sehr stark vereinfachen lässt.

**Einsatzgebiet.** Die Automatisierung in der klinischen Bakteriologie ist vor allem für größere Labore in Kliniken geeignet. Sie dient dazu, Mikroorganismen schnell, objektiv und sicher zu identifizieren und mögliche ► **Antibiotika** herauszufinden, die das Wachstum dieser Mikroorganismen hemmen. Nach wie vor ist man auf definierte Einzelkolonien angewiesen, aus denen die zu analysierende Zellsuspension hergestellt wird, die klassische Mikrobiologie behält weiter ihre Existenzberechtigung.

**Literatur.** Lehman DC (2007) Biochemical Identification of Gram-Negative Bacteria. In: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G (eds) Textbook of Diagnostic Microbiology. 3. Aufl. Saunders Elsevier, pp 226–232

## Automatisierung

T. ARNDT

**Englischer Begriff.** automation

**Definition.** Bezeichnet den Einsatz von Kombinationen instrumenteller und mechanischer Einrichtungen zum Ersatz, zur Verbesserung, Erweiterung oder Unterstützung der menschlichen Arbeitsleistung und -fähigkeiten in einem Prozess, in dem zumindest ein Hauptarbeitsgang ohne Eingriff durch das Bedienungspersonal durch ein rückkoppelndes System gesteuert wird.

**i** Der Vorgang einer klinisch-chemischen Analyse beinhaltet die präanalytische Phase mit Patientenvorbereitung und Primärproben (► **Spezimen**)-nahme, die analytische Phase mit ► **Probenvorbereitung**, ► **Probenverarbeitung**, Messvorgang und Messwertverarbeitung sowie die ► **postanalytische Phase** mit Befundung und klinischer Befundverwertung (s. a. ► **Befunderstellung**, **Teilschritte**). Die Schritte der analytischen Phase (► **analytische Phase**) sind heute für die meisten klinisch-chemischen Analysen weitgehend mechanisiert. Dies betrifft z. B. den Einsatz von Schüttelmaschinen, Zentrifugen, Pipettierstationen und Dilutoren. Analysenverfahren unter Einsatz derartiger mechanischer Module werden als teilmechanisiert oder wenn Probenvorbereitung und Messvorgang kombiniert mechanisiert durchgeführt werden als vollmechanisiert bezeichnet.

Von Automation spricht man erst, wenn ein bestimmter Prozessablauf nicht nur vollmechanisiert ist, sondern sich auch selbst steuern kann. Einfachstes Modell eines Automaten ist ein Thermostat, der die Temperatur eines Wasserbades selbständig misst, mit der Solltemperatur vergleicht und nach Bedarf die Heizung ein- oder ausschaltet. Es liegt eine geschlossene Prozesssteuerung durch einen Regelkreis vor, der u. a. einen Informationsrückfluss vom Produkt (Wasserbadtemperatur) zum Regelement (hier Bimetallstreifen) beinhaltet.

Mechanisierung und Automatisierung haben die Entwicklung der klinisch-chemischen Analytik zu einem wesentlichen und validen Bestandteil der medizinischen Diagnostik entscheidend beeinflusst und gewinnen noch immer an Bedeutung. Zunächst standen einfache Teilfunktionen wie Zentrifugation, Schütteln, Rotation von Proben oder o.g. Thermostat im Vordergrund. Ein wichtiger Durchbruch gelang mit sog. Pipettierstationen, die das für eine richtige und präzise Analyse grundlegende Pipettieren von Proben mechanisieren und damit frei von zufälligen Fehlern durch das Laborpersonal machen.

Ein wichtiger Schritt in Richtung Automatisierung war die Einführung von ► **Analysengeräten**, die Probenvorbereitung, Messvorgang und Messwertverarbeitung in einem System vereinigen, ohne dass manuelle Zwischenschritte erforderlich sind. Es handelt sich hierbei um vollmechanisierte Analysengeräte, die oft schon als Analysenautomaten („Autoanalyzer“) bezeichnet werden, ohne dass sie die o.g. Kriterien für Automatisierung vollständig erfüllen. Die Fähigkeit moderner Analysengeräte z. B. ein zu geringes Probenvolumen, ein zu hohes Untergrundsignal (► **Grundrauschen**) oder ein über der Linearitätsgrenze liegendes Messsignal zu erkennen und eine entsprechende Zurückweisung der Probe, Kommentierung des Messergebnisses oder eine selbständige Probenverdünnung zu realisieren, rücken diese allerdings nahe an Analysenautomaten heran (wenn derartige Arbeitsgänge entsprechend o.g. Definition als Hauptarbeitsgänge bezeichnet werden können).

Mechanisierung und Automatisierung werden auch in den nächsten Jahren die Entwicklung der klinisch-chemischen Analytik prägen, wobei Personalreduktion und damit Kostensenkung sowie der Einsatz von sog. ► **Expertensystemen** zur (vollständigen) Interpretation einzelner oder mehrerer miteinander in direktem oder indirektem Zusammenhang stehender ► **Messgrößen** im Zentrum des Interesses stehen dürften.

**Literatur.** Kingston HM, Kingston ML (1994) Nomenclature in laboratory robotics and automation. IUPAC recommendations 1994. Pure & Appl Chem 66:609–630

Haeckel R et al (1995) Rationalisierung quantitativer Analysenverfahren. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart New York

## Automatismen

O. COLHOUN

**Englischer Begriff.** automatic calculations

**Definition.** Erzeugung, Veränderung oder Löschung von Daten aufgrund einer anderen Dateneingabe in der ► **Labor-EDV**

**i** Aufgrund der Eingabe eines ► **Messwerts** manuell oder via Online-Datenübertragung aus einem ► **Analysengerät** werden bestimmte Einträge für andere Analysen oder errechnete Kenngrößen generiert, bestimmte andere Werte gelöscht bzw. mit errechneten Werten überschrieben oder neue ► **Analysen** im Auftrag ergänzt. Beispiel: Erweiterung des ► **Laborauftrags** um die Analyse CK-MB bei pathologisch gemessener Gesamt-CK, Löschung der Anforderung für direktes ► **Bilirubin** bei normalem Gesamt-Bilirubin.

## Autopolyploidie

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** autopolyploidy

**Definition.** Genommutation, bei der es zu einer Vervielfältigung (Polyploidisierung) des Genoms kommt.

**i** Bei dieser speziellen Form der Polyploidie kann es zur Ausbildung ganzzahliger Vielfacher (bis zum 8fachen und höher) des ursprünglichen ► **Chromosomensatzes** kommen.

## Autoproteithrombin II-A

► **Protein C**

## Autoradiographie

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Radioautographie

**Englischer Begriff.** autoradiography; radioautography

**Definition.** Indirekter Nachweis einer radioaktiven Substanz durch Exposition eines photographischen Films (Röntgenfilm).

**Physikalisch-chemisches Prinzip.** Bei der Autoradiographie wird die bei dem Atomzerfall freiwerdende Energie genutzt, um eine photographische Emulsion zu färben. Die zu erreichende Schwärzung ist abhängig von der Intensität der Strahlung und der Expositionszeit. Die Autoradiographie basiert auf den gleichen Prinzipien wie die Photographie, nur dass die Energie für die Umwandlung von Silberhalogeniden in metallisches Silber aus der im Untersuchungsobjekt selbst entstehenden, ionisierenden Strahlung und nicht aus dem Licht stammt. Bei der direkten Autoradiographie wird die strahlende Substanz direkt mit dem Röntgenfilm in Kontakt gebracht. Bei der Fluorographie wird die strahlende Fläche mit fluoreszierenden Chemikalien (z. B. 2,5-Diphenyloxazol, Natriumsalicylat) überschichtet, die die radioaktive Strahlungsenergie in Fluoreszenz umwandeln. Bei der indirekten Autoradiographie werden spezielle Verstärkerfolien („intensifier screens“) eingesetzt, die die hochenergetische Strahlung absorbieren und in sichtbares Licht umwandeln, das zu einer Schwärzung der Photoemulsion führt.

**Einsatzgebiet.** In der ► **Molekularbiologie** wird dieses Verfahren eingesetzt, um radioaktiv markierte DNA, RNA oder Proteine nachzuweisen. Das Ergebnis dieser ► **Analysen** wird auch als Autoradiogramm bezeichnet.

**Sensitivität.** Die Sensitivität (► **Sensitivität**, **diagnostische**) dieser Methode ergibt sich aus den charakteristischen Eigenschaften des verwendeten Radioisotops und der Art der von ihr erzeugten Strah-

lung. Die Methode wird insbesondere für die  $\beta$ -Strahler  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^3\text{H}$ , sowie den  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahler  $^{125}\text{I}$  verwendet.

**Fehlermöglichkeit.** Lichtdurchlässige oder mit Radioaktivität kontaminierte Expositions-kammern oder Verstärkerfolien können spezifische Signale vortäuschen.

**Praktikabilität/Automatisierung/Kosten.** Der Umgang mit radioaktiven Stoffen erfordert die Einrichtung spezieller Labors, die einer gesonderten Genehmigung durch zuständige Behörden benötigen. Die Verwendung von Radioisotopen wird zunehmend durch nicht-radioaktive Markierungen, wie Fluoreszenz- oder Digoxigenin-Markierungen abgelöst.

**Bewertung/Methodenhierarchie (allg.).** Die Autoradiographie ist in der Molekularbiologie, Biochemie und der klinischen Forschung weit verbreitet. Insbesondere die mit einzelnen Strahlern zu erreichenden hohen Sensitivitäten sind die Grundlage vieler spezifischer Nachweismethoden (z. B. ▶ **Southern Blot** und ▶ **Northern Blot**). Da der Umgang mit Radionukleotiden eine Gefahr für Leben und Gesundheit darstellt, erfordern radioaktive Verfahrenstechniken umsichtiges Arbeiten; ▶ **Strahlenschutzverordnung**.

**Literatur.** Lottspeich F, Zorbas H (1998) Bioanalytik. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin

## Autoreaktive T-Zellen

▶ T-Lymphozyten, autoreaktive

### Autosomen

R. WEISKIRCHEN

**Englischer Begriff.** autosomes

**Definition.** Nicht an das Geschlecht gebundene Chromosomen

① Alle ▶ **Chromosomen**, außer den Geschlechtschromosomen (Heterosomen, Gonosomen) X und Y, werden als Autosomen bezeichnet. Der Mensch besitzt 22 Autosomenpaare sowie ein Heterosomenpaar (XX = weiblich; XY = männlich).

### Autovalidation

O. COLHOUN

**Definition.** Regelbasierte technische oder medizinische Freigabe eingehender Messwerte durch das ▶ **Labor-EDV-System**

① Basierend auf Regeln, welche für bestimmte ▶ **Analyten** laborspezifisch festgelegt sind, werden ▶ **Messwerte** automatisiert freigegeben. Hierbei zu prüfen sind z. B. das Vorliegen gültiger Qualitätskontrollwerte im vorgeschriebenen Zeitraum, das Vorliegen des Messwerts innerhalb eines bestimmten ▶ **Referenzintervalls**, das Fehlen präanalytischer Einflussgrößen (z. B. Hämolyse) oder die Einhaltung der vorgegebenen Differenz beim ▶ **Delta-Check** im Vergleich zu einem bekannten Vorwert.

### Auxotrophe

▶ Defekt-Mutante

### Auxotrophie

R. WEISKIRCHEN

**Synonym(e).** Defektmutation

**Englischer Begriff.** auxotrophy

**Definition.** Unfähigkeit von Mikroorganismen bestimmte, zum Wachstum erforderliche Faktoren (z. B. Aminosäuren) aus einfachen Vorläufermolekülen synthetisieren zu können.

① Auxotrophie (lat. auxilium: Hilfe) beruht häufig darauf, dass der entsprechende Mikroorganismus einen bestimmten Syntheseschritt

nicht vollziehen kann. Im Gegensatz zu den entsprechenden ▶ **Wildtyp**-Stämmen wachsen auxotrophe Mutanten dabei nicht auf sog. Minimalmedien. Stattdessen benötigen sie ein Vollmedium, das die für das Wachstum notwendigen Komponenten (sog. Suppline) enthält.

## Avery, Oswald Theodore

R. WEISKIRCHEN

**Lebensdaten.** Amerikanischer Bakteriologe, geboren am 21. Oktober 1877 in Nova Scotia (Kanada), gestorben 2. Februar 1955 in Nashville. Avery studierte an der Columbia Universität Medizin und erlangte im Jahr 1904 sein Master Degree. 1904–1913 arbeitete er an verschiedenen Krankenhäusern, bis er im Jahr 1913 als Bakteriologe an das Rockefeller Institut wechselte wo er bis 1948 auf diesem Gebiet arbeitete.

**Verdienste.** Er hatte einigen Anteil an der Erforschung der Bakterien (Pneumokokken), welche die Lungenentzündung verursachen; so gelang ihm im Jahr 1932 die Identifizierung der Polysaccharide, die für die Kapseln verschiedener Serotypen spezifisch sind. Seine gewissenhafte Untersuchung des transformierenden Prinzips dauerte mehrere Jahre, bis sie 1944 mit der eindeutigen Identifizierung der ▶ **DNA** als aktive Substanz ihren Höhepunkt fand.

**Literatur.** Brown TA (Hrsg) Moderne Genetik. 2. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg-Berlin, S 19

## Avidin

▶ Biotin

## Avidität

H.-D. HAUBECK

**Englischer Begriff.** avidity (functional affinity)

**Definition.** Als Avidität eines Antikörpers wird die Stärke der Bindung zwischen einem polyvalenten Antigen und dem polyvalenten Antikörper bezeichnet.

① Als **Affinität** (intrinsische Affinität) wird die Stärke der Bindung eines monovalenten ▶ **Antigens** bzw. Haptens durch einen ▶ **Antikörper** bezeichnet. Hierbei ist die Stärke der Interaktion des Antigens mit einer Antigenbindungsstelle des Antikörpers davon abhängig, wie gut das Antigen in die Antigenbindungsstelle des Antikörpers, die aus der hypervariablen Region jeweils einer Schwer- und Leichtkette des Antikörpers besteht, passt (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Die nichtkovalente Bindung des Antigens über Wasserstoffbrücken, van der Waals-Kräfte, elektrostatische und hydrophobe Interaktionen ist reversibel und unterliegt dem Massenwirkungsgesetz:

$$\text{Affinitätskonstante } K = \frac{[\text{Antigen} - \text{Antikörper}]}{[\text{Antigen}] \times [\text{Antikörper}]}$$

Allerdings besitzen intakte Immunglobulin-Moleküle (Antikörper) mindestens zwei (IgG, IgD, IgE), vier (IgA) bzw. 10 (IgM) Antigenbindungsstellen und auch viele Antigene, z. B. Viren oder Bakterien, exprimieren zahlreiche identische Antigen-Determinanten auf ihrer Oberfläche. Die Stärke der Interaktion von multivalenten Antikörpern mit multivalenten Antigenen wird als **Avidität** bezeichnet (funktionelle Affinität). Bindet z. B. ein divalenter Antikörper mit beiden Bindungsstellen an ein solches polyvalentes Antigen (divalente Bindung), müssen zur Auflösung des Antigen-Antikörper-Komplexes beide Bindungen gleichzeitig gelöst werden. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist erheblich geringer als für die Lösung einer Einzelbindung. Die Stärke der Bindung (Avidität) ist dadurch beträchtlich größer als die Summe der Stärken der beiden Einzelbindungen. Die Avidität polyvalenter Bindungen ist dementsprechend  $10^3$ – $10^7$ -fach stärker als die entsprechende Affinität. Die Avidität und Affinität eines Antikörpers sind darüber hinaus von der Temperatur, dem pH und der Ionen- bzw. Salzkonzentration abhängig. Die Bestimmung der Affinität bzw. der Avidität erfolgt mit Hilfe sog. Scatchard Blots. Während einer Immunreaktion, d. h. der Auseinandersetzung des Im-

munsystems des Organismus mit einem Fremdartigen, vor allem aber bei wiederholter Antigen-Exposition bzw. Immunisierung, erhöht sich häufig die Affinität der gebildeten Antikörper. Dieser Prozess wird als **Affinitätsreifung** bezeichnet und ist für eine effiziente Immunabwehr von großer Bedeutung. Der Affinitätsreifung liegen gehäufte Punktmutationen (Erhöhung der Mutationsfrequenz um den Faktor  $10^6$ ) im Gen für die hypervariable (VDJ-) Region der Antigenbindungsstelle während der B-Zell-Reifung und Proliferation in den Keimzentren der lymphatischen Gewebe zugrunde. B-Lymphozyten, deren Oberflächen-Immunglobulin (Antigen-Rezeptor) dadurch eine erhöhte Affinität für das Antigen erhalten, werden dadurch bei erneutem Antigen-Kontakt verstärkt aktiviert, proliferieren und bilden als Plasmazellen Antikörper mit der entsprechend höheren Affinität, während B-Lymphozyten bei denen die Affinität durch die Mutationen abgenommen hat durch Apoptose elimiert werden.

Zum Nachweis von Antikörpern oder Antigenen werden bevorzugt hochaffine/hochavide Antikörper eingesetzt. Sie ermöglichen aufgrund der großen Stabilität des Antigen-Antikörper-Komplexes eine bessere Reproduzierbarkeit des ▶ **Immunoassays**. Bei einer Reihe von Immunoassays wird auch die Avidität der Antikörper erfasst, um zwischen hoch- und niedrig-aviden Antikörpern zu unterscheiden. Dies kann z. B. durch die Bestimmung eines **Aviditäts-Index** erfolgen, bei dem das Verhältnis der Signalintensität der Proben vor und nach Waschen mit einer Harnstofflösung, durch die niedrig-affine/avide Antigen-Antikörper-Bindungen gelöst werden, ermittelt wird.

**Literatur.** Berzowsky JA, Epstein SL, Berkower IJ (1989) Antigen-antibody interactions and monoclonal antibodies. In: Paul WE (ed) *Fundamental Immunology*. 2nd edn. Raven Press, New York, S 315–356  
Klein J (1990) Antigen-antibody interactions. In: Klein J, Horejsi V (eds) *Immunology*. Blackwell Scientific, Cambridge MA, S 294–310

## Aviditätsbestimmung

W. STÖCKER, W. SCHLUMBERGER

**Englischer Begriff.** avidity determination

**Definition.** In einem Immunkomplex werden Antigen und Antikörper durch nichtkovalente, reversible Bindungen zusammengehalten. Die Bindungsstärke eines Antikörpers an seine Antigen-Determinante bezeichnet man als „Antikörper-Affinität“, sie ist unter anderem abhängig von pH und Ionenstärke. Die Summe der Bindungsstärken einer Gruppe polyklonaler Antikörper (z. B. in einem Serum) an ein Antigen wird mit dem Begriff „Antikörper-Avidität“ ausgedrückt. Das Immunsystem reagiert auf eine Infektion zunächst mit der Bildung niedrig-avider ▶ **Antikörper** gegen die ▶ **Antigene** der Erreger. Mit fortschreitender Krankheitsdauer passt der Organismus das spezifische IgG den Antigenen immer genauer an – die Avidität nimmt zu. Ist in einem Serum (bereits) hoch-avides IgG nachweisbar, dann muss daher eine Infektion schon länger zurück liegen – bei Cytomegalie mindestens 16–20 Wochen, bei Toxoplasmose 12–16 Wochen und bei Röteln 4–8 Wochen.

**Analytik.** Im medizinisch-diagnostischen Laboratorium setzt man für die Bestimmung der Avidität die üblichen ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**-Systeme, ▶ **Immunblot**- und ▶ **Immunfluoreszenz**-Techniken ein. Zwischen den ersten Inkubationsschritt (Patientenserum) und den zweiten (markierter Antikörper) wird ein Verdrängungsschritt geschaltet: Inkubation mit einer Harnstofflösung oder mit anderen chaotropen Reagenzien, die in der Lage sind, niedrig-avide Antikörper von ihrem Antigen abzusprengen, die hoch-aviden Antikörper bleiben fest mit dem Antigen verbunden. Das Resultat wird zu dem eines Parallelansatzes ohne Verdrängungsschritt ins Verhältnis gesetzt und der relative Aviditätsindex (RAI) berechnet (Ergebnis der Inkubation mit Harnstoff dividiert durch das Ergebnis der Inkubation ohne Harnstoff). Bei einem RAI unter 40 % im ELISA liegen niedrig-avide Antikörper vor – Hinweis auf eine frische Infektion. Im Falle der indirekten Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) werden Differenzen von zwei oder mehr quadratischen Titerstufen als Hinweis auf das Vorliegen niedrig-avider Antikörper betrachtet.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die Aviditätsdiagnostik wird oft zusätzlich zur IgM-Analytik bei unklaren serologischen Konstellationen

eingesetzt. Analog zur Situation beim spezifischen IgM sind bei einer gestörten B-Zell-Reifung auch Persistenzen niedriger Avidität bekannt. Daher gilt der Nachweis niedrig-avider Antikörper nicht als Beweis für, sondern nur als Hinweis auf das Vorliegen einer akuten Infektion. Als etabliert gilt die Aviditätsbestimmung im Bereich der Schwangerschaftsdiagnostik für Parameter wie Röteln, Toxoplasmose und Zytomegalie, sie kommt aber zunehmend auch zur Abklärung bei Varizella-Zoster, infektiöser Mononukleose, Masern, Frühsommer-Meningoenzephalitis und anderen Infektionen zum Einsatz.

**Literatur.** Kaufmann SHE (2004) Antikörper und ihre Antigene. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 5. Aufl. Springer-Verlag, Heidelberg Berlin New York, S 61–77

Levett PN, Sonnenberg K, Sidaway F, Shead S, Niedrig M, Steinhagen K, Horsman GB, Drebot MA (2005) Use of IgG avidity assays for differentiation of primary from previous infections with West Nile virus. *J Clin Microbiol* 43:5873–5875  
Chan KH, Sonnenberg K, Niedrig M, Lam SY, Pang CM, Chan KM, Ma SK, Seto WH, Peiris JS (2007) Use of antibody avidity assays for diagnosis of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Vaccine Immunol* 14:1433–1436

## Aviditätsindex

▶ Avidität

## Aviditätsreifung

▶ Avidität

## Avogadro-Zahl

▶ Masse, molare

## AWMF

▶ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

## Azeton

▶ Aceton

## Azetylsalizylsäureresistenz

▶ Aspirinresistenz

## Azidität, titrierbare im Urin

▶ Säureausscheidung, renale

## Azoospermiefaktor-Mutation

H.M. SCHULTE, J. JACOBET

**Synonym(e).** Azoospermiefaktor-Mutation

**Englischer Begriff.** spermatogenic failure; nonobstructive; y-linked

**Definition.** Auf dem Y-Chromosom ist eine Reihe von Genen lokalisiert, die für die männliche Keimzellentwicklung wichtig ist. In Yq wurden drei definierte Regionen unter der Bezeichnung Azoospermiefaktoren (AZF) zusammengefasst (AZFa, AZFb, AZFc), die für die Spermatogenese relevante Gene enthalten. Männer mit idiopathischer Sterilität (Azoospermie oder schwere Oligozoospermie) weisen in 2–10 % der Fälle Deletionen in diesen Bereichen auf.

**Struktur.** Gene map locus Yq11, 3q21

**Funktion und Pathophysiologie.** Das Auftreten von Deletionen in Yq ist mit einer Störung der Spermatogenese in verschiedenen Stadien der männlichen Keimzellentwicklung assoziiert. Bei einer Sterilitätsbehandlung in Fällen von stark eingeschränkter andrologischer Fertilität wird zunehmend häufiger die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) in Verbindung mit einer testikulären Spermien-

Extraktion (TESE) eingesetzt. Es besteht die Möglichkeit, dass bei dieser Behandlung auch Spermien mit defektem Y-Chromosom verwendet werden, die zu männlichen Nachkommen mit ebenfalls gestörter Spermatogenese führen können. Alle Töchter des Paares sowie deren Kinder sind voraussichtlich normal fertil.

**Untersuchungsmaterial-Entnahmebedingungen.** EDTA-Blut

**Analytik.** Mikrodeletions-Screening mittels Polymerase-Ketten-Reaktion in Yq (Amplifikation von jeweils 2 ausgewählten Markern in AZFa, AZFb, AZFc sowie von jeweils einem Marker im SRY- und ZFX/ZFY-Gen).

**Indikation.**

- Sterilitätspatienten mit Azoospermie, Kryptozoospermie (Spermienzahl  $< 1 \times 10^6/\text{mL}$ ) oder schwerer Oligoasthenoteratozoospermie
- Überprüfung von Vätern und Brüdern auf das Vorhandensein einer bekannten Deletion.

**Interpretation.** Die Deletionen werden als De-novo-Mutationen angesehen und kommen bei Männern mit normaler Spermatogenese nicht vor.

**Diagnostische Wertigkeit.** Notwendige Ergänzung der Diagnostik bei eingeschränkter oder aufgehobener Fertilität des Mannes vor allem bei einem geplantes IVF- oder ICSI-Verfahren, auch in Kombination mit der TESE.

**Literatur.** Simoni M, Bakker E, Krausz C (2004) EAA/EMQN Best Practice Guidelines for Molecular Diagnosis of Y-Chromosomal Microdeletions. State of the Art 2004. Int J Androl 27:240–249  
 Raicu F, Popa L, Apostol P et al (2003) Screening for Microdeletions in Human Y Chromosome – AZF Candidate Genes and Male Infertility. J Cell Mol Med 7:43–48

---

## Azoreaktion nach Gries-Ilosvay

- ▶ Nitrit im Urin

---

## Azurgranula

- ▶ Granula, azurophile

---

## Azurophile Granula

- ▶ Granula, azurophile