

# A

## Å

- ▶ [Ångstrom](#)

## Aβ

- ▶ [β-Amyloidpeptide](#)

## Aβ42

- ▶ [β-Amyloidpeptide](#)

## AAK

- ▶ [Atemalkohol](#)

## AAk gegen Schilddrüsen-spezifische Peroxidase

- ▶ [Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase](#)

## β-A4-Amyloid-Protein

- ▶ [β-Amyloidpeptide](#)

## A-Antigen

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und 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.

**Beschreibung** Das A-Antigen ist eine Zuckerstruktur von Glykoproteinen (s. ▶ [Glykoproteine](#)) 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 AB0-Gens in ihrem Genom aufweisen. Personen mit Blutgruppe B oder 0, 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 gramnegativen Bakterien (▶ [Gram-Färbung](#)) des Gastrointestinaltrakts vorkommen, Anti-A-Antikörper (Anti-A-Isoagglutinine; s. ▶ [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 Erythro-

zyten. Bei der Untergruppe A<sub>1</sub> wird zusätzlich zum A-Antigen das A<sub>1</sub>-Antigen synthetisiert, das 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*, das 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 0, 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 (s. ▶ [Isoagglutinine](#)) bei der Blutgruppenbestimmung auffällig, da sie nur abgeschwächt mit Anti-A-Isoagglutininen reagieren. Alle A-Untergruppen mit sehr schwacher Antigenausprägung werden unter dem Oberbegriff „aweak“ 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. ▶ [AB0-Blutgruppensystem](#)).

## Literatur

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

## AAS

- ▶ [Atomabsorptionsspektrometrie](#)

## α-AASA

- ▶ [α-Aminoadipinsemialdehyd \(α-AASA\)](#)

## AAT

- ▶ [Aminopyrimidatetest](#)

## AB0-Blutgruppen

- ▶ [AB0-Blutgruppensystem](#)

## AB0-Blutgruppensystem

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** [AB0-Blutgruppen](#)

**Englischer Begriff** AB0 bloodgroup system; AB0 bloodgroup

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

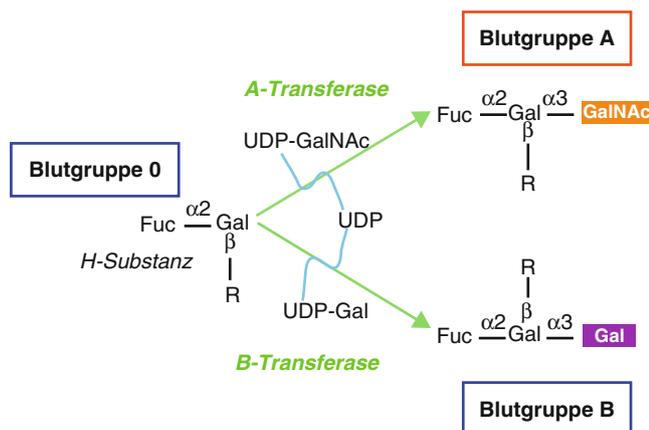
**Beschreibung.** Das AB0-System ist das wichtigste Blutgruppensystem (s. ▶ [Blutgruppensysteme](#)), bei dem die Antigene A, B und H die phänotypischen Blutgruppen A, B, AB und 0 definieren. Die ABH-Antigene sind im Gegensatz zu vielen anderen Blutgruppenantigenen keine primären Genprodukte, sondern als Kohlenhydratstrukturen Produkte der enzymatischen Reaktion von Glykosyltransferasen (▶ [Glykosyltransferasen A und B](#)). Das AB0-System ist eine Folge von Polymorphismen komplexer Kohlenhydratstrukturen von Glykoproteinen (s. ▶ [Glykoproteine](#)) 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 AB0-Systems bilden. Grundlage für die Entstehung dieser Blutgruppenantigene ist die Modifikation des H-Antigens, Fukose-α-1,2-Galaktose-β1-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 (s. folgende Tabelle und Abb. 1).

Eigenschaften der AB0-Blutgruppen und deren Verteilung in Europa:

Blutgruppe	Antigene auf den Erythrozyten	Isoagglutinine im Serum	Mögliche Genotypen	Häufigkeit in Europa (%)
A	A	Anti-B	AA, A0	44
B	B	Anti-A	BB, B0	10
AB	A, B	Keine	AB	5
0	Keine/H-Substanz	Anti-A, Anti-B	00	41

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 AB0-Gens, das auf dem langen Arm des Chromosoms 9 lokalisiert ist, kodiert. Die Kenntnis der molekularen Basis der AB0-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 AB0-System weist die 4 antigenen Merkmale  $A_1$ ,  $A_2$ , B und H auf, wobei das H-Antigen das Antigen von Personen mit Blutgruppe 0 ist. Da sich die  $A_1$ - und  $A_2$ -Antigene primär in der Antigenendliche auf der Erythrozytenoberfläche unterscheiden und weniger Unter-



**AB0-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

schiede in der molekularen Struktur der Antigene vorliegen, bilden Träger der Blutgruppen  $A_1$  und  $A_2$  wechselseitig keine **Isoagglutinine** gegen die andere Blutgruppensubstanz. Daher ist die Unterscheidung der Blutgruppen  $A_1$  und  $A_2$  in der transfusionsmedizinischen Praxis in der Regel irrelevant, sodass häufig nur die Blutgruppen A, B, AB und 0 unterschieden werden. Das AB0-Blutgruppensystem spielt bei notwendigen Transfusionen eine sehr große Rolle, da im AB0-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 Zellyse 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, London  
 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (2003) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin/Heidelberg/New York  
 Müller TH, Hallensleben M, Schunter F, Blasczyk R (2001) Molekulargenetische Blutgruppendiagnostik. Dtsch Arztebl 98:B267–B272

## Abblocken

- **Blockieren**

## ABC-Transporter

K. J. Lackner und 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.

**Beschreibung** Alle ABC-Transporter besitzen eine Nukleotidbindungstasche (NBF) mit sog. Walker-A- und -B-

Motiven. Funktionelle Transporter enthalten 2 NBFs und 2 Transmembrandomänen mit je 6–11 transmembranen  $\alpha$ -Helices.

Die ABC-Transporter-Superfamilie hat derzeit ca. 50 Mitglieder in 7 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, s. dazu folgende Tabelle:

Transporter	Substrat	Genetische Erkrankung
ABCA1	Cholesterin	Tangier-Erkrankung
ABCA3	Phospholipide	Surfactant-Mangel
ABCA4	<i>N</i> -Retinylidene-PE	Stargardt-Maculadystrophie
ABCG5/ ABCG8	Pflanzensterole	Sitosterlölämie
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

Locher KP (2016) Mechanistic diversity in ATP-binding cassette (ABC) transporters. *Nat Struct Mol Biol* 23:487–493

## Abdampfrückstand

T. Arndt

**Synonym(e)** [Eindampfrückstand](#); [Trockenrückstand](#)

**Englischer Begriff** evaporation residue

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

**Beschreibung** In der klinisch-chemischen Analytik ist es gewöhnlich der analythaltige 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) *Römpf Chemie Lexikon*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

## Abell-Kendall-Methode

► [Abell-Kendall-Verfahren](#)

## Abell-Kendall-Verfahren

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** [Abell-Kendall-Methode](#)

**Englischer Begriff** Abell-Kendall procedure

**Definition** Referenzmethode der quantitativen Cholesterinbestimmung.

**Beschreibung** Diese Modifikation der von W.M. Sperry und F.C. Brand beschriebenen Cholesterinbestimmung wird von den US Centers for Disease Control und Prevention als Referenzmethode (► [Referenzmethodenwert](#)) für die Cholesterinbestimmung genutzt. 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 gegenüber der heute verfügbaren auf Gaschromatographie-Massenspektrometrie basierenden Methode mit Isotopenverdünnung auf, der auf einer unzureichenden Spezifität gegenüber anderen Sterolen beruht. Aus diesem Grund gibt es Bemühungen, das Abell-Kendall-Verfahren abzulösen. Zu beachten ist dabei, dass die Entscheidungsgrenzen aus den großen klinischen Studien auf Standardisierung der Cholesterinbestimmung durch das Abell-Kendall-Verfahren beruhen.

## 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

Edwards SH, Kimberly MM, Pyatt SD et al (2011) Proposed serum cholesterol reference measurement procedure by gas chromatography-isotope dilution mass spectrometry. *Clin Chem* 57:614–622

## Abessinischer Tee

► [Kath](#)

## Abfrage

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Auftragsquery](#); [Befundabfrage](#)

**Englischer Begriff** query

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

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

## Abgeleitete Einheit

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** derived unit

**Definition** ► [Maßeinheit](#) für eine abgeleitete Größe (BIPM et al. 2010).

**Beschreibung** Einheiten für abgeleitete Größen lassen sich stets als Produkt aus einem numerischen Faktor (Proportionalitätsfaktor)  $10^n$  (mit ganzzahligem  $n$ ) und dem Produkt aus Potenzen der Basiseinheiten ausdrücken, z. B. ein Kilopascal:  $1 \text{ kPa} = 10^3 \text{ m}^{-1} \text{ kg s}^{-2}$ .

## 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

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** coherent derived unit

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

**Beschreibung** Ist beim numerischen Faktor (Proportionalitätsfaktor)  $10^n$  einer abgeleiteten Einheit  $n = 0$ , sodass der Faktor gleich 1 ist, dann spricht man bei einem Produkt aus Potenzen der Basiseinheiten von einer kohärenten abgeleiteten Einheit, z. B. ein Pascal:  $1 \text{ Pa} = 10^0 \text{ m}^{-1} \text{ kg s}^{-2} = \text{m}^{-1} \text{ kg s}^{-2}$ .

## 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

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** derived quantity

**Definition** ► [Größe](#) in einem Größensystem, die als Funktion der Basisgrößen (s. ► [Basisgröße](#)) dieses Systems definiert ist (BIPM et al. 2010).

**Beschreibung** Als Funktion der 7 Basisgrößen lassen sich weitere Größen darstellen, z. B. die Geschwindigkeit als Quotient von Länge und Zeit.

## 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

## Abhängigkeit

► [Dependenz](#)

---

## ABH-Antigene

► [ABH-Substanz](#)

---

## ABH-Substanz

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** [ABH-Antigene](#)

**Englischer Begriff** ABH substance; ABH antigens

**Definition** Oberbegriff für die Antigene des AB0-Blutgruppensystem (s. ► [AB0-Blutgruppensystem](#)).

**Beschreibung** 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 3 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  
 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (2003) Transfusionsmedizin. Springer, Berlin/Heidelberg/New York  
 Müller TH, Hallensleben M, Schunter F, Blasczyk R (2001) Molekulargenetische Blutgruppendiagnostik. Dtsch Ärztebl 98:B267–B272

---

## AB0-Identitätstest

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Englischer Begriff** ABO identity; bedside test

**Definition** Der AB0-Identitätstest dient vor Transfusion von Erythrozytenkonzentraten der Bestätigung der zuvor bestimmten AB0-Blutgruppenmerkmale des Empfängers direkt am Krankenbett.

**Beschreibung** Der AB0-Identitätstest wird unmittelbar vor der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten vom transfundierenden Arzt oder unter seiner direkten Aufsicht am Empfänger durchgeführt. Der AB0-Identitätstest ist gemäß Transfusionsgesetz vorgeschrieben. Die Durchführung des AB0-Identitätstests erfolgt mit Reagenzien, die für den Einsatz am Krankenbett geeignet sind (z. B. geeignete Testkarten). Der AB0-Identitätstest wird nicht mit dem zur Transfusion bereitgestellten Blutprodukt (Fertigarzneimittel) durchgeführt. Das Ergebnis des AB0-Identitätstests muss schriftlich dokumentiert werden. Bei Unstimmigkeiten ist das Laboratorium bzw. die transfusionsmedizinische Einrichtung umgehend zu benachrichtigen.

Ausnahme: Bei Empfängern von Eigenblutprodukten wird der AB0-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.

### 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

---

## AB0-Kompatibilität-Inkompatibilität

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Englischer Begriff** ABO compatibility; ABO incompatibility

**Definition** Die AB0-Kompatibilität/-Inkompatibilität bezeichnet die Verträglichkeit/Unverträglichkeit innerhalb dieses Blutgruppensystems (s. ► [Blutgruppensysteme](#)).

**Beschreibung** Die AB0-Kompatibilität besitzt in der Transfusionsmedizin eine erhebliche praktische Bedeutung. Der wesentliche Grund besteht darin, dass in dem ► [AB0-Blutgruppensystem](#) die Möglichkeit zur blutgruppenungleichen, aber dennoch kompatiblen Transfusion besteht. Eine blutgruppenungleiche, nicht kompatible Transfusion muss

stets vermieden werden. Dies beruht auf einer Besonderheit des AB0-Blutgruppensystems, die darin liegt, dass natürlicherweise ► **Alloantikörper**, sog. ► **Isoagglutinine**, gegen ► **Alloantigene** solcher Blutgruppen gebildet werden, die auf den Erythrozyten des Individuums fehlen (► **Landsteiner Regel**). Aus diesem Grund ist eine AB0-inkompatible Transfusion von Erythrozyten bereits bei einem ersten Kontakt/der ersten Transfusion lebensgefährlich (hohe Wahrscheinlichkeit einer intravasalen Hämolyse; s. ► **Hämolyse, transfusionsbedingt intra- und extravasal**). Bei anderen, nicht AB0-Blutgruppensystemen kann es erst nach Kontakt zu allogenem Blut, z. B. im Rahmen von Schwangerschaften oder Transfusionen, zu einer Alloimmunisierung (Alloantikörperbildung) kommen. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß einer Alloantikörperbildung ist bei den verschiedenen Blutgruppensystemen unterschiedlich hoch. Eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit einer Alloantikörperbildung (Immunisierung) besteht insbesondere bei dem Kontakt mit dem RhD-Merkmal (► **Rhesus-Faktor**), d. h. bei einer Transfusion von RhD-positiven Erythrozyten in einen RhD-negativen Empfänger. Die starke Immunogenität dieses D-Merkmals findet daher besondere Berücksichtigung in den Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie). Die AB0-Kompatibilität/-Inkompatibilität ist sowohl für die Auswahl von Blutprodukten in der Transfusionsmedizin als auch in der Schwangerschaftsvorsorge bedeutsam.

**Transfusionsmedizin** Die AB0-Kompatibilität ist abhängig vom verwendeten Blutpräparat: Erythrozytenkonzentrat (EK), gefrorenes Frischplasma (GFP), Thrombozytenkonzentrat (TK) und Granulozytenkonzentrat.

Erythrozytenkonzentrat:

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:

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	

Thrombozytenkonzentrat:

- Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten ist in der Regel „major-kompatibel“ (s. Tabelle oben unter „Erythrozytenkonzentrat“) zu übertragen. Bei der „major-kompatiblen“ Transfusion befinden sich im Serum des Patienten keine Isoagglutinine gegen die AB0-Eigenschaften auf den transfundierten Thrombozyten. Das RhD-Merkmal soll wegen der Möglichkeit einer Immunisierung berücksichtigt werden. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 25 kg sollte die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten „minor-kompatibel“ (s. Tabelle oben unter „Erythrozytenkonzentrat“) erfolgen. Bei der „minor-kompatiblen“ Transfusion von Thrombozytenkonzentraten finden sich im Plasma des Thrombozytenkonzentrates keine Isoagglutinine gegen die Erythrozyten des Patienten.

Granulozytenkonzentrat:

- Die Transfusion von Granulozytenkonzentraten muss „major-kompatibel“ (s. Tabelle oben unter „Gefrorenes Frischplasma“) erfolgen. Da Granulozytenpräparate herstellungsbedingt eine erhebliche Beimischung von Erythrozyten aufweisen, müssen zusätzlich die blutgruppenspezifischen Vorsichtsmaßnahmen wie bei einer Erythrozytentransfusion beachtet werden.

**Schwangerschaft** Die AB0-Inkompatibilität kann unter bestimmten Umständen in der Schwangerschaft zu einer AB0-Erythroblastose mit der Folge eines Morbus haemolyticus neonatorum (Mhn; s. ► **Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum**) führen. Ein Mhn bei AB0-Inkompatibilität in der Schwangerschaft tritt vorwiegend bei Müttern mit der Blutgruppe 0 auf, deren Kinder die Blutgruppe A<sub>1</sub> oder B besitzen. 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**

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, Zweite Richtlinienanpassung 2010. Deutscher Ärzteverlag, Köln  
 Gesetz zur Regelung des Transfusionswesens (Transfusionsgesetz) – TFG (1998) Bundesgesetzblatt (Inkrafttreten der letzten Änderung: 26. November 2016)  
 Klein HG, Anstee DJ (2005) Mollison’s, 12. Aufl. Blood transfusion in clinical medicine, 12. Aufl., first edition by Mollison, Blackwell Publishing 2014, London  
 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 4. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Querschnitts-Leitlinien (2015) Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4., akt. u. überarb. Aufl. 2014. Dtsch Ärztebl 112(6):2015

---

## Abkürzungen

► [Akronyme in Klinischer Chemie und Laboratoriumsmedizin](#)

---

## Ablehnbereich

R.-D. Hilger, N. Heussen und 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.

**Beschreibung** 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, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Abnahmezeitpunkt

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Probenentnahme](#)

**Englischer Begriff** sampling time

**Definition** Zeitpunkt der Gewinnung eines Spezimens bzw. einer ► [Probe](#).

**Beschreibung** Der Abnahmezeitpunkt bezeichnet Datum und Uhrzeit der Gewinnung eines Spezimens (s. ► [Spezimen](#)) des Patienten in der ► [Labor-EDV](#). Diese sind nur dem entnehmenden Arzt bekannt und werden von ihm auf dem ► [Laborauftrag](#) vermerkt. Markierungsbogen oder „Online Order Entry“-Formular des Laboratoriums bieten für die Auftragsanforderung entsprechende Ankreuzfelder an. Die angegebenen Daten werden bei der Auftrags erfassung in der Labor-EDV für den Auftrag eingelesen.

---

## AB-Peptid

► [β-Amyloidpeptide](#)

---

## 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 (s. ► [Laborauftrag](#)) zu einer Gebührenordnung oder krankenhausinternen Leistungsverrechnung, Erstellung entsprechender Rechnungen für den Patienten, Sammelrechnungen für einsendende Organisationen 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.

**Beschreibung** **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 entspre-

chenden Abrechnungsmodul des Labor-EDV-Systems ein Regelwerk mit 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 Auf-führung des Aufenthaltszeitraums, Angabe von Datum und Material der einzelnen Aufträge, Auf-führung der Leistungs-ziffern 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.

## Abrechnungskataloge

► [Tarifwerke](#)

## Absättigen

► [Blockieren](#)

## Abschlussbericht

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Schlussbericht](#)

**Englischer Begriff** final report

**Definition** Druck eines vollständigen Berichts aller durchgeführten Laboruntersuchungen eines Patienten zu einem spezifizierten Aufenthalt aus dem ► [Labor-EDV-System](#).

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

## Absinth

T. Arndt

**Synonym(e)** [Grüne Fee](#)

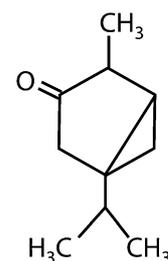
**Englischer Begriff** absinth

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

**Beschreibung** Aufgrund des hohen Ethanolgehalts wird Absinth gewöhnlich verdünnt und mit Zuckerbeimengung (auch flambiert) konsumiert. Bei Verdünnung mit Wasser wechselt die smaragdgrüne 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, bei Dauerkonsum von Absinth zu Sucht, Übererregbarkeit und Halluzinationen (Grüne Fee, s. a. nachfolgende Abb. „Der Absinthtrinker“). 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.

Strukturformel von Thujon:



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



## Literatur

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

## Absolutglied

► [Achsenabschnitt](#)

## 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.

**Beschreibung** Je größer der Absorptionskoeffizient, desto stärker ist die Strahlungsabsorption (Details ► [Lambert-Beer-Gesetz](#)). Früher auch als Extinktionskoeffizient bezeichnet.

## Literatur

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

Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1996) Römpp Chemie Lexikon, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

## Absorptionsmaß, spektrales

► [Lambert-Beer-Gesetz](#)

## Absorptionsspektrometrie/-skopie

► [Spektrometrie/Spektroskopie](#)

## Abstrich

W. G. Guder

**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.

**Beschreibung** 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 nicht heilender Wunden sowie Hautabstriche bei allen Formen der Hautinfektion.

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

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

---

## Abusus

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** Missbrauch

**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.

**Beschreibung** Abusus bzw. eine missbräuchliche Verwendung 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.

---

## Abwasser-Epidemiologie

T. Arndt

**Synonym(e)** BioSCIM; SEWPROF

**Englischer Begriff** waste water epidemiology; sewage profiling (SEWPROF); bio sewage chemical information mining (BioSCIM)

**Definition** Analyse von städtischen Abwässern, um Informationen über den Gesundheitszustand und die Lebensgewohnheiten der Einwohner zu erhalten.

**Beschreibung** Betrachtet man Abwasser städtischer Einrichtungen als hochverdünnten Urin, lassen sich bei Verfügbarkeit geeigneter, hochempfindlicher und ausreichend selektiver Analysenverfahren vielfältige epidemiologische Informationen zu der über das Abwassersystem zusammengefassten Bevölkerung gewinnen. Untersucht werden endogene Biomarker und exogene Stoffe (Xenobiotika) aus Drogen, Konsumgütern, Nahrungsmitteln, Pharmaka und Umwelt.

So wurde z. B. im Rahmen des EU-Projektes SEWPROF in mehreren europäischen Städten der aktuelle Drogenkonsum über Abwasseranalysen untersucht. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse bzgl. der Verbreitung und Häufigkeit altbekannter Suchtstoffe, wie Alkohol, Amphetamine, Haschisch, Kokain und Nikotin, aber auch bzgl. des Aufkommens sog. Neuer Psychoaktiver Substanzen (► **Neue Psychoaktive Substanzen (NPS)**) lassen vielfältige Rückschlüsse zu. Sie betreffen nicht nur die lokale Verbreitung bestimmter Drogen und den durchschnittlichen Konsum einer bestimmten Substanz pro Kopf und Jahr, sondern auch die territoriale Ausbreitung von Drogen aus einem bestimmten Schwerpunktgebiet in bisher unbeeinflusste Siedlungsgebiete. Als Beispiel sei die Penetration kristallinen Methamphetamins (► **Crystal Meth**) aus Tschechien über Süddeutschland, besonders Sachsen und Bayern, nach nördlicher gelegenen Teilen Deutschlands genannt.

Andere Anwendungen betreffen Biomarker für bestimmte Gesundheitszustände. So wurden z. B. erhöhte Konzentrationen von Isoprostanen (► **Isoprostane**) im Abwasser als ein Frühwarnsystem für einen erhöhten oxidativen Stress (► **Stress, oxidativer**) regionaler Bevölkerungen inanguriert.

Voraussetzung für die Anwendung Abwasser-epidemiologischer Untersuchungen sind umfassende Kenntnisse über das Verhalten der Zielanalyte im Abwassersystem, d. h. bzgl. Verteilung im und Adsorption an Komponenten des Abwassersystems sowie Stabilität und Abbau in Abwasser. Ein zu klärendes Problem ist u. a. die Standardisierung der Messungen in einer hochvariablen ► **Matrix** durch eine Bezugsgröße wie z. B. Kreatinin bei Urinalysen.

## Literatur

- Daughton CG (2012) Using biomarkers in sewage to monitor community-wide health: isoprostanes as conceptual prototype. *Sci Total Environ* 424:16–38  
<https://sewprof-itn.eu/>. Zugegriffen am 05.04.2017
- Mardal M, Kinyua J, Ramin P, Miserez B et al (2017) Screening for illicit drugs in pooled human urine and urinated soil samples and studies on the stability of urinary excretion products of cocaine, MDMA, and MDEA in wastewater by hyphenated mass spectrometry techniques. *Drug Test Anal* 9:106–114

---

## Abweichung

- **Messabweichung**

---

## ACA

- **Autoantikörper gegen Cardiolipin**
- **Autoantikörper gegen Zentromere**

## Acarboxyproteine

- ▶ Proteine, induziert durch Vitamin-K-Mangel
- ▶ Prothrombin

## ACAT

- ▶ Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase

## Acceptable Daily Intake (ADI)

- ▶ PTWI-Wert

## Accuracy, diagnostische

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)** Diagnostische Richtigkeit

**Englischer Begriff** accuracy of a diagnostic test

**Definition** Beschreibt die Fähigkeit eines diagnostischen Testverfahrens, zwischen 2 alternativen Gesundheitszuständen zu unterscheiden.

**Beschreibung** Diagnostische Accuracy ist die grundlegende Eigenschaft eines diagnostischen Tests (▶ [Test, diagnostischer](#)). Zweig und Campbell (1993) definieren „diagnostische Accuracy“ als die Fähigkeit, zwischen 2 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

$$\frac{a + d}{a + b + c + d}$$

(Bezeichnungen s. Tabelle 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 A, B

- ▶ ACD-Mischungen

## ACD-Lösung

- ▶ ACD-Mischungen

## ACD-Mischungen

W. G. Guder

**Synonym(e)** ACD A, B; ACD-Lösung

**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 2 Formen (A und B) angewendet wird. Zusammensetzung siehe folgende Tabelle:

	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 %

**Beschreibung** Die im Jahr 1963 von H.S. Bowman beschriebene Mischung aus Citratpuffer und Glukose (Dextrose) zur Stabilisierung von Blut (▶ [Erythrozyten](#)) wird in 2 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 (Natrium, 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
- Högman CF, Akerblom O, Hedlund K, Rosen I, Wiklund L (1983) Red cell suspensions in SAGM medium. *Vox Sang* 45:217–223

## ACE

- [Angiotensin-konvertierendes Enzym](#)

## ACE/ACE-Gen

- [Angiotensin-konvertierendes Enzym](#)

## Acetacetat

- [Acetoacetat](#)

## Acetaldehyd

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Essigsäurealdehyd](#); [Ethanal](#); [Ethylaldehyd](#)

**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 – 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](#), ► [Kollagene](#). Diese Addukte können als Neoantigene zur Autoantikörperinduktion führen, die pathogenetische Relevanz für alkoholbedingte Lebererkrankungen haben (s. Abb. im Eintrag ► [Ethanol](#)).

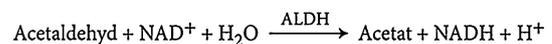
**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, heparinisertes Plasma, Enteiweißung mit eiskalter Perchlorsäure im Verhältnis 1:1, Zentrifugation und Neutralisation des Überstandes mit KOH.

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

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

### 1. Enzymatische Methoden

- Reduktion von Acetaldehyd durch Alkoholdehydrogenase in Anwesenheit von NADH zu Ethanol. Der NADH-Verbrauch ist der Menge an umgesetztem 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.

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

**Referenzbereich – Erwachsene**  $<2 \mu\text{mol/L}$  (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 Alkoholfuhr bleibt die Konzentration sehr niedrig ( $0\text{--}2 \mu\text{mol/L}$ ). Signifikante Konzentrationsanstiege werden beobachtet bei Probanden mit einem Acetaldehyddehydrogenase-2-defizienten Phänotyp (ALDH2), bei dem nach Alkoholfuhr 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  $10\text{--}50 \mu\text{mol/L}$  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)

▶ [Alkoholmissbrauchskenngrößen](#)

## Acetaldehyddehydrogenase

A. M. Gressner und 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  $\text{NAD}^+$  als Koenzym benötigen.

**Beschreibung** Die in zahlreichen Geweben vorkommenden ALDH oxidieren Aldehyde endo- und exogener Herkunft unter Verwendung von  $\text{NAD}^+$  als Koenzym. In der Leber werden 2 Formen (ALDH1, ALDH2) des tetrameren, aus Untereinheiten der Molmassen 54,8 und 54,2 kDa bestehenden Enzyms nach subzellulärer Lokalisation,  $K_m$ -Wert und katalytischen Eigenschaften unterschieden. Die folgende Tabelle zeigt wichtige Charakteristika der Hauptformen der menschlichen Acetaldehyddehydrogenasen (ALDH):

ALDH-Typ	Subzelluläre Lokalisation	$K_m$	Beteiligung am Ethanolabbau
ALDH1	Zytosol	$30 \mu\text{mol/L}$	(+)
ALDH2	Mitochondrien	$<3 \mu\text{mol/L}$	++
ALDH22	Mitochondrien	–	Katalytisch inaktive, mutierte Form, führt zu Flush-Syndrom

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 Proben](#)) diagnostiziert werden.

## Literatur

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

## Acetaminophen

▶ [Paracetamol](#)

## Acetat

A. M. Gressner und 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 (▶ **Acetaldehyddehydrogenase**) 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 Acetatkonzentrationen im Blut feststellbar sind. Die periphere Aufnahme von Acetat in das Gewebe ist konzentrationsabhängig.

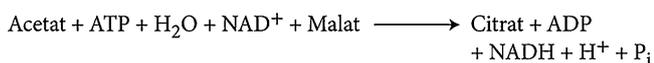
**Funktion – Pathophysiologie** Es besteht eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen der Acetatkonzentration im Blut und der Rate der Ethanol elimination bei chronischen Alkoholikern. Bedingt durch einen beschleunigten Ethanolabbau durch Induktion des mikrosomalen Ethanol-oxidierenden Systems (MEOS; ▶ **Mikrosomales Ethanol-oxidierendes System**) 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 ca. 0,005 mmol/L und einen VK von ca. 2 % auf. Gaschromatographische Methoden sind sehr aufwendig, haben jedoch eine höhere analytische Sensitivität.

**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 Stunden) der Alkoholaufnahme (▶ **Alkoholmissbrauchskenngrößen**) bzw. der metabolischen Toleranz gegenüber Alkohol mit einer Sensitivität von 65 % (▶ **Sensitivität, diagnostische**), Spezifität von 92 % (▶ **Spezifität, diagnostische**) und einem Vorhersagewert (▶ **Vorhersagewert, negativer**; ▶ **Vorhersagewert, positiver**) von 84 % empfohlen.

## Literatur

- Gressner AM, Gressner OA (2006) Alkoholabusus-mittels Ethanol-abhängiger Metabolite erkennen und kontrollieren. *Med Welt* 57:262–270
- Korri UM, Nuutinen H, Salaspuro M (1985) Increased blood acetate: a new laboratory marker of alcoholism and heavy drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 9:468–471

## Acetat bei Alkoholmissbrauch

- ▶ **Alkoholmissbrauchskenngrößen**

## Acetessigsäure

- ▶ **Acetoacetat**

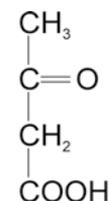
## Acetoacetat

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** **Acetacetat; Acetessigsäure; β-Ketonbuttersäure**

**Englischer Begriff** acetoacetate

**Definition** Keton (C-Atom 3) der Buttersäure.  
Strukturformel:



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

Molmasse: 101,09 g.

---

## Aceton

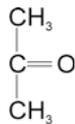
K. J. Lackner und D. Peetz

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

**Englischer Begriff** acetone; 2-propanone; dimethylketone

**Definition** Einfachstes Keton mit 3 Kohlenstoffatomen ( $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$ ).

Strukturformel:



**Beschreibung** Entsteht im Stoffwechsel aus Acetyl-CoA. Gehört mit ▶ [Acetoacetat](#) und  $\beta$ -Hydroxybuttersäure zu den sog. Ketonkörpern (s. ▶ [Ketonkörper](#)), 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, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Acetylameisensäure

- ▶ [Pyruvat](#)

---

## Acetylcarnitin

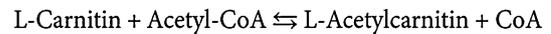
A. C. Sewell

**Englischer Begriff** acetylcarnitine

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

**Beschreibung** Das nach der reversiblen Übertragung von aktivierten Acetylgruppen zwischen Carnitin und CoA mit-

tels 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 Plasmaacetylcarnitine.

In der Frühphase der Ischämie kommt es zur Erhöhung des Acetylcarnitingehalts 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 Acetylcholinrezeptoren](#)

---

## Acetyl-Coenzym A

- ▶ [Pantothensäure](#)

---

## Acetylmorphin

- ▶ [Morphin\(derivate\)](#)

---

## Acetylsalicylsäure

- ▶ Salicylate

---

## ACHE

- ▶ Yt-Blutgruppensystem

---

## ACHRAB

- ▶ Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren

---

## AChR-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren

---

## Achsenabschnitt

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)** Absolutglied; Intercept

**Englischer Begriff** intercept

**Definition** Der Achsenabschnitt beschreibt den Schnittpunkt der Regressionsgeraden (s. ▶ [Regressionsgerade](#)) einer linearen Regression (▶ [Regression, lineare](#)) mit der Y-Achse.

**Beschreibung** Die ▶ [Schätzer](#) für den Achsenabschnitt und den Regressionskoeffizienten (s. ▶ [Regressionskoeffizient](#)) 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, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Acid

T. Arndt

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

---

## Acidified serum lysis test

- ▶ Ham-Test

---

## 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.

**Beschreibung** 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  $p\text{CO}_2$ . 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 mithilfe des Diagramms im Stichwort ▶ [Säure-Basen-Stoffwechsel](#) getroffen werden.

Es können drei Gruppen der metabolischen Acidose unterschieden werden.

1. **Additionsacidosen** durch eine gesteigerte Säureproduktion, die die Eliminationsrate übertrifft:
  - *Ketoacidose*: Diabetes mellitus, Hunger, Thyreotoxikose
  - *Laktatacidose Typ A* durch Hypoxie infolge Schock, Herzversagen, respiratorischer Insuffizienz, schwerer Anämie, Ischämie und extremer muskulärer Aktivität (z. B. Krampfanfälle)

- *Laktatacidose Typ B* durch folgende Ursachen:
    - Stoffwechselstörungen: Glykogenose Typ I, Fruktose-1,6-Biphosphatasemangel, 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 NH<sub>4</sub>Cl und Arginin- oder Lysinhydrochlorid
  - *Weitere Intoxikationen*: Salizylate, Methanol (Formiatacidose), Paraldehyd, Ethylenglykol
2. **Subtraktionsacidosen** durch Verlust bicarbonatreicher Sekrete:
- Verlust von Duodenalsaft durch Drainage, Diarrhö, Pankreasfistel.
3. **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 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Reabsorption
  - *Distale renal-tubuläre Acidose (RTA Typ I)* durch Störung der H<sup>+</sup>-Ausscheidung und der HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>-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 erythematodes, Sjögren-Syndrom, chronisch-aktive Hepatitis, Nierentransplantation
    - *Spezielle Nierenkrankheiten*, z. B. interstitielle Nephritis, obstruktive Uropathie, Markschwammniere
    - *Calciumstoffwechselstörungen*, z. B. Nephrokalzinose, Vitamin-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 Grund-

**Acidose, metabolische, Tab. 1** Befunde bei renal-tubulären Acidosen

	Proximale RTA (Typ II)	Distale RTA (Typ I)	Hyperkaliämische RTA (Typ IV)
Hyperkalziurie, Nephrolithiasis, Nephrokalzinose, 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

leiden bestimmt. Bei längerem Bestehen kann es zu negativer Calcium- und Phosphatbilanz mit Osteoporose kommen.

## Literatur

- Kurtzman NA (2000) Renal tubular acidosis syndromes. *South Med J* 93:1042–1052  
 Swenson ER (2001) Metabolic acidosis. *Respir 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.

**Beschreibung** Allen respiratorischen Acidosen gemeinsam sind die Zunahme von  $p\text{CO}_2$  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:

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

Bei der *chronischen* respiratorischen Acidose tritt im Verlauf mehrerer Tage die renale Bicarbonatbildung als Kompensationsvorgang hinzu (► **Säureausscheidung, renale**).

Laborkonstellation:

- $p\text{CO}_2$  mäßig bis stark erhöht,  $c\text{HCO}_3^-$  stark erhöht (bis ca. 50 mmol/L)
- Basenabweichung deutlich erhöht (bis ca. 15 mmol/L), pH nur mäßig gesenkt ( $\geq 7,25$ )

Die Entscheidung, ob die Störung in normaler Weise kompensiert ist oder nicht, kann mithilfe des Diagramms 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. *Respir Care* 46(4):366–383

## ACLA

- **Autoantikörper gegen Cardiolipin**

## ACLF-Score

- **CLIF-C-ACLF-Score**

## Acquired-B-Antigen

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** B-ähnliches Antigen; Erworbenes B-Antigen

**Englischer Begriff** acquired B antigen

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

**Beschreibung** 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 gramnegativen 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  $\alpha$ -Galaktosamin, das eine hohe strukturelle Ähnlichkeit mit dem terminalen Galaktoserest bei der Blutgruppe B aufweist. Aufgrund dieser strukturellen Ähnlichkeit des  $\alpha$ -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**

---

## Acrp30 (adipocyte complement-related protein of 30 kDa)

- **Adiponectin**

---

## ACT

- **$\alpha_1$ -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  $\mu$ g ACTH 1–24 (Synacthen) i.v. als Bolus (Kinder 250  $\mu$ g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche); Variante: Low-Dose-ACTH-Test mit 1  $\mu$ g ACTH
- Blutabnahme nach 60 Minuten zur Bestimmung von Kortisol bzw. 17-Hydroxyprogesteron; beim Low-Dose-ACTH-Test erfolgt die 2. Blutentnahme bereits nach 30 Minuten

**Funktion – Pathophysiologie** Bei einer primären Nebennierenrinden-(NNR-)Insuffizienz werden die restlichen noch

funktionstüchtigen 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** ▶ Adrenokortikotropes Hormon, ▶ 17-Hydroxyprogesteron.

**Präanalytik** Vermeidung von Stresssituationen, keine Östrogen- bzw. Glukokortikoidapplikation.

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

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

### Indikation

- Verdacht auf Nebennierenrindeninsuffizienz
- Differenzialdiagnostik des adrenogenitalen Syndroms (AGS):
  - Homozygotes, klassisches AGS
  - Heterozygote Form des AGS
  - Nichtklassische Form des adrenogenitalen Syndroms („late onset AGS“)

Eine partielle Insuffizienz der kortikotropen Hypophysenachse im Rahmen einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz kann nach hochdosierter ACTH-Gabe (250 µg) durch einen Kortisolanstieg maskiert werden. Aus diesem Grund wird hier ein deutlich empfindlicherer Low-Dose-ACTH-Test mit 1 µg empfohlen, z. B. bei einem Hypophysentumor präoperativ.

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

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

### Interpretation

1. Verdacht auf Nebennierenrindeninsuffizienz:
  - Kortisolanstieg auf >550 nmol/L 60 Minuten 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

- Mönig H, Harbeck B, Domm C et al (2014) Dynamische Funktionstests in der Endokrinologie und Diabetologie. In: Lehnert H (Hrsg) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Thieme-Verlag, Stuttgart, S 642–690
- Oelkers W (1996) Dose–response Aspects in the Clinical Assessment of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis, and the Low-Dose Adrenocorticotropin Test. Eur J Endocrinol 135:27–33
- Petersenn S, Quabbe H, Schöfl C (2010) Sinnvolle Hypophysenstimulationstests. Dtsch Arztebl Int 107(25):437–443
- Schäffler A (Hrsg) (2015) Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Indikation, Testvorbereitung, Testdurchführung, Interpretation. Springer-Verlag GmbH, 3. Aufl. S 275

---

## Actin-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen glatte Muskulatur

---

## 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 und A. Schulze

**Synonym(e)** Acylcarnitin-Trockenblut-Elektrospray-Ionisations-Tandem-Massenspektrometrie

**Englischer Begriff** acylcarnitine profiling from dried blood spot specimen

**Definition** Simultane quantitative Bestimmung zahlreicher Acylcarnitine mittels Elektrospray-Ionisations-Tandem-[Massenspektrometrie](#) (ESI-MS/MS) aus Trockenblut. Acylcarnitine sind Carnitinester der aus dem Fettsäurestoffwechsel, dem Stoffwechsel organischer Säuren oder verzweigtkettiger Aminosäuren stammenden Acyl-CoA-Verbindungen. Die Methode dient der Früherkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten im Neugeborenen-Screening und der selektiven Stoffwechseldiagnostik und Therapieverlaufskontrolle ([▶ Acetylcarnitin](#)).

**Physikalisch-chemisches Prinzip** Aus der Trockenblutprobe werden die Analyte mit Methanol extrahiert, zu Butylestern derivatisiert und in Gasform mittels Elektrospray ionisiert. Die Ionen gelangen über elektrische Linsensysteme in das Tandemmassenspektrometer. Die Quantifizierung erfolgt zuverlässig 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 Tochterionenexperimente kön-

nen die einzelnen Analyte identifiziert werden (s. a. Abbildung im Stichwort [▶ Aminosäuren-Bestimmung mit ESI-MS/MS 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, Mikrotiterfilterplatten, Mikrotiterplatten, Umlufttrockenschrank, Abblasstationen, Pipetten, Computer.

**Spezifität** Diagnostische Spezifität ([▶ Spezifität, diagnostische](#)) im Screening ca. 99 %.

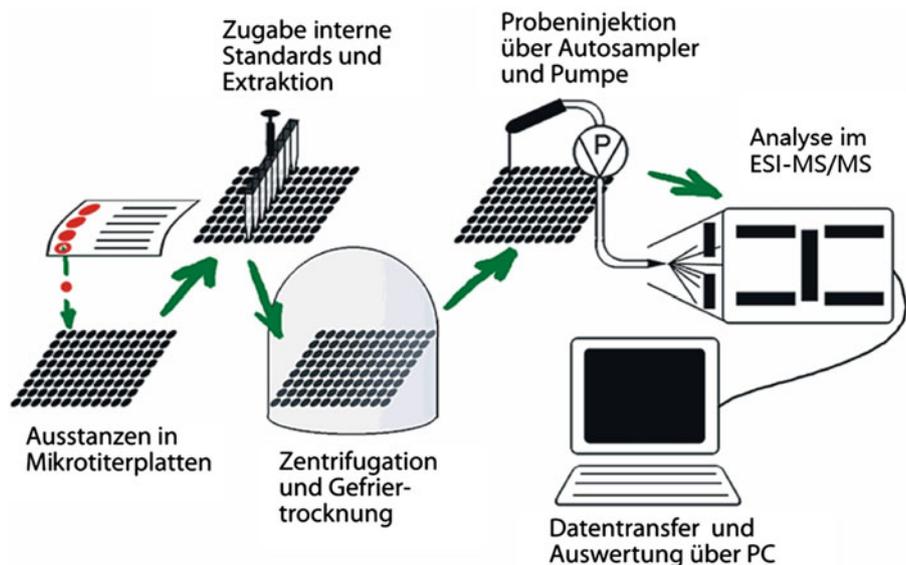
Analytische Spezifität: unterschiedlich für die einzelnen Acylcarnitin-Spezies.

**Sensitivität** Diagnostische Sensitivität ([▶ Sensitivität, diagnostische](#)) im Screening für die meisten Zielkrankheiten >99 %.

Analytische Sensitivität: 0,05–2  $\mu\text{mol/L}$ .

### Acylcarnitinprofil mit ESI-MS/MS aus Trockenblut,

**Abb. 1** Schematische Darstellung des physikalisch-chemischen Funktionsprinzips



**Fehlermöglichkeit** Freies Carnitin wird durch Butylierung und Erhitzen der Probe falsch zu hoch bestimmt.

Carnitinmangel führt zu falsch niedrigen Werten der Acylcarnitine. Während die Mehrzahl der Acylcarnitine in ähnlicher Konzentration in Trockenblut und Serum/Plasma auftreten, sind einige, insbesondere langkettige Acylcarnitine (z. B. C16 und C18), in nahezu zehnfach höherer Konzentration im Trockenblut zu finden. Die Verwendung von Verhältnissen (Ratios) einzelner Acylcarnitine, die zur Erhöhung der diagnostischen Sensitivität und Spezifität im Neugeborenscreening eingeführt worden sind, kann deshalb nicht einfach auf Acylcarnitinanalytik in Serum oder Plasma übertragen werden.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Praktikabilität: sehr gut.

Automatisierung: insbesondere bezüglich der Interpretation der Ergebnisse nur bedingt möglich.

Kosten: ca. 0,60–3,50 Euro/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 Stoffwechselkrankheiten im Neugeborenscreening dar. Die Bestimmung ist außerdem von Wert für die selektive Stoffwechseldiagnostik und zur Therapieverlaufskontrolle von Stoffwechselkrankheiten.

## 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

## Acylcarnitin-Trockenblut-Elektrospray-Ionisations-Tandem-Massenspektrometrie

- [Acylcarnitinprofil mit ESI-MS/MS aus Trockenblut](#)

## Acyl-CoA-Cholesterin-Acyltransferase

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** [ACAT](#)

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

**Definition** Intrazelluläres Enzym der Cholesterinveresterung.

**Beschreibung** 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 für verschiedene Erkrankungen, z. B. Atherosklerose, Alzheimer und Krebs.

## Literatur

Rogers MA, Liu J, Song B-L et al (2015) Acal-CoA:cholesterol acyltransferases (ACATs/SOATs): enzymes with multiple sterols as substrates and as activators. *J Steroid Biochem Mol Biol* 151:102–107

## Acyl-CoA-Synthetase

- [Fettsäuren](#)

## AD

- [Autosomal-dominante Vererbung](#)

## ADA

- [Adenosin-Desaminase](#)

## ADAM

- [Disintegrin-Metalloproteinasen](#)

---

## ADAMTS

- ▶ Aggrecanase
- ▶ Disintegrin-Metalloproteinasen

---

## ADAMTS-4

- ▶ Aggrecanase

---

## 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.

**Beschreibung** 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 (▶ [Leukozyt](#)) durch Zählung quantifiziert. Durch Definition der Zählkammervolumina und des Sammelvolumens wird die Ausscheidungsrate pro Stunde berechnet (Addis-Count). Addis fand eine normale Ausscheidungsrate von 0–35.500 Erythrozyten pro Stunde und 2700–152.917 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 (▶ [Hamsediment](#); ▶ [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

M. Bidlingmaier

**Lebensdaten** Geboren im April 1793 in Long Benton, Newcastle-upon-Tyne; gestorben am 29. Juni 1860 in Brighton, East Sussex. Englischer Arzt. Medizinstudium 1812–1815, seit 1817 am Guy's Hospital in London. 1838 Wahl zum Fellow des Royal College of Physicians, seit 1840 Professor. Ärztliche und wissenschaftliche Tätigkeit bis 1860. Addison litt unter Depressionen. Tod durch Suizid.

**Verdienste** Zu Lebzeiten geschätzter Arzt und einflussreicher akademischer Lehrer. Aus heutiger Sicht war sein wichtigster Beitrag die Erstbeschreibung der später nach ihm benannten primären Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison). Addison arbeitete insgesamt 11 Fälle dieser damals in ca. 90 % der Fälle durch eine Tuberkulose verursachten Erkrankung auf. Weniger bekannt ist, dass Addison bereits 1843 die heute als perniziöse Anämie bekannte Erkrankung als besondere Form der Anämie beschrieben hatte.

### Literatur

Addison T (1849) Chronic suprarenal insufficiency, usually due to tuberculosis of suprarenal capsule. Lond Med Gazette 43:517–518  
 Pearce JMS (2004) Thomas Addison (1793–1860). J R Soc Med 97(6):297–300

---

## Additiv

T. Arndt

**Synonym(e)** [Zusatzstoff](#); [Hilfsstoff](#)

**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.

**Beschreibung** Beispiele für Additive in der Klinischen Chemie sind Antikoagulanzen (z. B. EDTA, Citrat, Heparin; ▶ [Antikoagulanzen in vitro](#)), Probenstabilisatoren (z. B. EGTA, Glutathion, HCl<sub>dil</sub>, NaF) und Reagenzienstabilisatoren (z. B. NaN<sub>3</sub>).

## Literatur

Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1989) Römpp 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 Purinmetabolismus, das die Wiederverwertung von Purinbasen aus dem Abbau von DNA und RNA ermöglicht („salvage pathway“).

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

**Beschreibung** 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 (► [T-Lymphozyt](#)) auch B-Lymphozyten (► [B-Lymphozyt](#)) und NK-Zellen (► [Natural-Killer-Lymphozyt](#)). Ohne eine geeignete Therapie (z. B. intramuskuläre ADA-Injektionen, Knochenmarkstransplantation oder Gentherapie) 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 Synthesehemmung 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

Carlucci F, Tabucchi A, Aiuti A et al (2003) Capillary electrophoresis in diagnosis and monitoring of adenosine deaminase deficiency. Clin Chem 49:1830–1838

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 (Hrsg) The molecular and metabolic basis of inherited disease. McGraw-Hill, New York, S 1725–1768

## Adenosindiphosphat-Rezeptoren der Thrombozyten

T. Stief

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

**Englischer Begriff** platelet ADP receptors

**Definition** Rezeptoren für extrazelluläre Nukleotide gehören zur P2-Familie, die aus zwei Rezeptortypen besteht: P2X („ligand-gated-cation channels“, Kationenkanäle) und P2Y (G-Protein-gekoppelt). ▶ **Thrombozyten** exprimieren den P2X1-Kationenkanal, der durch ATP (Adenosintriphosphat) reguliert wird, und die P2Y1- und P2Y12-Rezeptoren, die durch ADP aktiviert werden.

**Beschreibung** ADP in geringen Mengen ist nur ein schwacher Induktor der Thrombozytenaggregation (▶ **Thrombozytenaggregation und -aktivierung**). Da ADP in großen Mengen aus den Dense Granula der Thrombozyten nach Stimulation freigesetzt wird, amplifiziert ADP als sekundärer Agonist die Reaktion der Thrombozyten auf andere Agonisten der Thrombozytenaggregation. ADP stabilisiert somit Thrombozytenaggregate. ADP bindet an P2Y1, das über das G-Protein  $\alpha_q$  intrazelluläre Calcium-Ionen mobilisiert. Dies verändert die Thrombozyten-Morphologie („shape change“) und bewirkt eine schwache reversible Aggregation. Die Blockierung dieses Rezeptors führt zum kompletten Verlust der Aggregabilität der Thrombozyten und zum Ausbleiben des „shape change“. Der P2Y12-Rezeptor vermittelt über G-Protein  $G_{\alpha i2}$  die Hemmung der Adenylatcyclase (AC; d. h. Hemmung der Produktion an zyklischem Adenosinmonophosphat [cAMP]). 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).

Die Funktionalität beider Rezeptoren ist notwendig für eine normale ADP-vermittelte Stimulation der Thrombozyten. Aktivierung von P2Y12 führt auch zu einer Exposition von Phosphatidylserin („flip-flop“ der Membranphospholi-

pide [PL], d. h. Innen-PL werden zu Außen-PL) an die Thrombozytenoberfläche, wodurch eine prokoagulatorische Matrix entsteht.

## Literatur

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

## 5'-Adenosylcobalamin

▶ **Vitamin B<sub>12</sub>**

## Adenoviren

W. Stöcker und 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-I-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 (s. ► [Elektronenmikroskop](#)), direkte Immunfluoreszenz und ► [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#). Des Weiteren werden Antigenschnelltests zum immunologischen Nachweis von Adenoviren im Stuhl eingesetzt.

Serologie: Nachweis spezifischer Antikörper im Serum durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)), ► [Enzymimmunoassay](#), Komplementbindungsreaktion und ► [Neutralisationstest](#).

**Untersuchungsmaterial – 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 Stunden durchzuführen, Kulturen innerhalb von 6 Stunden anzulegen. Bei längerer Transportzeit ist das Material einzufrieren.

**Serologie:** Serum oder Plasma für den Nachweis der Antikörper sind bei +4 °C bis zu 2 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. Antigenschnelltests 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 (s. ► [Kreuzreaktivität](#)) zwischen den verschiedenen Adenovirus-Serotypen.

## Literatur

- Handermann M (2009) Adenoviren. In: Darai G, Handermann M, Sonntag HG, Tidona CA, Zöller L (Hrsg) Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen, 3. Aufl. Springer, 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
- Langley JM (2005) Adenoviruses. *Pediatr Rev* 26(7):244–249

## Adermin

- [Vitamin B<sub>6</sub>](#)

## ADH

- [Alkoholdehydrogenasen](#)
- [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 (Komplementrezeptor 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 5 extrazellulären Cadherin-Domänen und einer konservierten zytoplasmatischen Region, die im Aktinzytoskelett verankert ist.

Immunglobuline 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 systemischen Lupus erythematodes. 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 Metastasis Rev* 18:345–357

## ADI

► [PTWI-Wert](#)

## Adipat

► [Adipinsäure](#)

## Adipinsäure

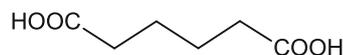
G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

**Synonym(e)** [Adipat](#); [1,6-Hexandicarbonsäure](#)

**Englischer Begriff** Adipic acid

**Definition** Die mittelkettige Dicarbonsäure entsteht als pathologischer Metabolit bei einer Reihe von Fettsäureoxidationsstörungen.

**Struktur**  $C_6H_{10}O_4$ ; 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 weiter verkürzt und im weiteren Verlauf zu Acetyl-CoA (geradzahlige Fettsäuren) bzw. zu Propionyl-CoA (ungeradzahlige Fettsäuren) abgebaut, die 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 – 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.

**Präanalytik**

- 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** Normalbereich – Urin (altersabhängig):

- 0–4 Monate: 2–27 mmol/mol Kreatinin
- Bis 2 Jahre: 0–25 mmol/mol Kreatinin
- Bis 10 Jahre: 2–10 mmol/mol Kreatinin
- >10 Jahre: 1–7 mmol/mol Kreatinin

Pathologischer Bereich:

- 35–5200 mmol/mol Kreatinin (MCAD)
- 0–2000 mmol/mol Kreatinin (VLCAD)
- 35–1600 mmol/mol Kreatinin (Glutaracidurie Typ II)
- 15–320 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 MCAD-Mangel. Bei Ketosen und Ernährung mit Formulanahrung auf der Basis von mittelkettigen Triglyzeriden (Alfaré) tritt vermehrt Adipinsäure auch bei Normalpersonen auf.

**Diagnostische Wertigkeit** Stark erhöhte Adipinsäureausscheidungen im Urin werden bei einem MCAD-Mangel, beim VLCAD-Mangel und bei einem multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt (Glutaracidurie Typ II) beobachtet. Des Weiteren tritt Adipinsäure bei Normalpatienten auf, wenn

diese mit Formulanahrung auf der Basis von mittelkettigen Triglyzeriden (Alfaré) ernährt wurden oder eine schwere Ketose haben.

**Literatur**

Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg

**Adipokine**

A. M. Gressner und 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.

**Beschreibung** Das Fettgewebe spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation des Gesamtkörperenergiehaushaltes und in der Glukosehomöostase durch seine systemischen und organbezogenen Funktionen. Es ist nicht nur der größte Energiespeicher in Form von Lipiden und deren Mobilisation und Verteilung im Körper, sondern auch ein wichtiges endokrines Organ und Bildungsort zahlreicher bioaktiver Moleküle wie Adipokine. Braunes und gelbes Fettgewebe sind die wichtigste Lieferanten der Körperwärme (Thermogenese) und somit für die Aufrechterhaltung der Euthermie entscheidend. Die Obesitas (Adipositas) ist Ausdruck einer Imbalanz von Energiezufuhr in Form von Lipiden und energieverbrauchender Prozesse. Sie ist verbunden mit der Pathogenese von Insulinresistenz, Diabetes mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen, Depression und Karzinogenese.

Zu den Adipokinen gehören die ► **Zytokine** und Hormone:

- ► **Tumornekrosefaktor- $\alpha$**  (TNF- $\alpha$ )
- ► **Interleukin-6** (IL-6)
- ► **Leptin**
- ► **Adiponectin**
- ► **Resistin**
- ► **Visfatin**
- **Apelin**
- **Chemerin**

IL-6, TNF- $\alpha$  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

- Divella R, DeLuca R, Abbate I et al (2016) Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer* 7(15):2346–2359
- Luo L, Liu M (2016) Adipose tissue in control of metabolism. *J Endocrinol* 231(3):R77–R99
- 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

**Synonym(e)** [Acrp30 \(adipocyte complement-related protein of 30 kDa\)](#); [AdipoQ \(Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing\)](#); [apM1 \(AdiPose Most abundant Gene transcript 1\)](#); [GBP-28 \(gelatin-binding protein of 28 kDa\)](#)

**Englischer Begriff** adiponectin

**Definition** Adiponectin stellt ein Gewebshormon dar und beeinflusst den Lipid- und Glukosestoffwechsel. Pathologische Adiponectinkonzentrationen korrelieren mit der Adipositas, der koronaren Herzkrankheit, Typ-II-Diabetes und dem metabolischen Syndrom.

**Beschreibung** Adiponectin, ein Vertreter der ► [Adipokine](#), wird als Gewebshormon in den Fettzellen, den Adipozyten, produziert. Es besteht aus 24 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 28 kDa und wird vom Gen *APMI* 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 ► [Insulin](#)-Konzentration. Möglicherweise stellt Adiponectin zukünftig einen Marker zur Einschätzung des Diabetesrisikos dar (EPIC-Studie, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition).

Die zwei Fettdepots – das subkutane und das viszerale Fett – zeigen Unterschiede in ihrer Fähigkeit, Adipokine zu sezernieren. Bei der Akkumulation von viszeralem Fett, das ein anderes Muster an Adiponektinen synthetisiert, wurden erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsraten beobachtet.

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 Herzinfarkttrisiko bei Männern assoziiert (EPIC-Studie).

Die Adiponectin-Sekretion steht in inverser Beziehung zum ► [Body-Mass-Index](#).

**Analytik** ► [Enzymimmunoassay](#) oder ► [Radioimmunoassay](#).

## Literatur

- Gelsing C, Tschoner A, Kaser S et al (2010) Adipokine update – neue Moleküle, neue Funktionen. *Wien Med Wochenschr* 160:377–390
- 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

## AdipoQ (Adiponectin, C1Q And Collagen Domain Containing)

► [Adiponectin](#)

## Adipozytokine

► [Adipokine](#)

---

## Adiuretin

- ▶ Antidiuretisches Hormon

---

## ADM

- ▶ Adrenomedullin

---

## ADMA

- ▶ Asymmetrisches Dimethylarginin

---

## Administrator

O. Colhoun

**Englischer Begriff** administrator

**Definition** Verwalter eines Computersystems, etwa eines Laborinformations-Systems.

**Beschreibung** 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. Für definierte Aufgaben können an bestimmte Benutzer gestufte Administratorrechte vergeben werden, z. B. Erfassung und Pflege von Qualitätskontrolldaten.

---

## ADP-Rezeptoren der Blutplättchen

- ▶ Adenosindiphosphat-Rezeptoren der Thrombozyten

---

## ADP-Ribosyltransferase 4

- ▶ Dombrock-(DO-)Blutgruppensystem

---

## Adrenalin

- ▶ Katecholamine

---

## Adrenalin/Noradrenalin-Quotient

- ▶ Katecholamine

---

## Adrenogenitales Syndrom

- ▶ CYP450 21A2-Mutation

---

## 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** Ca. 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  $\beta$ -Lipoprotein gebildet.

Die Inaktivierung erfolgt durch Proteasen im Zielgewebe.

**Halbwertszeit** 3–7 Minuten.

**Funktion – 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 Hypophysenvorderlappeninsuffizienz 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 Stunden
- 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** ► **Immunoassay**: Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA, ► **Chemolumineszenz**, ► **Radioimmunoassay**, ► **Immunradiometrischer Assay** IRMA).

Beim CLIA und IRMA wird das intakte ACTH erfasst, wobei zwei monoklonale Antikörper verwendet werden, einer gegen das aminoternale 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

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

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

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
- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Ektope ACTH-Sekretion

#### Interpretation

1. Erniedrigtes ACTH:
  - Beim primären Cushing-Syndrom
  - Bei sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz
  - 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

- Besemer B, Honegger J, Bornemann A, Adam P et al (2015) Diagnose und Differenzialdiagnose des Cushing-Syndroms. Dtsch Med Wochenschr 140:1294–1295
- Pulzer A, Burger-Stritt S, Hahner S (2016) Morbus Addison. Primäre Nebenniereninsuffizienz. Internist 57:457
- Talbot JA, Kane JW, White A (2003) Analytical and clinical aspects of adrenocorticotropin determinations. Ann Clin Biochem 40:453–471

## Adrenomedullin

W. Hubl

**Synonym(e)** ADM

**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 ca. 6 kDa) und zeigt Ähnlichkeiten zum ► [Calcitonin gene-related peptide \(CGRP\)](#). Adrenomedullin wird aus Präproadrenomedullin (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** Ca. 22 Minuten.

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

Adrenomedullin beeinflusst folgende Systeme:

- Hormonsekretion: negativer Feedbackmechanismus bei Kreislaufbelastung: Hemmung des Renin-Angiotensin-Al-dosteron-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** ► [Immunoassay](#).

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

**Interpretation** Erhöhte Werte bei folgenden Erkrankungen:

- Sepsis
- Herz-Kreislauf-Krankheiten, prognostischer Marker des kardiogenen Schocks
- Essenzielle Hypertonie
- Akuter Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz
- Präeklampsie
- Respiratorische Erkrankungen
- Endokrine Erkrankungen
- Primärer Hyperaldosteronismus
- IgA-Nephropathie
- Glomerulonephritis
- Leberzirrhose
- ACTH-produzierendes Adenom
- Wegener-Granulomatose

## Literatur

- Cuttitta F, Martinez A (1997) Adrenomedullin. IOS Press, Amsterdam
- Hinson JP, Kapas S, Smith DM (2000) Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. Endocr Rev 21:138–167
- Lasarte MR, Tolppanen H, Lassus J et al (2016) Bioactive adrenomedullin: a novel prognostic marker in cardiogenic shock. J Am Coll Cardiol 67:1424–1424
- Marta Serrano-Ponz M, Rodrigo-Gasqué C, Siles E et al (2016) Temporal profiles of blood pressure, circulating nitric oxide, and adrenomedullin as predictors of clinical outcome in acute ischemic stroke patients. Mol Med Rep 13:3724–3734

## β1-Adrenorezeptor-Autoantikörper

► [Autoantikörper gegen β1-Adrenorezeptor](#)

---

## ADSF (adipocyte-specific secretory factor)

- ▶ [Resistin](#)

---

## 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.

**Beschreibung** 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 Luftfiltration (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, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** [Allogene Adsorption](#); [Differenzialadsorption](#)

**Englischer Begriff** allogeneic adsorption

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

**Beschreibung** Die allogene Adsorption erythrozytärer Antikörper ist eine Technik in der immunhämatologischen Diagnostik, die bei dem Vorliegen von freien Autoantikörpern (s. ▶ [Autoantikörper](#)) 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 Alloantikörpergemisch 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 unbekanntem 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)-Antigen.

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

## Literatur

American Association of Blood Banks (1999) Technical manual, 13. Aufl. S. Karger, Basel

## Adsorptionschromatographie

T. Arndt

**Englischer Begriff** adsorption chromatography

**Definition** ▶ [Chromatographievariante](#).

**Beschreibung** 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 und D. Peetz

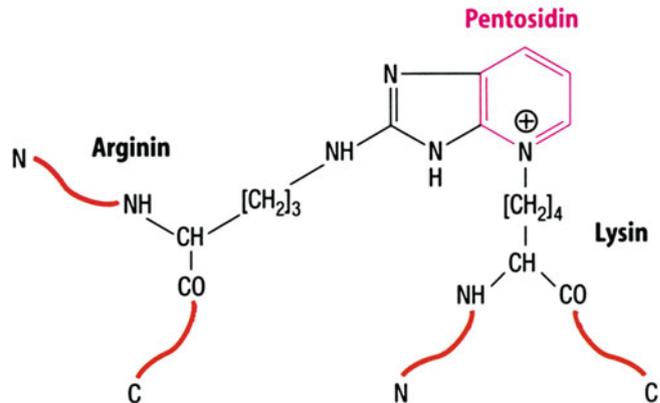
**Synonym(e)** AGE-Proteine; AGE

**Englischer Begriff** Advanced glycosylation (glycation) end products

**Definition** Endprodukte der nicht enzymatischen Reaktion von reduzierenden Zuckern mit Aminogruppen von Peptiden, Lipiden oder Nucleinsäuren.

**Beschreibung** Bei der Bildung von „advanced glycosylation endproducts“ (AGEs) durch Maillard-Reaktionen erfah-

ren 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 und Petrides 1997):



Bereits im Jahr 1912 von L.C. Maillard (1878–1936) beobachtete Reaktion von Aminosäuren mit Zuckern. Über eine Serie von Zwischenprodukten (Schiff'sche 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>c</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  
 Löffler G, Petrides PE (1997) *Biochemie und Pathobiochemie*, 5. Aufl. Springer, Heidelberg/Berlin/New York  
 Singh R, Barden A, Mori T et al (2001) Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 44:129–146

---

## A/D-Wandler

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Analog-Digital-Wandler](#)

**Englischer Begriff** analog-to-digital converter (ADC)

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

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

---

## AE1

► [Diego-\(DI\)-Blutgruppensystem](#)

---

## AES

► [Atomemissionsspektrometrie](#)

---

## Afamin

H. Jomaa

**Englischer Begriff** afamin

**Definition** Das Glykoprotein Afamin gehört zur Albumin-Familie, neben Albumin, Alpha-Fetoprotein und Vitamin-D-Bindungsprotein. Afamin hat ein Molekulargewicht von 87 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Afamin wird in der Leber synthetisiert und an das Blut abgegeben. Im Gegensatz zu Albumin ist es stark glykosyliert. Nachgewiesen wurde Afamin in Plasma, in Follikelflüssigkeit und in Zerebrospinalflüssigkeit.

**Funktion – Pathophysiologie** Die Funktion des Afamin ist unbekannt. Untersuchungen zur Vitamin-E-Bindungs-kapazität lassen eine Rolle beim Vitamin-E-Transport annehmen. Veränderungen der Afamin-Plasmakonzentrationen wurden

u. a. in Patienten mit metabolischem Syndrom, Präeklampsie und Ovarialkarzinom nachgewiesen.

**Untersuchungsmaterial** Plasma.

**Präanalytik** Stabil bei Raumtemperatur für 24 Stunden, bei 4 °C für 48 Stunden, bei –20 °C und –80 °C für >1 Jahr.

**Analytik** ELISA.

**Referenzbereich – Erwachsene** 45–99 mg/L.

**Referenzbereich – Kinder** Nicht verfügbar.

**Indikation** Gegenstand aktueller Untersuchungen.

**Diagnostische Wertigkeit** Gegenstand aktueller Untersuchungen.

---

## Literatur

Dieplinger H, Dieplinger B (2015) Afamin – a pleiotropic glycoprotein involved in various disease states. Clin Chim Acta 446:105–110

---

## Affinität

T. Arndt

**Synonym(e)** [Chemische Triebkraft](#)

**Englischer Begriff** affinity

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

**Beschreibung** 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 Platzmangel und Überlappung der Bindungsstellen (► **Epitop**) kann es zu sterischen Behinderungen kommen, die die Affinität der Bindungspartner zueinander (scheinbar) vermindern können. Man definiert deshalb auch eine scheinbare Affinität bzw. ► **Avidität**.

## Literatur

Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1996) Römpp Chemie Lexikon, 10. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

---

## Affinitätschromatographie

T. Arndt

**Englischer Begriff** affinity chromatography

**Definition** Variante der ► **Adsorptionschromatographie**, die wiederum eine Form der ► **Chromatographie** ist.

**Beschreibung** 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. 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, die spezifische Makromoleküle enthält, die mit bestimmten Proteinen aus der Probe in Wechselwirkung treten. Dabei entstehen unlösliche Komplexe, die als spezifische Präzipitatbanden angefärbt werden können.

**Beschreibung** Alle in Immunelektrophoresen (s. ► **Immunelektrophorese**) verwendeten Techniken können prinzipiell auch in der Affinitätselektrophorese angewendet werden. Dabei werden die Antikörper durch Liganden verschiedener Art ersetzt: z. B. Enzymsubstrate, Enzyminhibitoren, Nukleinsäuren, Kohlenhydrate, 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 (s. ► **Glykoproteine**) und Lektinen (s. ► **Lektine**); z. B. die organspezifische Differenzierung zwischen alkalischer Phosphatase aus Leber und Knochen in Humanserum. Knochenisoenzyme bleiben an dem im Gel befindlichem Weizenkeimagglutinin gebunden und bilden charakteristische Präzipitatbanden, Leberisoenzyme wandern ungehindert als normale Bande weiter.

## Literatur

Takeo K (1987) Affinity electrophoresis. In: Chrambach A, Dunn MJ, Radola BJ (Hrsg) Advances in electrophoresis, Bd 1. VCH, Weinheim

---

## Afipia felis

► **Bartonella**

---

## AFP

►  **$\alpha_1$ -Fetoprotein**

---

## AFS

► **Atomfluoreszenzspektrometrie**  
 ► **Fluoreszenzspektrometrie/-spektroskopie**

---

## Ag

- ▶ Silber

---

## AG/AK-Reaktion

- ▶ Äquivalenzbereich

---

## Agar

T. Arndt

**Synonym(e)** [Agar-Agar](#)

**Englischer Begriff** agar (–agar)

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

**Beschreibung** 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, nicht gelierende 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

---

## Agar-Agar

- ▶ [Agar](#)

---

## Agaropektin

- ▶ [Agar](#)

---

## Agarose

- ▶ [Agar](#)

---

## Agarose-Elektrophorese

- ▶ [Agarosegelelektrophorese](#)

---

## Agarosegelelektrophorese

R. Westermeier

**Synonym(e)** [Agarose-Elektrophorese](#)

**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 Meeresalgen gewonnen, wobei geladene Agaropektinanteile 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 – Elektrophoresepuffer 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 (s. ▶ [isoelektrischer Punkt](#)) höher sind als der pH-Wert des

Puffers, wandern in Richtung Kathode. Zur Beobachtung der ▶ **Elektrophorese** werden geladene Farbmarker zur Probe hinzugemischt: Bromphenolblau für Proteine, Xylenocyanol für Nucleinsäuren.

Agarosegele üben auf Proteine fast keine, auf Nucleinsäurefragmente aber hohe Siebwirkung aus. Bei der elektrophoretischen Wanderung von Proteinen ist die Mobilität daher abhängig vom Ladungszustand, bei der Trennung von Nucleinsäuren 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 mithilfe eines „Kammes“. Nucleinsäuren werden über Probenschlitze aufgetragen.

Die Trennzeiten für Proteine sind aufgrund der nichtrestriktiven Wanderung relativ kurz, meist weniger als eine Stunde. Bei Nucleinsäuren hingegen ergeben sich häufig Trennzeiten von mehreren Stunden. Weil Agarosegele stets noch Reste von geladenen Sulfat- und Carboxylgruppen enthalten, werden Agarosegele für Nucleinsäuretrennungen 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. Nucleinsäuren 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 ▶ Serumprotein-Elektrophorese.

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.

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

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

#### Instrumentierung Proteinelektrophorese:

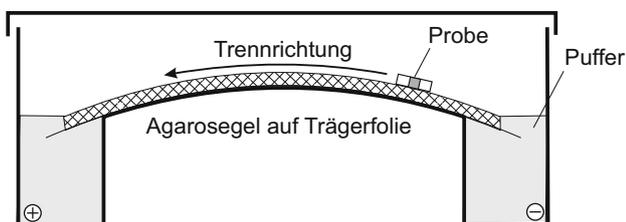
- Elektrophoresekammer
- Stromversorger
- Färbeschalen
- Densitometer

#### Nucleinsäurelektrophorese:

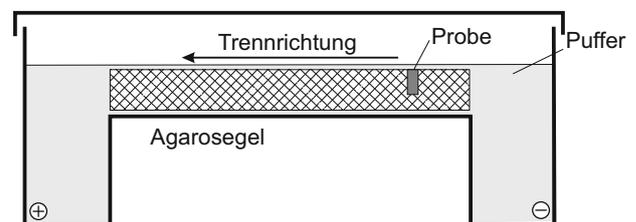
- Elektrophoresekammer
- Stromversorger
- Färbeschalen
- UV-Leuchttisch
- Polaroid, Digitalkamera oder Videoimager

**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.

### Agarosegelelektrophorese von Proteinen



### Agarosegelelektrophorese von Nucleinsäuren



**Agarosegelelektrophorese, Abb. 1** Schematische Darstellung von Elektrophoresekammern für Agarosegelelektrophoresen von Proteinen und Nucleinsäuren

**Sensitivität** Im Agarosegel liegt die Empfindlichkeit der ► **Amidoschwarz-Färbung** bei ca. 1 µg, der ► **Coomassie-Färbung** bei ca. 100 ng und der ► **Silberfärbung** bei ca. 1 ng pro Bande. Mit Ethidiumbromid kann man ca. 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 Fertiggelen und Pufferlösungen vermieden werden.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Fertige Gele, Färbekits und automatisierte Elektrophoresesysteme für die klinisch-chemischen Anwendungen erleichtern den Aufwand bei der Durchführung von Elektrophoresen erheblich. Auch die Densitometersteuerungs- 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

- **Advanced glycation end products**

---

## δ-Agens

- **delta-Antigen**
- **Hepatitis D-Virus (HDV)**

---

## 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**.

**Beschreibung** 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 Agglutinationsreaktionen 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

- Berzofsky JA, Epstein SL, Berkower IJ (1989) Antigen-antibody interactions and monoclonal antibodies. In: Paul WA (Hrsg) Fundamental immunology, 2. Aufl. Raven Press, New York
- Müller F (1992) Reaktionen zum Nachweis von Antikörpern und Antigenen. In: Burkhardt F (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik. Thieme Verlag, Stuttgart/New York, S 563–568

---

## Agglutinationstest

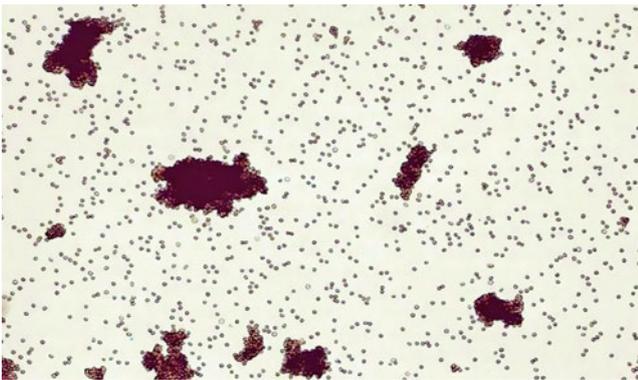
K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**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 immunhämologischer Untersuchungen beschreibt Reaktionen zwischen dem Antigen auf den Erythrozyten und einem korrespondierenden Antikörper, der zu einer sichtbaren Agglutination führt (Hämagglutination).

**Beschreibung** Das Ergebnis eines positiven Agglutinationstests zeigt folgende Abbildung der Mischfeldagglutination von agglutinierten und nicht agglutinierten Erythrozyten:



Die Anwendung des Agglutinationstests gehört zum Standardverfahren in der immunhämologischen Diagnostik. Im mikroskopischen Bild sieht man in einer Suspension von Erythrozyten und Antikörpern eine schwache Agglutinationsreaktion mit ▶ [Erythrozyten](#) und frei flotierende Erythrozyten (▶ [Mischfeldagglutination](#)). Aufgrund dieses serologischen Verhaltens werden komplette (▶ [Komplette Antikörper](#)) von inkompletten Antikörpern (▶ [Inkomplette Antikörper](#)) unterschieden. Komplett Antikörper führen zu sichtbaren Agglutinationen der Erythrozyten im physiologischen Kochsalzmilieu, ohne dass zusätzliche Agenzien benötigt werden. Als inkomplett werden Antikörper bezeichnet, die an Erythrozyten binden, aber primär keine sichtbare Agglutination bewirken und dafür zusätzliche Reaktionsbedingungen erfordern. Diese zusätzlichen Reaktionsbedingungen sind unterschiedlich und dienen dem Zweck, bessere Agglutinationsreaktionen zu erzielen Dies geschieht z. B. durch die Herstellung von Erythrozytensuspensionen in einem Supplement wie ▶ [LISS](#), den Zusatz von Albumin, Humanserum, Dextran u. a. oder mittels Vorbehandlung von Erythrozyten mit Proteinasen (Papain, Ficin, Bromelin).

Die Herstellung einer diagnostisch bedeutenden Reaktionsbedingung erfolgt durch das Hinzufügen eines sekundären Antikörpers (▶ [Antiglobulinserum](#)), der zu einer sichtbaren Agglutinationsreaktion führen kann (Antihumanglobulintest).

## Literatur

- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York
- Eckstein R, Zimmermann R (2015) Immunhämologie und klinische Transfusionsmedizin. Urban & Fischer/Elsevier Verlag

## Agglutinine

T. Arndt

**Synonym(e)** [Phytohämagglutinine](#)

**Englischer Begriff** agglutinins

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

**Beschreibung** 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 (Hrsg) Fundamental immunology, 2. Aufl. 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.

**Beschreibung** 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; ► [Chondroitinsulfat-Dermatansulfat-Proteoglykane](#)) trägt. Das Coreprotein des Aggrecans besitzt eine Molmasse von etwa 250 kDa und unterscheidet sich strukturell von den anderen Proteoglykanen durch 3 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 (► [Keratansulfat-Proteoglykane](#)), 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 biomechanischen Eigenschaften des Knorpels verantwortlich sind. In der IGD liegen die Hauptangriffspunkte für die proteolytischen Enzyme aus der Familie der ► [Matrix-Metalloproteinasen](#) (MMP) und vor allem der ► [Disintegrin-Metalloproteinasen](#) (ADAMTS bzw. ► [Aggrecanase](#)). 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 Keratansulfatepitope als Marker der Knorpelschädigung geeignet. In der Synovialflüssigkeit betroffener Gelenke und im Serum wurden dementsprechend erhöhte Konzentrationen von Keratansulfat nachgewiesen. Vielversprechend sind außerdem neue Immunoassays mit Antikörpern gegen spezifische Neoepitope, die durch die Spaltung des Aggrecan-Coreproteins durch die Aggrecanasen entstehen. Diese Immunoassays sind momentan noch nicht kommerziell verfügbar.

## Literatur

- 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
- Kiani C, Chen L, Yj W 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

---

## 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.

**Beschreibung** Aggrecanasen sind Metalloproteasen der ADAMTS-(„a disintegrin-like und metalloprotease with

thrombospondin type 1 motif“-)Familie mit aktuell 19 Mitgliedern, die mit der Familie der ADAMs (► [Disintegrin-Metalloproteinasen](#)) verwandt ist. ADAMTS besitzen jedoch eine zusätzliche Thrombospondin-ähnliche Domäne, keine EGF-ähnliche und keine zytoplasmatische Domäne und sind daher in der Regel nicht zellmembrangebunden.

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 Aggrecanaseaktivität besitzen ADAMTS-1 und ADAMTS-9. Aggrecanasen spielen neben den ► [Matrix-Metalloproteinasen](#) (MMP) eine entscheidende Rolle bei der Zerstörung des Gelenkknorpels bei entzündlichen und degenerativen Gelenkerkrankungen. Aggrecan und Kollagen Typ II (► [Kollagene](#)) 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 MMP 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 2 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](#)

## Agrin

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.

**Beschreibung** Agrin ist ein Heparansulfat-Proteoglykan (► [Heparansulfat-Proteoglykane](#)), 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 Aggregation von Acetylcholinrezeptoren (AChR), sondern tragen zur Differenzierung der Nervenendigung bei, während das neuronale Agrin eine Aggregation („clustering“) der 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 Glykoproteinkomplex 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 Dystrophingen oder in Genen der anderen Komponenten dieses makromolekularen Komplexes verursacht, z. B. im Laminin-2-Gen, das die wichtigste im Muskel exprimierte Lamininisoform 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 größen- und ladungsabhängigen Filtrationsfunktion beteiligt. Die Schädigung von Agrin bei Nierenerkrankungen führt zur Proteinurie (► [Proteine im Urin](#)). Ob der Nachweis von Agrinfragmenten 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

---

## Adrenogenitales Syndrom-Screening

- 17-Hydroxyprogesteron, Bestimmung aus Trockenblut

---

## AGS-Screening

- 17-Hydroxyprogesteron, Bestimmung aus Trockenblut

---

## AH 10

- Komplementsystem, Globalteste

---

## AH 50

- Komplementsystem, Globalteste

---

## AH 100

- Komplementsystem, Globalteste

---

## AHG

- Antiglobulinserum

---

## Ahonen-Antigen

- Gerbich-(GE-)Blutgruppensystem

---

## AHS

- $\alpha_2$ -HS-Glykoprotein

---

## A(2)HS

- $\alpha_2$ -HS-Glykoprotein

---

## A2HS

- $\alpha_2$ -HS-Glykoprotein

---

## AHSG

- $\alpha_2$ -HS-Glykoprotein

---

## AIDS-Virus

- HIV-1 und -2

---

## AIHA

- Autoimmunhämolytische Anämie

---

## AIRE

- Autoimmun-Regulator

## AK

- ▶ Antikörper

## Akanthozyt

- ▶ Stechapfelzelle

## Akanthozyten als Sonderform dysmorpher Erythrozyten

- ▶ Dysmorphie Erythrozyten im Urin

## Akanthozyten im Urin

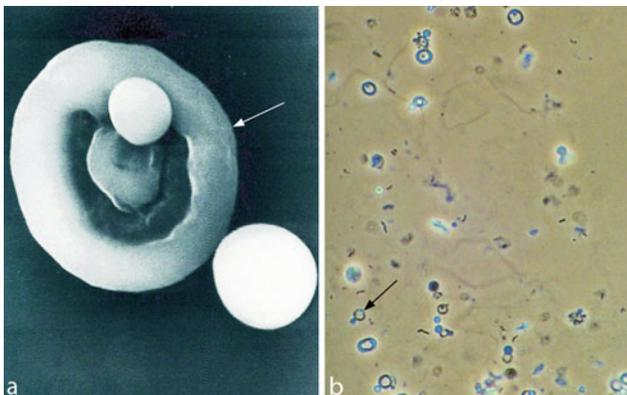
W. G. Guder

**Synonym(e)** Dysmorphie Erythrozyten

**Englischer Begriff** acanthocytes

**Definition** Bezeichnung für eine Erythrozytenform mit zapfenförmigen Ausstülpungen (s. Abbildung), die für renale Hämaturie typischste Form des dysmorphen Erythrozyten im Urin (▶ [Dysmorphie Erythrozyten im Urin](#)).

Die Abbildung zeigt Akanthozyten im Harnsediment (*Pfeile*), **a** rasterelektronenmikroskopisch, **b** Phasenkontrastmikroskopie (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. W. Hofmann, München):



**Funktion – 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 Stunden bei Raumtemperatur und gekühlt, aber nicht eingefroren, stabil.

**Präanalytik** 10 mL Mittelstrahlurin werden bei 400 g für 5 Minuten 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 50 und UF 100 der Fa. Sysmex) und mechanisierter digitaler Bilderfassung (z. B. iQ 10, 100 und 200 der Fa. Iris) bieten die Möglichkeit, die Anwesenheit dysmorpher Erythrozyten qualitativ zu erfassen. Bei den Geräten von Iris (iQ 200) besteht die Möglichkeit, diese Zellen im Bildschirm zu sehen und zu quantifizieren. Bei den Geräten von Sysmex kann die Meldung mit der UD-Fassung quantifiziert werden.

**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 % dysmorpher 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

- Köhler H, Wandel E, Brunck B (1991) Acanthocyturia – a characteristic marker of glomerular bleeding. *Kidney Int* 40:115–120  
 Schütz E, Schaefer RM, Heidebreder E et al (1985) Effect of diuresis on urinary erythrocyte morphology in glomerulonephritis. *Klin Wochenschr* 63:575–577

---

## AKBR

- [Ketonkörper-Ratio, arterielle](#)

---

## Akkreditierte Labore in der Medizin e.V.

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** ALM

**Definition** Die ALM ist ein Berufsverband akkreditierter Labor-MVZs (medizinische Versorgungszentren), die sich an der labordiagnostischen Versorgung der kassenärztlichen und privaten Patienten beteiligen (§ 2 der Satzung).

**Beschreibung** Die Zielsetzungen der ALM betreffen die Sicherstellung einer qualitativ hochwertigen labordiagnostischen Versorgung in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Ärzten und Klinikärzten unter Wahrung verbindlicher Qualitätsstandards und ethischer Normen der ärztlichen Leistungserbringung. Gegenwärtig sind 9 Großlaboratorien mit ca. 150 medizinischen Laboren und über 400 Fachärzte und 300 Naturwissenschaftler sowie zahlreichen weiteren Mitarbeitern

angeschlossen. Die ALM organisiert Fortbildungs- und Fokusveranstaltungen sowie Symposien zu aktuellen labormedizinischen und gesundheitspolitischen Themen.

**Adresse:**

Akkreditierte Labore in der Medizin-ALM e.V.  
 Europaplatz 2  
 D-10557 Berlin  
 Tel.: 030-408192302  
 Fax: 030-408192450  
 E-Mail: [info@alm-ev.de](mailto:info@alm-ev.de), kontakt alm-ev.de  
 Internet: [www.alm-ev.de](http://www.alm-ev.de)

---

## Akkreditierung

U. Zimmermann und A. Steinhorst

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

**Definition** Bestätigung durch eine dritte Stelle, dass eine Konformitätsbewertungsstelle festgelegte Anforderungen erfüllt und kompetent ist, bestimmte Konformitätsbewertungsaufgaben (s. ► [Konformitätsbewertung](#)) durchzuführen.

**Beschreibung** 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/IEC17000 (2005) Konformitätsbewertung – Begriffe und allgemeine Grundlagen. Beuth, Berlin

---

## Akkreditierungsstelle

U. Zimmermann und A. Steinhorst

**Englischer Begriff** accreditation body

**Definition** Bevollmächtigte Stelle, die eine ► [Akkreditierung](#) durchführt.

**Beschreibung** Akkreditierungsstellen bewerten die Kompetenz von Konformitätsbewertungsstellen (s. ► [Konformitätsbewertungsstelle](#)). 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“

## Akronyme in Klinischer Chemie und Laboratoriumsmedizin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Abkürzungen](#); [Kurzbezeichnungen](#)

**Englischer Begriff** acronym

**Definition** National und teilweise international gebräuchliche Kurzbezeichnungen/Abkürzungen in der Laboratoriumsmedizin.

## Beschreibung

In Fachliteratur und Kommunikation werden auch im Bereich der Laboratoriumsmedizin/Klinischen Chemie eine Vielzahl von Akronymen verwendet, die sich auf folgende Beispiele beziehen: Analytische Methoden und Messgrößen (z. B. AAS, EIA, EMIT, ELISA, ISE, MS), Kenngrößen (Hb, MCV, MCHC, AST, GOT, ALT, GPT, LDL, HDL), Reagenzlösungen (PBS, EDTA, TCA), Krankheitsbilder (AIDS, MS), Fachgesellschaften (AML, DGKL, VDGH, DGTI) u. v. a. Auch wenn die Nutzung von Akronymen die Kommunikation technisch und zeitlich sehr erleichtert, ist die Gefahr der Doppeldeutigkeit zu beachten, wenn die Kurzbezeichnungen aus einem Zusammenhang entfernt werden (z. B. MS = Massenspektrometrie vs. multiple Sklerose, MCV = „mean corpuscular volume“ vs. mutiertes citrulliniertes Vimentin, AML = akute myeloische Leukämie

vs. Arbeitsgemeinschaft medizinischer Laboratorien). Allerdings verhindern Verbindungen vieler Akronyme mit Dimensionsangaben, Einheiten, Messwerten eine fehlerhafte Zuordnung bzw. Fehlinterpretation eines Akronyms.

## Literatur

- Rolf H Lexikon medizinisch-wissenschaftlicher Akronyme, 4. Aufl. ISBN 3794518438, Schattauer Verlag

## Aktionen

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Formeln](#)

**Englischer Begriff** actions

**Definition** Logische Operationen im Laborinformationssystem aufgrund eingegebener oder berechneter Werte.

**Beschreibung.** In der ► [Labor-EDV](#) können aufgrund der Eingabe eines Messwerts Aktionen ausgeführt, bestimmte Kommentare erzeugt, zusätzliche Verfahren generiert bzw. gelöscht oder auch aufgrund der vorhandenen Ergebnisse Werte berechnet werden. Beispiele: Berechnung (s. ► [Berechnungen](#)) 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.

**Querverweise** ► [Automatismen](#)

## Aktionsgrenze

► [Kontrollgrenze](#)

## Aktivität eines Enzyms

► [Enzymaktivität](#)

## Aktivität, molale

► [Elektrolyte](#)

## Aktivitätskoeffizient

- ▶ Elektrolyte

## Aktivitätsprotokoll

- ▶ Audit-Trail

## Aktuelles Bikarbonat

- ▶ Bikarbonat, aktuelles im Plasma

## Akute-Phase-Antwort

- ▶ Akute-Phase-Reaktion

## Akute-Phase-Proteine

A. M. Gressner und 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.

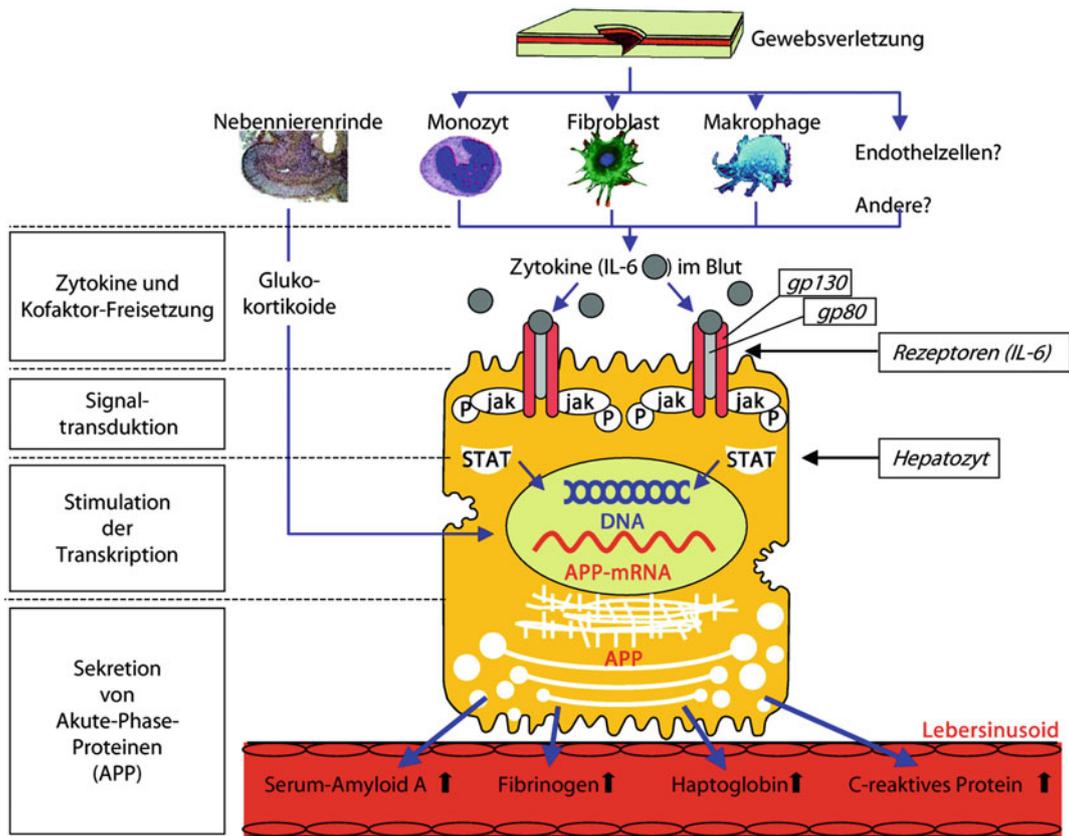
**Beschreibung** APP sind Ausdruck einer unspezifischen systemischen Reaktion (▶ [Akute-Phase-Reaktion](#)) des Körpers auf Störungen seiner Homöostase in Form von Entzündungen durch Infektionen, Gewebeschädigungen, Neoplasien und Immunopathien. Die entzündungsauslösenden Ursachen können Infektionserreger (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten etc.), physikalische Ursachen (Wärme, Kälte, energiereiche Strah-

lung), 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- \$\alpha\$  \(TNF- \$\alpha\$ \)](#) 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.

*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:

(+) Positive APP	(-) Negative APP
<i>Komplementfaktoren</i>	- Albumin
- C3	- Transferrin
- C4	- Transthyretin (Präalbumin)
- C9	- $\alpha$ 2-HS-Glykoprotein
- Faktor B	- $\alpha$ 1-Fetoprotein
- C1-Inhibitor	- Thyroxin-Bindungs-globulin
- C4b-Bindungsprotein	- Insulin-like growth factor I
<i>Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren</i>	- Faktor XII
- Fibrinogen	
- Plasminogen	
- Tissue-Plasminogen-Aktivator (TPA)	
- Urokinase	
- Protein S	
- Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI)	
<i>Antiproteinasen</i>	
- $\alpha$ 1-Antitrypsin ( $\alpha$ 1-Proteinaseinhibitor)	
- $\alpha$ 1-Antichymotrypsin	
- Inter- $\alpha$ -Trypsininhibitor	
<i>Transportproteine</i>	
- Coeruloplasmin	
- Haptoglobin	
- Hemopexin	
<i>Entzündungsfaktoren</i>	
- Phospholipase A2	
- Lipopolysaccharid-Bindungsprotein (LPB)	
- Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist	
- Granulocyte colony stimulating factor (GCSF)	
<i>Verschiedene Proteine</i>	
- C-reaktives Protein (CRP)	
- Ferritin	
- Serum-Amyloid A (SAA)	
- $\alpha$ 1-saures Glykoprotein (Orosomukoid)	
- Fibronectin	
- Angiotensinogen	
- Hepsidin	

*Expressionsstärke, Sekretions- und Eliminationskinetik der positiven APP* Hinsichtlich des Konzentrationsanstieges und der Reaktionszeit lassen sich 3 Gruppen von APP



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

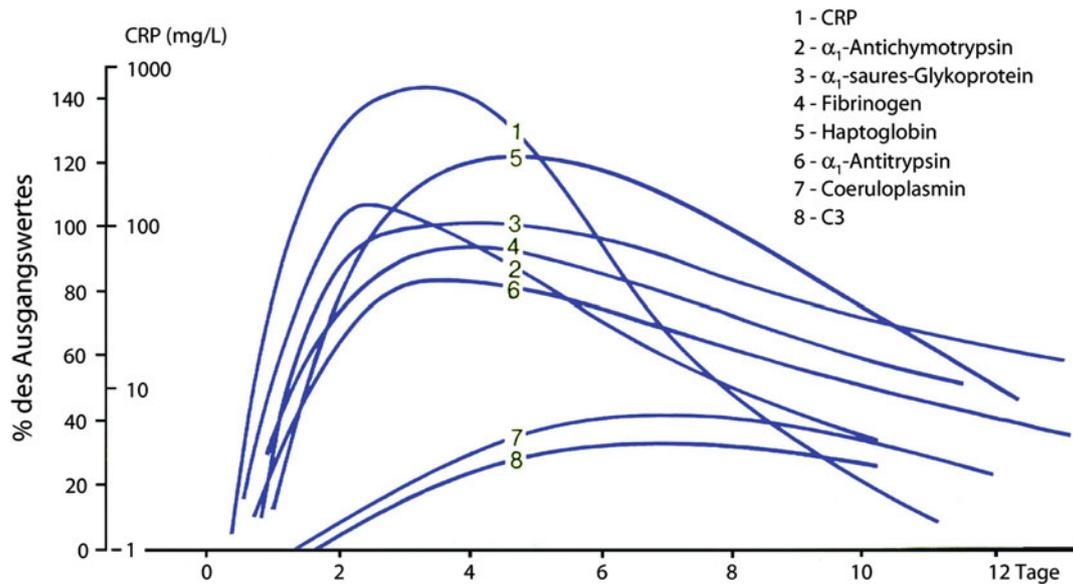
**Akute-Phase-Proteine, Tab. 1** Einteilung der wichtigsten Proteine der Akute-Phase-Reaktion

Gruppe (Reaktionsstärke)	Proteine	Konzentrationen (g/L) normal	Relativer Anstieg (x-fach)	Reaktionszeit (h)
I (sehr stark)	C-reaktives Protein	<0,005	10–1000	6–10
	Serum-Amyloid-A-Protein (SAA)	<0,03	10–1000	6–10
II (mittel)	$\alpha_1$ -Antichymotrypsin	0,3–0,6	3–10	10
	$\alpha_1$ -Antitrypsin	1,0–2,0	2–3	24–48
	$\alpha_1$ -saures Glykoprotein	0,5–1,4	2–3	24–48
	Haptoglobin	1,0–3,0	2–3	24–48
	Fibrinogen	3,0–4,5	2–3	24–48
III (schwach)	C3	0,5–1,2	<2	48–72
	C4	0,2–0,5	<2	48–72
	Coeruloplasmin	0,15–0,6	<2	48–72

(Tab. 1) 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 different. Allgemein dienen sie der Suppression und Begrenzung des entzündlichen Geschehens durch ihre Wirkung als Mediatoren, Proteinaseinhibitoren, Modulatoren und Scavenger. Funktionen von Akute-Phase-Proteinen:

Mediatoren	Modulatoren
C-reaktives Protein	C1-Esterase-Inhibitor
Komplementfaktoren	Antithrombin III
Plasminogen	$\alpha_1$ -Antiplasmin
Gerinnungsfaktoren	$\alpha_1$ -saures Glykoprotein
<b>Inhibitoren</b>	<b>„Scavenger“</b>
$\alpha_1$ -Antitrypsin	Haptoglobin
$\alpha_1$ -Antichymotrypsin	C-reaktives Protein
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor	Serum-Amyloid A



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

**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 (► **C-reaktives 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 Pathobiochemie*, 3. Aufl. Schattauer-Verlag, Stuttgart, S 194–246

## Akute-Phase-Reaktanten

- **Akute-Phase-Proteine**

## Akute-Phase-Reaktion

A. M. Gressner und O. A. Gressner

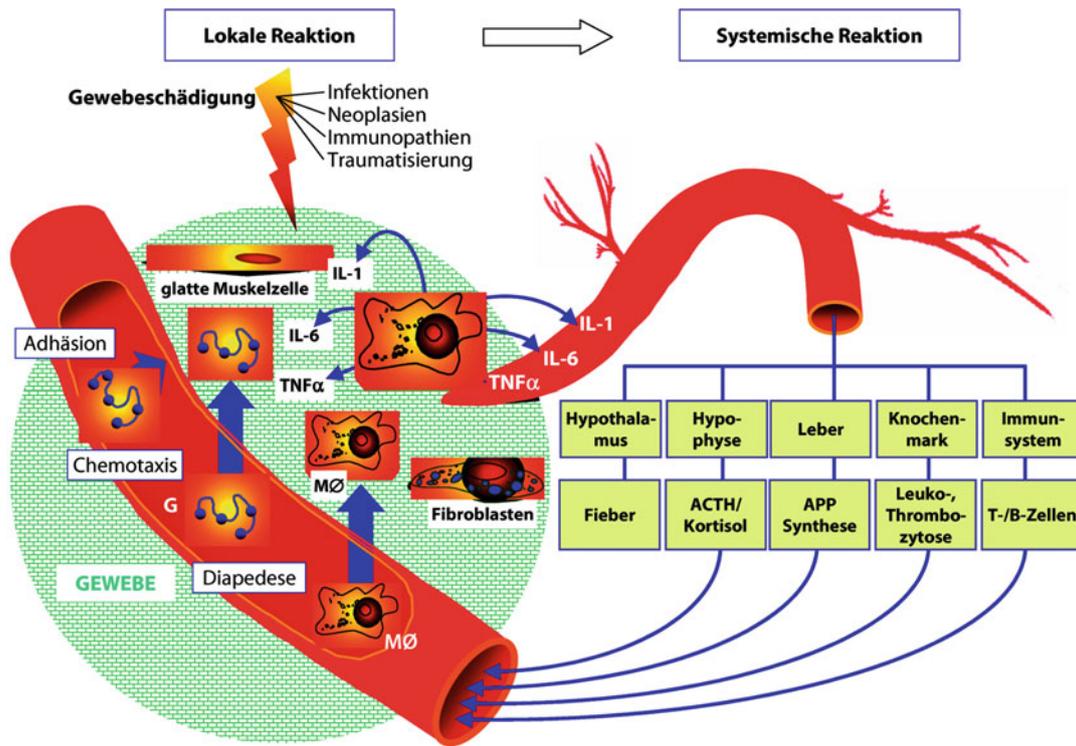
**Synonym(e)** Akute-Phase-Antwort; Akutphase; APR

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

**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.

**Beschreibung** Wichtige Aspekte sind:

**Pathogenetische Sequenz** Gewebetraumatisierungen erfolgen durch Infektionserreger (Bakterien, bakterielle Toxine, Viren, Pilze, Parasiten etc.), 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 gewebeständiger ► **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-1 $\beta$ )**, ► **Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )**, ► **Interleukin-8 (IL-8)**, ► **Transforming Growth Factor  $\beta$**



**Akute-Phase-Reaktion, Abb. 1** Pathogenese der Akute-Phase-Reaktion. APP, Akute-Phase-Proteine; MØ, Makrophagen; IL, Interleukin; TNF $\alpha$ , Tumornekrosefaktor  $\alpha$

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

	Albumin	Globulin $\alpha_1$	Globulin $\alpha_2$	Globulin $\beta$	Globulin $\gamma$	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

(TGF- $\beta$ ), 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.** Über typische akut und chronisch entzündliche dysproteinämische Konstellationstypen informiert Tab. 1. 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
- Lektin (Concanavalin A)-Reaktivität der Plasmaproteine
- Freigesetzte Leukozytenenzyme

## 2. Akute-Phase-Proteine

- C-reaktives Protein (CRP)
- $\alpha_1$ -saures Glykoprotein u. a.

## 3. Zytokine

- Interleukin-6 (IL-6)
- Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

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

Vor- und Nachteile von Bestimmungen der Akute-Phase-Reaktion sind:

	Spezifische Bestimmungen von Akute-Phase-Proteinen	Unspezifische Bestimmungen (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit [BKS], Viskosität)
Vorteile	Hohe Sensitivität (CRP, SAA) Große Amplitude Schneller Anstieg (ca. 6 Stunden) Messung in gelagerten Serumproben Automatisierte Bestimmung Geringeres Probenvolumen	Nützlich für chronische Erkrankungen Billig, einfach Schnelles Ergebnis
Nachteile	Mehr als ein Protein notwendig zur Erfassung akuter (CRP) und chronischer (Fibrinogen, $\alpha_1$ -saures Glykoprotein) Entzündungen Relativ teuer (Antiseren) Apparative Voraussetzungen	Insensitiv für akute (<24 Stunden) Änderungen der Krankheitsaktivität Nicht spezifisch für APR Frische Proben (<2 Stunden) notwendig für BKS

## 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

- ▶ Alanin
- ▶ 5-Aminolävulinsäure

## ALAD

- ▶ 5-Aminolävulinsäuredehydratase

## Alanin

A. C. Sewell

**Synonym(e)** Ala

**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** 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 – Pathophysiologie** Stark erhöhte Alaninplasmakonzentrationen gehen im Allgemeinen mit hohen Pyruvatkonzentrationen einher, wie z. B. bei dekompensiertem Diabetes mellitus oder anderen sekundären Laktatazidosen, bei

Fruktose-1,6-Diphosphatasemangel, Pyruvatdehydrogenasemangel, Pyruvatcarboxylasemangel, mitochondrialen Laktatazidosen, Glykogensynthetasemangel und Glykogenosen Typ 1. Moderat erhöhte Alaninplasmakonzentrationen 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 Alaninkonzentrationen sind wegweisend für eine Energiegewinnungsstörung.

## Literatur

- Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer, Heidelberg/Berlin/New York, S 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

## β-Alanin

A. C. Sewell

**Englischer Begriff** beta-alanine

**Definition** Derivat von Alanin.

**Beschreibung** β-Alanin ist im Plasma und Urin normalerweise in sehr niedrigen Konzentrationen vorhanden 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 amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore

- Jansen EEW, Jakobs C, Gibson KM (2008) GABA, homocarnosine and β-alanine. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer, Berlin, S 15–128
- Van Kuilenburg A, Meisma 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

## Alanin-Aminotransaminase

A. M. Gressner und 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, das 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 Leberschädigung (-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 ca. 110 kDa. Das Enzym katalysiert die reversible Transaminierung zwischen L-Alanin und 2-Oxoglutarat zu ► [Pyruvat](#) und L-Glutamat und benötigt dazu als Coenzym 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  $47 \pm 10$  Stunden 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 – Pathophysiologie** Aufgrund fehlender intrazellulärer Kompartimentierung und Strukturbindung führen Zellmembranpermeabilitätserhöhungen 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 Lymph-

bahn und dann in die Blutzirkulation erfolgt. Es folgt eine Verteilung in den intra- und extravasalen Flüssigkeitsraum.

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

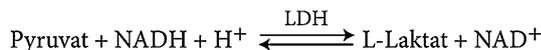
**Probenstabilität** Analytstabilität bei Raumtemperatur maximal 3 Tage (Aktivitätsverlust 40 %/Woche), bei 4–8 °C 7 Tage (Aktivitätsverlust ca. 20 %/Woche). Hämolyse führt zu mäßigen Erhöhungen.

**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:

I. Messreaktion



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 NADH + H<sup>+</sup> zu NAD<sup>+</sup> entspricht der

Bildungsgeschwindigkeit von ► **Pyruvat** und somit der ALT-Aktivität. NADH + H<sup>+</sup>-verbrauchendes Serumpyruvat kann während einer Vorinkubationsperiode abreagieren. In den Testansatz ist das Coenzym Pyridoxal-5'-Phosphat (0,1 mmol/L) integriert, da im Serum nicht nur die Holoaminotransaminase, sondern auch das Coenzym-defiziente Apoenzym vorhanden sind. Deshalb führt die Zugabe von Pyridoxalphosphat (► **Vitamin B<sub>6</sub>**) 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 µkat/L).

**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 Aspartat-Aminotransaminase-(AST-)Aktivitäten durch Myokard- und Leberschädigungen

**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 Iatrogen: z. B. i.m. Injektionen Externe Herzmassage Defibrillation Hoch dosierte Salicylat- und Heparintherapie	Myokardinfarkt Akute Pankreatitis Lebertumoren Lebermetastasen Iatrogen: z. B. hoch dosierte Salicylat- und Heparintherapie	

- 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) oder 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 Kreislaufchock, 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

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

## L-Alanin-2-Oxoglutarat-Aminotransferase

- ▶ Alanin-Aminotransaminase

## ALAS

- ▶ 5-Aminolävulinsäuresynthase

## ALAT

- ▶ Alanin-Aminotransaminase

## Albumin

A. M. Gressner und O. A. Gressner

### Englischer Begriff albumin

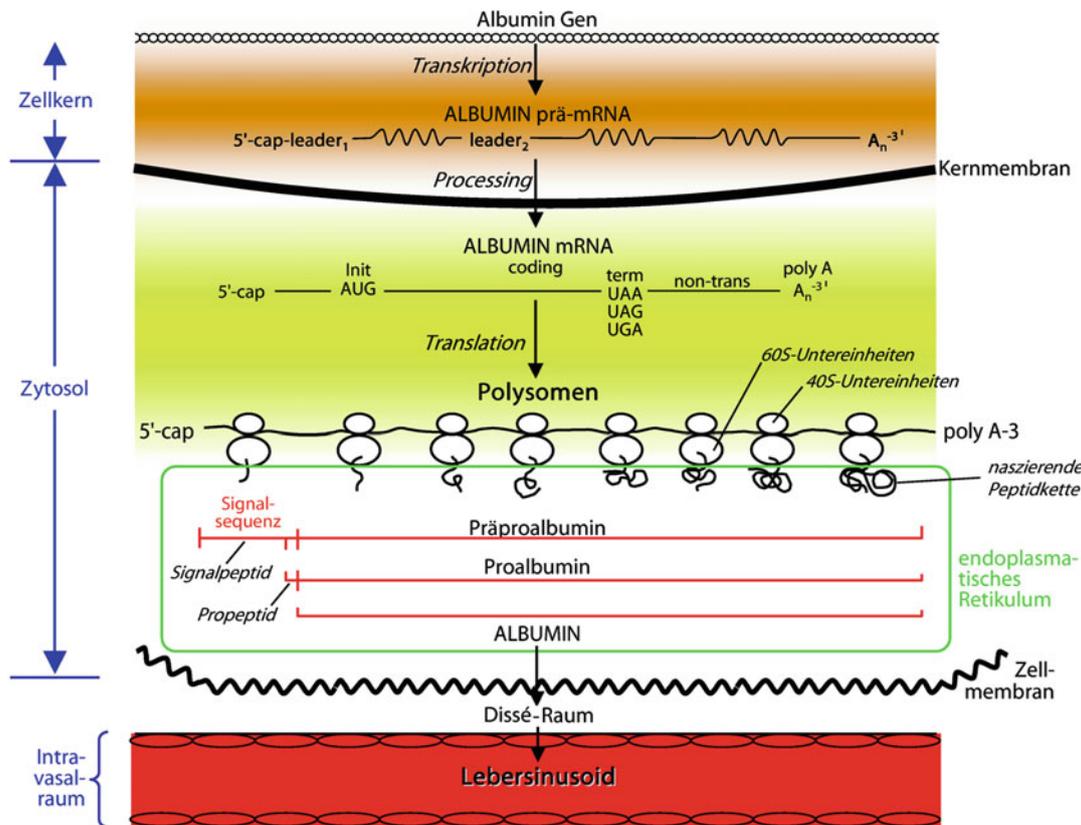
**Definition** Mit einem Anteil von ca. 60 % ist Albumin das quantitativ bedeutsamste Plasmaprotein hepatozellulären Ursprungs, dessen Hauptfunktionen in der Aufrechterhaltung des onkotischen Drucks und im Transport einer Vielzahl nicht polarer Komponenten wie Hormone, Elektrolyte und Xenobiotika bestehen.

**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 4,0–5,8. 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 Intravasalraum 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 Intravasalraum, 60 % (entspricht 180 g) im interstitiellen Kompartiment. Die Halbwertszeit in der Zirkulation beträgt ca. 20 Tage, der Katabolismus erfolgt mit einer konstanten prozentualen Abbaurrate von ca. 10 % des Plasmaalbumingehalts (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.

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

Albumin erfüllt 2 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 Albuminsynthese der Leber: Ein Abfall erhöht die Albuminsynthese.
- 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



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

(z. B. freie Fettsäuren, Gallensäuren, Bilirubin), Elektrolyten (ca. 45 % des Plasmakalziums sind an Albumin 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 Methalbumin) ermöglicht.

**Funktion – Pathophysiologie** Pathologische Verminderungen der Albuminkonzentration im Plasma haben folgende Auswirkungen:

- Erniedrigung des onkotischen Drucks 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. Kalzium).
- Veränderte Pharmakokinetik von Medikamenten.

Ursachen der Albuminverminderung im Plasma:

- Hepatozelluläre Syntheseinsuffizienz: aufgrund einer Verminderung des funktionellen Leberparenchyms bei schwerer akuter Hepatitis, toxischen Schädigungen und Leberzir-

rhose oder reduziertem Angebot von Proteinen bzw. essenziellen Aminosäuren bei Malnutrition (Marasmus), Maldigestion, Malabsorption oder extremer Fehlernährung.

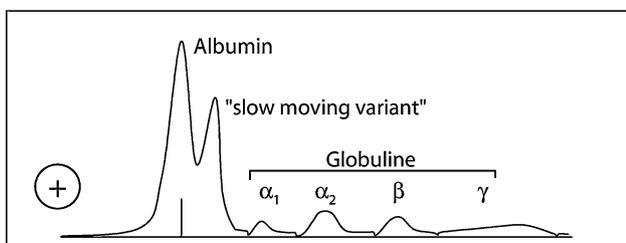
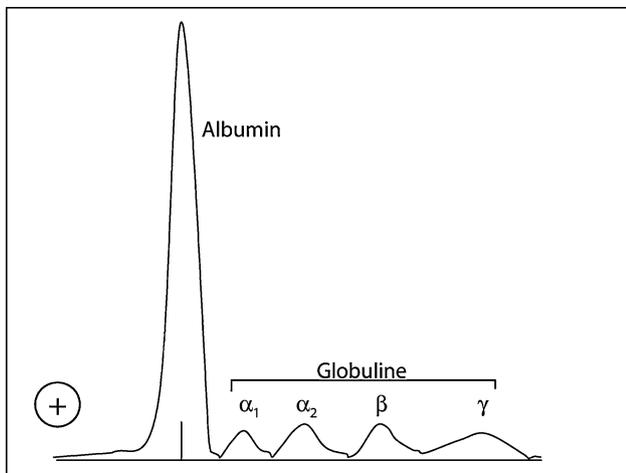
- Sekretionsstörung in den Intra- und Extravasalraum bei Verlegung physiologischer Sekretionswege, z. B. Ablagerung von Bindegewebe in der zirrhotischen Leber mit Ausbildung einer subendothelialen Basalmembran.
- Verteilungsstörung zwischen Intra- und Extravasalraum bei (z. B. entzündlicher) Erhöhung der Kapillarpermeabilität, Abnahme des onkotischen Drucks 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 Albumin 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 Albuminsynthese, von der bisher 35 Fälle berichtet sind. Es wurden bisher 7 verschiedene ursächliche Mutationen des Albumingens beschrieben. Albuminkonzentration im Serum ist hochgradig erniedrigt (zwischen 0,01–1000 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 durch exzessive Beladung des Albumins mit Metaboliten (z. B. Bilirubin) oder Medikamenten (z. B. Penicillin) möglich.

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

Albumin und Albuminvarianten:



Unterschieden werden 2 Formen der Bisalbuminämie:

- Kongenitale Bisalbuminämie: autosomal dominant vererbte, elektrophoretisch schnell wandernde Variante des Albumins
- Transiente (erworbene) Pseudo-Bisalbuminämie

Durch exzessive Bindung von Penicillin (parenterale hoch dosierte 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-Albumin-Komplex, extreme  $\alpha$ 1-Antitrypsinämie, Bence-Jones-Paraproteinämie.

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

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

**Präanalytik** Lipämiefreies Serum oder Plasma.

#### Analytik

- Immunologische Methoden: ► **Immunnephelometrie**, ► **Immunturbidimetrie**, radiale Immundiffusion (► **Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans**).
- Farbstoffbindungsmethoden (Bromkresolgrünmethode): Albumin 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 Albuminkonzentration in einem Bereich zwischen 10–60 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 3–4 %. Bilirubin und Hämoglobin interferieren nicht.
- Indirekte, semiquantitative Methode: Ermittlung der gesamten Proteinkonzentration und des relativen Albuminanteils mittels Elektrophorese, daraus Kalkulation der absoluten Albuminkonzentration.

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

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

Liquor: 0,11–0,35 g/L (► **QAlbumin**).

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

### Indikation

- Verlaufskontrolle schwerer akuter und chronischer Lebererkrankungen
- Verlaufskontrolle von Proteinverlustsyndromen
- Verlaufskontrolle bei Mangel-, insbesondere Proteinmangelernährung
- Kontrolle des Hydratationszustands bei parenteraler Flüssigkeitstherapie (Infusionen)
- Kontrolle einer parenteralen Albuminsubstitutionstherapie
- Abschätzung des kolloidosmotischen (onkotischen) Drucks (► [Kolloidosmotischer Druck](#))

**Interpretation** Erhöhungen der Albumin-Konzentration im Serum sind relativ aufgrund von Dehydratationszuständen (Exsikkose) bedingt (vgl. Tab.), dabei gleichzeitiger Anstieg des ► [Hämatokrits](#). Eine Hyperalbuminämie aufgrund einer Überproduktion wird nicht beobachtet. Erniedrigungen können relativ bedingt sein durch Hypervolämie (Hyperhydratation) oder absolut aufgrund von Albuminverlustsyndromen, Syntheseinsuffizienz, 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 ► [Retinolbindendes Protein](#). Die nicht enzymatisch glykosylierte (glykierte) Variante des Albumins (► [Albumin, glykiertes](#)) dient zur mittelfristigen Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus.

Erhöhung der Albuminkonzentration 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.

Die folgende Tabelle zeigt die klinische Bewertung erniedrigter und erhöhter Albuminkonzentrationen im Serum.

Hypoalbuminämie (<40 g/L)	Hyperalbuminämie (>52 g/L)
Hyperhydratation (Hydrämie)	Dehydratationszustände (Exsikkose)
• Infusionstherapie	• Emesis
• Schwangerschaft	• Polyurie
Proteinverlustsyndrome	• Diarrhoe
• Nephrotisches Syndrom	
• Exsudative Enteropathie	

(Fortsetzung)

Hypoalbuminämie (<40 g/L)	Hyperalbuminämie (>52 g/L)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exsudative Hauterkrankungen (Verbrennungen, Dermatitis)</li> <li>• Starke Blutungen</li> <li>• Lebererkrankungen</li> <li>• Akute Hepatitiden</li> <li>• Toxische Leberschädigungen</li> <li>• Zirrhose</li> <li>• Amyloidose</li> <li>• Mangelernährung (Proteine, Aminosäuren)</li> <li>• Kwashiorkor (kindliche Entwicklungsstörung)</li> <li>• Marasmus</li> <li>• Malabsorption</li> <li>• Akute und chronische Entzündungen</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Fieber</li> <li>• Ausgedehnte maligne Tumoren</li> <li>• Analbuminämie (kongenital, extrem selten)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekonvaleszenz nach akuten Hepatitiden</li> </ul>

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

### Literatur

- Arroyo V (2009) Human serum albumin: not just a plasma volume expander. *Hepatology* 50:355–357
- Doumas 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 GJ, Martin GS, Evans TW (2005) Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 41:1211–1219

## Albumin, glykiertes

A. M. Gressner und O. A. Gressner

### Synonym(e) [Glyko-Albumin](#)

**Englischer Begriff** glycated albumin

**Definition** Die Höhe der nicht enzymatischen Glykierung (Glykosylierung) des Albumins in Serum, Plasma und Urin ist eine Kenngröße der integralen Glukosekonzentration in den vorangegangenen 2–3 Wochen und somit zur mittelfristigen, retrospektiven Verlaufskontrolle der Höhe und Dauer der Hyperglykämie im Rahmen eines Diabetes mellitus angezeigt.

**Beschreibung** Als das mit einem Anteil von ca. 60 % quantitativ im Vordergrund stehende Protein im Serum und Plasma ist ► **Albumin** bei mittel- und längerfristiger Hyperglykämie einer nicht enzymatischen Glykierung unterworfen, deren Ausmaß von Höhe und Dauer der Blutglukosekonzentration abhängig ist. Außer Albumin und Immunglobulin G werden weitere Serum-, Plasma- und Gewebsproteine wie Matrix-, Membran-, Myelin-, Linsen- und Enzymproteine nicht enzymatisch glykiert und kollektiv als Fruktosamine bezeichnet. Durch diese postsynthetischen Modifikationen können funktionelle Veränderungen der entsprechenden Substrate hervorgerufen werden.

Die chemische (kovalente) Modifikation des physiologischerweise unglykierten Albuminmoleküls bei persistierender Erhöhung der Glukosekonzentration erfolgt durch Verbindung der freien Aldehydgruppe der Glukose mit den primären Aminogruppen des Albumins unter Bildung eines instabilen (reversiblen) Aldimins (Schiff-Base), das sich intramolekular längerfristig zu einem stabilen (irreversiblen) Ketoamin umlagert (Amadori-Umlagerung). Nur das Ketoamin geht in die Angabe der glykierten Albuminfraktion ein.

Die quantitative Bestimmung des glykierten Proteins erfolgte früher kolorimetrisch durch Reduktion von Nitrotetrazoliumblau zu einem Formazanfarbstoff in alkalischer Lösung (pH 10,3). Eine neuere kombinierte enzymatische Farbmethode erfasst selektiv den glykierten Albuminanteil als Fraktion des Gesamtalbumins (glykierte Albuminkonzentration/gesamte Albuminkonzentration  $\times$  100). Weiterhin stehen kapillarchromatographische und immunologische Messverfahren (Immunoassays) zur Verfügung.

*Referenzbereich für die glykierte Albuminfraktion* 11–15,5%.

*Einflussgrößen* Erhöhter (z. B. Albuminverlust bei renaler Proteinurie) oder verminderter Proteinturnover (z. B. Hypothyreose) führen zu falsch niedrigen bzw. falsch positiven Ergebnissen.

*Interpretation* Die Höhe der Glyko-Albuminfraktion reflektiert die integrale Glukosekonzentration im Serum/Plasma während der vorangegangenen 2–3 Wochen. Glykiertes Albumin ist somit ein wesentlich empfindlicherer, frühzeitiger reagierender Parameter als das Glykohämoglobin (► **Hämoglobin A1c**, ► **Hämoglobin, glykiertes**), das eine retrospektive Zeitspanne von ca. 3 Monaten erfasst. Die Messung des glykierten Albumins kann ein wichtiger Alternativparameter zum HbA1c bei den Zuständen/Erkrankungen sein, bei denen dessen Aussagekraft fehlerhaft ist, wie Hämolyse, Hämoglobinopathien, Eisenmangelanämie, Schwangerschaft und Nephropathien. Bei diesen Zuständen ist Glyko-Albumin die Kenngröße der Wahl zur mittelfristigen Kontrolle der therapeutischen Einstellung eines Diabetes mellitus.

## Literatur

- Koga M, Kasayama S (2010) Clinical impact of glycated albumin as another glycaemic control marker. *Endocr J* 57(9):751–762
- Little R (2011) Usefulness of glycated albumin assay for diabetes monitoring. *J Diabetes Sci Technol* 5(6):1463–1465
- Wu W-J, Ma W-Y, Wei J-N et al (2016) Serum glycated albumin in guide the diagnosis of diabetes mellitus. *PLoS one*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146780>. Zugegriffen am 14.01.2016

## Albumin, ischämie-modifiziertes

- **Kobaltbindungssassay, Albumin**

## Albumin im Urin

W. G. Guder

**Englischer Begriff** albuminuria; albumin in urine

**Definition** Vom Erstbeschreiber Cotugno (1736–1822) als „album massam tenerrimo 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 Nierenerkrankungen. 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 – Pathophysiologie** ► **Albumin** wird bei einer Plasmakonzentration von ca. 50 g/L entsprechend seiner Molmasse glomerulär nur in Spuren filtriert, sodass 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/Tag. Eine Erhöhung der Albuminausscheidung kann durch Steigerung der glomerulären Filtration (glomeruläre Proteinurie, bis >5 g/Tag), Reduktion der tubulären Rückresorption (tubuläre Proteinurie, bis ca. 1,5 g/Tag) 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-Stunden-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 von ► [Harnsediment](#) zentrifugiert und Albumin in dem Überstand quantifiziert.

**Analytik** Albumin im Urin wird mit traditionellen Teststreifen erfasst, die auf dem Prinzip des Proteinfehlers 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 der ► [Bromkresolgrünmethode](#) oder ► [Biuretmethode](#) 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 bei Männern, <30 mg/L bei Frauen

<20 mg/g Kreatinin, <2,26 mg/mmol Kreatinin bei Männern, <3,4 mmol/g Kreatinin bei Frauen  
<30 mg/24 h

**Referenzbereich – Kinder** <20 mg/L

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

**Indikation** ► [Teststreifen](#)-Untersuchung 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 Teststreifenresultat 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.

„Mikroalbuminurie“ liegt vor bei Albumin im Urin 20–200 mg/L oder 20–300 mg/g Kreatinin (2,26–3,4 mg/mmol Kreatinin) (Männer) oder 30–300 mg/L (Frauen). 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

- Hofmann W, Ehrich 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 immunochemically nonreactive urinary albumin. *Clin Chem* 50:2286–2291
- Rüster C, Hasslacher C, Wolf G (2016) Nephropathie bei Diabetes. In: Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetol* 11(Suppl 2):93–98
- Schena FP (1994) Domenico Cotugno and his interest in proteinuria. *Am J Nephrol* 14:325–329

### Albuminkonzentrationsquotient Liquor cerebrospinalis (CSF) / Blut-Serum

- ▶ QAlbumin

### Albumin-Liquor/Serum-Quotient

- ▶ QAlbumin

### Albuminometer nach Esbach

- ▶ Esbach-Probe

### Aldehyddehydrogenase, der Erythrozyten bei Alkoholmissbrauch

- ▶ Alkoholmissbrauchskenngrößen

### Aldehydreaktion, umgekehrte

- ▶ Hoesch-Test

## Alder-Granulationsanomalie

H. Baum

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

**Englischer Begriff** Alder's anomaly

**Definition** Hereditäre Granulationsanomalie der Leukozyten infolge einer enzymopathischen Polysaccharidspeicherung.

**Beschreibung** 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 (▶ **Leukozyt**), 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; s. ▶ **Mukopolysaccharide und Glykosaminoglykane**) und können bei bestimmten hereditären Mukopolysaccharidosen (Dysostosis multiplex, Pfäundler-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 Leukocyten. *Dtsch Arch Klin Med* 183:372–378
- Löffler H, Rastetter J (1999) *Atlas der klinischen Hämatologie*, 5. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 44–46

## Alder-Reilly-Granulationsanomalie

- ▶ Alder-Granulationsanomalie

## ALDH

- ▶ Acetaldehyddehydrogenase

## 18-Aldokortikosteron

- ▶ Aldosteron

## Aldolase A

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** EC 4.1.2.13; [Fruktose-1,6-Diphosphat-Aldolase](#); [Muskelaldolase](#)

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

**Definition** Enzym der Glykolyse. Katalysiert die Reaktion D-Fruktose 1,6-bisphosphat  $\rightarrow$  Glyzerophosphat + D-Glyzeraldehyd-3-Phosphat. Aldolase A ist eine aus 4 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.

**Beschreibung** 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 und D. Peetz

**Synonym(e)** EC 4.1.2.13; [Fruktose-1,6-Diphosphat-Aldolase](#); [Fruktaldolase](#); [Leberaldolase](#)

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

**Definition** Spezifität wie [▶ Aldolase A](#). Homotetramer aus 4 B-Untereinheiten, das vorwiegend in der Leber exprimiert wird. Molmasse des Tetramers ca. 159 kDa.

**Beschreibung** 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

Baker P II, Ayres L, Gaughan S, Weisfeld-Adams J (2015) Hereditary fructose intolerance. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, LJH B, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, RJH S, Stephens K (Hrsg) GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle; 1993–2017

## 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.

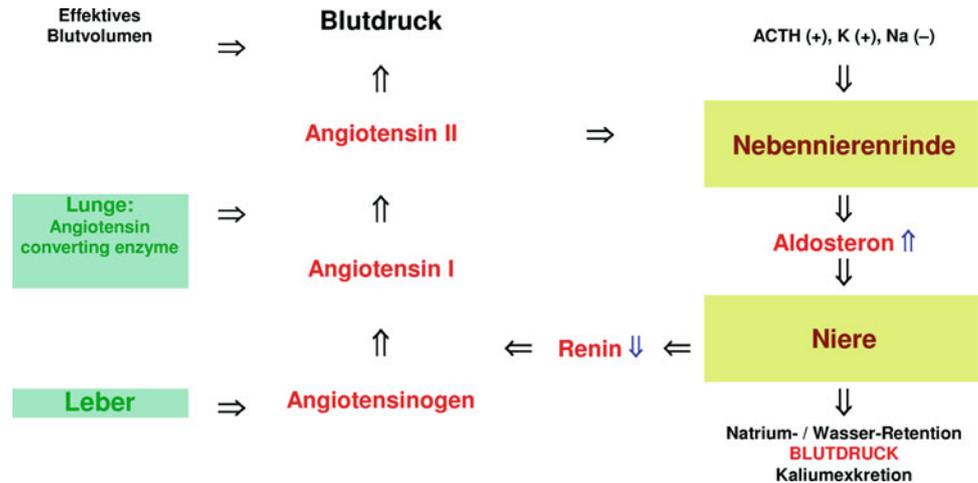
### Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination

- Synthese ([▶ Steroidhormone](#)): Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (NNR) aus dem Cholesterin gebildet. Hierbei sind verschiedene spezifische Enzyme beteiligt: das Cholesterinseitenketten-abspaltende Enzym CYP11A1 (P450<sub>SCC</sub>) führt zum Pregnenolon, die 3 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase 3 $\beta$ -HSD bildet das [▶ Progesteron](#), mithilfe 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. Mithilfe der Aldosteronsynthese 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 Minuten.

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

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



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 4 Aminosäuren ab, wodurch das biologisch inaktive Angiotensin I entsteht. Durch einen weiteren Abbau wird mithilfe 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 abgesenkt.

- **Hyperaldosteronismus:**

- **Primärer Hyperaldosteronismus (PHA):** Aldosteron erhöht, **Renin** erniedrigt:
  - **Conn-Syndrom (60–80 % des PHA):** Die Ursache liegt in einem Nebennierenrindenadenom, 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 Nebennierenrinden (1–5 % des PHA).**
  - **Glukokortikoid-supprimierbarer Hyperaldosteronismus (1–3 % des PHA):** Autosomal dominant vererbte Form des Hyperaldosteronismus als Folge einer Mutation der Aldosteronsynthetase, bei der ein chimäres Gen aus CYP11B1 und CYP11B2 gebildet wird, in deren Folge das Mineralokortikoid

11-Desoxykortikosteron, neben 18-OH-Kortisol, vermehrt produziert wird. Das 11-Desoxykortikosteron unterliegt der ACTH-Kontrolle, sodass dieser Mineralokortikoidüberschuss 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 Nephroblastom (Wilms-Tumor) oder extrarenalen Renin-bildenden Tumoren mit Lungenkarzinomen oder Karzinomen des uterogenitalen Trakts.**
- **Maligne Hypertonie assoziiert mit Gefäßschädigungen (Netzhautblutungen, Enzephalopathie, Papillenödem).**
- **Schwangerschaft: Östrogen-induzierte Erhöhungen des Reninsubstrates sowie die Antialdosteronwirkung des erhöhten Progesterons bewirken eine Renin- und Aldosteronerhöhung.**
- **Verminderung des Extrazellulärvolumens infolge Flüssigkeitsverlust durch Schwitzen, Durchfälle, Diuretika etc. führen gegenregulatorisch zur Erhöhung von Renin und Aldosteron.**
- **Pseudohypoaldosteronismus Typ I (PHA I). Ursache: Aldosteronrezeptordefekt (autosomal dominante Form) oder Mutation im epithelialen Natriumtransporter (autosomal-rezessive Form). Symptom: Salzverlust in der Kindheit. Therapie: Kochsalzgaben (resistent gegenüber Mineralokortikoidtherapie). Hormondiagnose: erhöhtes Aldosteron und erhöhtes Renin.**
- **Herzinsuffizienz, Leberzirrhose: verminderte metabolische Clearance von Aldosteron.**

- Bartter-Syndrom: fehlende Natriumrückresorption durch Mutationen des Furosemid-sensitiven Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl-Kotransporters, des apikalen K<sup>+</sup>-Kanals oder des basolateralen Cl-Kanals.
- Gitelman-Syndrom: Mutation im Thiazid-sensitiven Natriumchlorid-Kotransporter mit folgender Hypokaliämie.
- Hypoaldosteronismus:
  - Aldosteronsynthese-Typ-I-Defekt, 18-Hydroxylase-mangel (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-Methyloxidase-[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 Mineralkortikoiden zu den Glukokortikoiden infolge der langandauernden ACTH-Stimulation.
  - Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz (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** Blut: 20–25 °C 8 Stunden; Serum, Plasma: 20–25 °C 8 Stunden, 4–8 °C 24 Stunden, –25 °C >3 Monate.

### Präanalytik

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

### Analytik

- ▶ **Immunoassay**, Chemilumineszenz-Immunoassays (▶ **Chemolumineszenz**), ELISA (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent assay**), ▶ **Radioimmunoassay**, Flüssigkeits-Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS); 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: ng/L × 2,77 = pmol/L
- Harn-Aldosteron-C-18-Glukuronid: µg/24 Stunden × 1,81 = nmol/24 Stunden

**Referenzbereich – Erwachsene** Serum, Plasma:

Serum oder Plasma	Konzentration (pmol/L)
Liegende Körperhaltung	80–450
Aufrechte Körperhaltung	100–870

Urin:

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

**Referenzbereich – 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, Nebennierenrindenerkrankungen
- 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 Nebennierenrindeninsuffizienz, 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 (s. nachfolgende Tabelle)

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

**Literatur**

- Grebe SKG, Singh R (2011) LC-MS/MS in the Clinical Laboratory – Where to From Here? Clin Biochem Rev 32:5–31
- Hubl W, Thomas L (2005) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1406–1424

Schirpenbach C, Segmiller F, Diederich S et al (2009) The diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism in Germany – results on 555 patients from the German Conn Registry. Dtsch Arztebl Int 106:305–311

Willenberg HS (2014) Conn-Syndrom. In: Lehnert H (Hrsg) Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

**Aldosterone-18-delta-glucuronoside**► [Aldosteron-18-Glukuronid](#)**Aldosteron-18-Glukuronid**

W. Hubl

**Synonym(e)** [Aldosterone-18-delta-glucuronoside](#)**Englischer Begriff** aldosterone-18-glucuronide

**Definition** Aldosteron-18-Glukuronid entsteht durch Konjugierung von ► [Aldosteron](#) mit Glukuronsäure und wird über die Niere im Harn ausgeschieden.

**Beschreibung** Es wurde vor der Etablierung moderner Analysenverfahren für Aldosteron zur Basisdiagnostik des Hyper- bzw. Hypoaldosteronismus analysiert. Es wird gelegentlich noch im Harn im Rahmen des Kochsalzbelastungstestes nach 4 Tagen oraler Kochsalzbelastung bei Kontraindikationen bzw. einer Undurchführbarkeit des intravenösen Testes bestimmt (Diederich et al. 2007). Darüber hinaus gilt es wegen des relativ hohen analytischen Aufwands (Hydrolyse, Extraktion, anschließende ► [Chromatographie](#) bzw. ► [Immunoassay](#)) und der eingeschränkten diagnostischen Sensitivität heute als obsolet.

**Literatur**

- Diederich S, Bidlingmaier M, Quinkler M, Reincke M (2007) Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus. Med Klin 102:16–21
- Hubl W, Thomas L (2005) Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1406–1424

**Aldosteron-Othostase-Test**► [Orthostase-Test](#)

## 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 Normokaliämie im Frühstadium der Erkrankung, wobei die ▶ **Renin**- bzw. ▶ **Aldosteron**-Werte noch im Referenzbereich bzw. im leicht erhöhten Bereich liegen können.

**Durchführung** Aldosteron- und Reninbestimmungen 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 Normokaliämie mit Hormonwerten im Referenzbereich vor.

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

Neben der getrennten Erfassung der Hormone wird nun eine Quotientenbildung 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 Reninkonzentration
- Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA; ▶ **Chemolumineszenz**, ▶ **Immunoassay**), ▶ **Radioimmunoassay**, ▶ **Flüssigkeitschromatographie**-Tandem-Massenspektrometrie (▶ **LC-MS/MS**)

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** EDTA-Plasma.

**Probenstabilität** Bei Raumtemperatur 4 Stunden stabil. Nicht kühlen, da es zur Kryoaktivierung des Renins kommen kann! Tiefgefroren 12 Monate stabil. Blutentnahme nach mindestens 2 Stunden 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. Reninaktivität 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 ( $\geq 3$  Antihypertensiva)
- Nebennierenzufallstumor und Hypertonie

### Literatur

- Fuller PJ (2013) Adrenal diagnostics: an endocrinologist's perspective focused on hyperaldosteronism. Clin Biochem Rev 34(S):111–116
- Grebe SKG, Singh R (2011) LC-MS/MS in the clinical laboratory – where to from here? Clin Biochem Rev 32:5–31
- 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
- Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E et al (2012) Factors affecting the aldosterone/renin ratio. Horm Metab Res 44(S):170–176

## Aldosteron-Suppressionstest

- ▶ **Kochsalz-Belastungstest**

---

## Alias

- ▶ Benutzerkennung

---

## 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, Berlin/Heidelberg/New York, S 216–218
- Löffler H. (1998) Zytochemische Methoden. In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzell Diagnostik. Springer, Berlin, S 195–196

---

## Alkalifehler

- ▶ Ionenselektive Elektrode

---

## 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 *p*CO<sub>2</sub> = 40 mmHg und bei Raumtemperatur.

**Beschreibung** 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 ▶ [Standardbicarbonat](#) ersetzt.

### Literatur

- Peters JP, van Slyke DD (1932) Quantitative clinical chemistry. II. Methods, 1. Aufl. Williams and Wilkins, Baltimore

---

## Alkalische Leukozytenphosphatase

- ▶ [Leukozytenphosphatase, alkalische](#)

---

## Alkalische Neutrophilenphosphatase

- ▶ [Leukozytenphosphatase, alkalische](#)

---

## Alkalische Phosphatase(-Isoenzyme)

- ▶ [Phosphatase, alkalische](#)

## Alkaloide

T. Arndt

**Synonym(e)** Pflanzenalkali

**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).

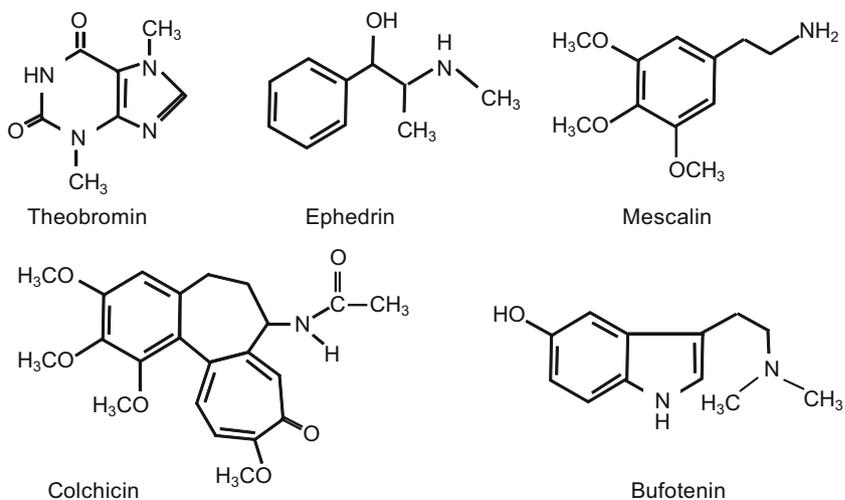
**Beschreibung** Der Begriff Alkaloid wurde im Jahr 1819 vom Apotheker Carl Friedrich Wilhelm Meißner (1792–1853) vorgeschlagen. In seiner Arbeit „Ueber ein neues Pflanzenalkali (Alkaloid)“ beschreibt er ein Extrakt aus dem Samen des Läusekrauts (Sabadill, *Schoenocaulon officinale*) und schließt seinen 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“ (Meißner 1819). Diese „Ur-

definition“ der Alkaloide berücksichtigt also ausschließlich die alkaliähnlichen 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, Norlaudanolin und Morphin [► **Morphin(derivate)**]) 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 nicht enzymatischer Umwandlung (Giftung) des Alkaloids nachweisbar wird. Darüber hinaus sind einerseits auch viele Nichtalkaloide pharmakologisch wirksam und werden andererseits wichtige Wirkstoffe trotz Alkaloideigenschaften 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,

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



während z. B. Kohlenstoffgerüst und Stickstoff der Pseudoalkaloide nicht aus Aminosäuren, sondern oft aus isoprenoide (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 10.000 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 (► **Tabak-Alkaloide**) in der Wurzel

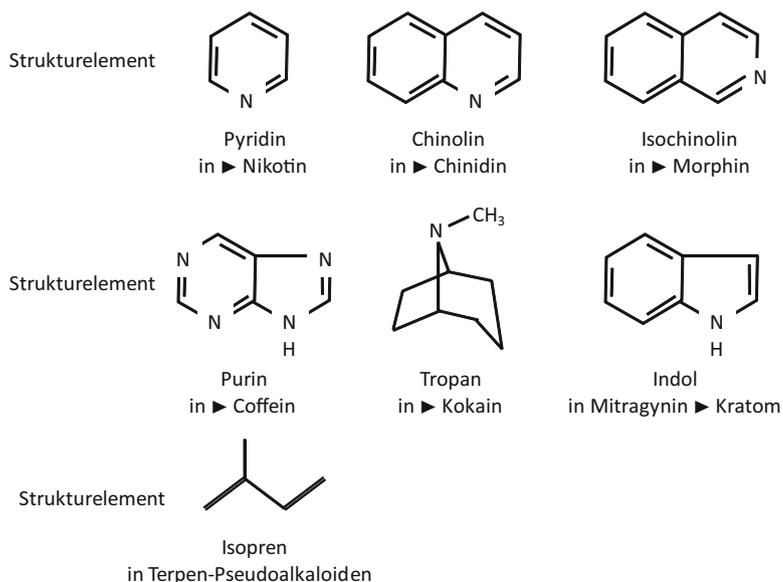
der Tabakpflanze produziert und in den Blättern als Schutz vor Fressfeinden gespeichert. Eigenschutz wird auch durch die Synthese spezieller Transport- und Speicherformen (z. B. N-Oxide) erreicht, die als sog. Prodrug vom „Feind“ aufgenommen und erst in dessen Organismus durch chemische Modifikation in das eigentliche, toxische Alkaloid umgewandelt werden. Für die toxikologische Bewertung einer Alkaloidvergiftung sind deshalb Kenntnisse zu den aufgenommenen Pflanzenteilen sowie zur Pharmakodynamik 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 ► **Kolorimetrie** und ► **Immunoassay** verfügbar. Sie liefern aber oft nur eine grobe Orientierung und unterliegen vielen Fehlerquellen, die zu falsch-positiven und falsch-negativen Testergebnissen (► **Testergebnis, falsch-positives**; ► **Testergebnis, falsch-negatives**) führen können. Spezifischer sind Nachweistechiken auf der Basis von ► **Chromatographie** und ► **Massenspektrometrie**, wobei die Gaschromatographie-Massenspektrometrie (► **GC-MS**) trotz zunehmender Bedeutung der Flüssigkeitschromatographie-

### Alkaloide, Abb. 2

Grundstrukturelemente ausgewählter Alkaloidgruppen mit Beispielalkaloiden (Strukturformeln s. unter dem jeweiligen Stichwort)



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 (2010).

## Literatur

- 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>. Zugriffen am 28.09.2011
- 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. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart

## Alkalose, metabolische

O. Müller-Plathe

**Englischer Begriff** metabolic alkalosis

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

**Beschreibung** Allen metabolischen 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  $p\text{CO}_2$  (► [Kohlendioxidpartialdruck](#)), jedoch nur soweit die Notwendigkeit der Sauerstoffversorgung es erlaubt. Die Entscheidung, ob die Störung in normaler Weise kompensiert ist oder nicht, kann mithilfe des Diagramms im Stichwort ► [Säure-Basen-Stoffwechsel](#) getroffen werden.

Es werden 2 Gruppen der metabolischen Acidose unterschieden:

1. *Additionsalkalosen* durch erhöhte Basenzufuhr:
  - Gabe von Bicarbonat („Natron“), basischen Antacida, Citrat, Laktat, Acetat

- Milchalkalisyndrom (Burnett-Syndrom)
  - Posthyperkapnie: vorübergehend weiter bestehende  $\text{cHCO}_3^-$ -Erhöhung nach plötzlicher Normalisierung einer kompensierten chronischen Hyperkapnie durch Freimachung der Luftwege
2. *Subtraktionsalkalosen* durch Verlust von Säure:
    - Gastrointestinaler Säureverlust: gastrische Alkalose durch Erbrechen oder Magensaftdrainage, kongenitale Chloridarrhö, villöses Adenom
    - Renaler Säureverlust: exzessive Mineralokortikoidwirkung bei primärem und sekundärem Aldosteronismus, Cushing-Syndrom, Kortikoidmedikation, Bartter-Syndrom, Pseudo-Conn-Syndrom (Glycyrrhizinsäure 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. Respir 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.

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

Bei der *akuten* respiratorischen Alkalose (z. B. Hyperventilationssyndrom) besteht ein starker pH-Wert-Anstieg, denn es findet lediglich Pufferung durch die Nichtbicarbonatpuffer 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 mithilfe des Diagramms im Stichwort ► [Säure-Basen-Stoffwechsel](#) 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 (gramnegative 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 Calciumfraktion im Plasma (► [Calcium](#)), evtl. mit Krämpfen, Parästhesien, Bronchiolenspasmus, typischen EKG-Veränderungen und Rhythmusstörungen. Abnahme der Hirndurchblutung, evtl. 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. *Respir Care* 46:384–391

## Alkanthiole

► [Mercaptane](#)

## Alkapton

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Homogentisinsäurederivate](#)

**Englischer Begriff** alkapton

**Definition** Im Urin und im Gewebe durch Oxidation entstehendes schwarz-braunes Abbauprodukt der ► [Homogentisinsäure](#), das sich bei Aufbewahrung des Urins unter Luftzutritt bei Patienten mit ► [Alkaptonurie](#) (seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Tyrosinstoffwechsels) charakteristischerweise bildet.

**Beschreibung** Das als Alkapton bezeichnete, schwarzbraune 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 Homogentisatdioxigenase [EC 1.13.11.59]) zwingend.

## Literatur

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

## Alkaptonurie

W. G. Guder

**Synonym(e)** [Homogentisinazidurie](#)

**Englischer Begriff** alkaptonuria

**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 bei 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. Guder

**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 überwachen.

**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, atrialem natriuretischen Faktor, Glukose
- Anstieg von Renin, Aldosteron, Triglyzeriden, Laktat, pH und Bicarbonat

### Chronische Effekte:

- Verminderung von Osteocalcin, Phosphat, Glutathion, Glukose, Fibrinogen, LDL-Cholesterin, Retinol-bindendem Protein, freiem Testosteron
- Anstieg von  $\gamma$ -Glutamyltransferase (Induktion), Alaninaminotransferase (Leberschaden), Cholesterin, Triglyzeriden, Östradiol, Adrenalin, Noradrenalin, Kohlenhydrat-defizientem Transferrin, Harnsäure, alkalischer Phosphatase, MCV der Erythrozyten.

Hiervon sind die toxischen Wirkungen von ► [Methanol](#) abzugrenzen.

### Literatur

- Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B (2009) Diagnostic Samples: from the Patient to the Laboratory, 4. Aufl. Wiley-Blackwell, Weinheim
- Young DS (2007) Effects of Preanalytical Variables on Clinical Laboratory Tests, 3. Aufl. AACC Press, Washington, DC

---

## Alkoholbestimmung nach Widmark

► [Widmark-Verfahren der Alkoholbestimmung](#)

---

## Alkoholdehydrogenasen

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [ADH](#)

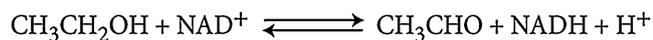
**Englischer Begriff** alcohol dehydrogenases

**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  $\text{NAD}^+$  als Coenzym 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 79–83 kDa) des oxidativen Abbaus von Ethanol, die folgende reversible Reaktion katalysieren:

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

Klasse	Genlokus	Allele	Untereinheiten	K <sub>m</sub>	Auftreten
I	ADH <sub>1</sub> ADH <sub>2</sub>	ADH <sub>1</sub>	α <sub>1</sub>	0,1–1,0 mmol/L 1,0–4,0 mmol/L	Leber Leber, Lunge
		ADH <sub>2*1</sub>	β <sub>1</sub>		
		ADH <sub>2*2</sub>	β <sub>2</sub>		
		ADH <sub>2*3</sub>	β <sub>3</sub>		
I	ADH <sub>3</sub>	ADH <sub>3*1</sub>	γ1		Leber, Magen
I	ADH <sub>3</sub>	ADH <sub>3*2</sub>	γ2		Leber, Magen
II	ADH <sub>4</sub>	ADH <sub>4</sub>	Π	34 mmol/L	Leber, Kornea, Niere, Lunge, alle Gewebe
III	ADH <sub>5</sub>	ADH <sub>5</sub>	X	>1,0 mol/L	Leber, Magen, Haut, Kornea
IV	ADH <sub>7</sub>	ADH <sub>Δ</sub>	Δ	41,0 mmol/L	
IV		ADH <sub>μ</sub>	M		Leber, Magen
V	ADH <sub>6</sub>	ADH <sub>6</sub>	–	28,0 mmol/L	–



Die ADH-Aktivität in der Leber nimmt von der perivenösen Zone 3 zur periportalen Zone 1 des Leberazinus kontinuierlich zu. Neben Ethanol und anderen aliphatischen Alkoholen wird eine Vielzahl endo- und exogener Substrate oxidativ in Anwesenheit von NAD<sup>+</sup> als Coenzym 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 maximalen Reaktionsgeschwindigkeit erreicht werden. Gegenwärtig sind mehr als 20 Isoenzyme, die von 7 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.

## 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

► Alkoholmissbrauchskenngrößen

## Alkoholmissbrauchskenngrößen

T. Arndt

**Synonym(e)** Alkoholismusmarker; Kenngrößen Alkoholabusus

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

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

**Beschreibung** Verbreiteter Alkoholmissbrauch und die daraus resultierenden individuellen und gesellschaftlichen Belastungen führ(t)en zu einer anhaltenden Suche nach aussagekräftigen Kenngrößen des Alkoholmissbrauchs. Hierzu wurde eine Vielzahl von Parametern vorgeschlagen, die sich zumeist wegen mangelnder diagnostischer Aussagekraft und/oder komplexer Analytik nicht durchsetzten (Tab. 1).

Der Nachweis akuten Alkoholmissbrauchs erfolgt derzeit über die Blutalkoholkonzentration (► Ethanol), ein Stunden bis wenige Tage zurückliegender Alkoholkonsum über ► Ethylglukuronid (EtG) und ► Ethylsulfat (EtS) im Urin. Allgemein akzeptierte Kenngrößen für chronischen Alkoholmissbrauch sind ► Carbohydrate-deficient transferrin (CDT; derzeit höchste diagnostische Spezifität) und die ► γ-Glutamyltransferase-Aktivität im Serum (GGT; derzeit höchste diagnostische Sensitivität).

Neuere vor allem in der forensischen Toxikologie propagierte Parameter sind EtG und ► Fettsäureethylester, ► Phosphatidylethanol sowie ► N-Acetyltaurin.

**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 B12)	Oft zur Diagnose herangezogen, obwohl vielfältige Zustände zu falsch-positiven Diagnosen führen können, z. B. Vitaminmangel, Retikulozytosen und hämatologische Tumoren, nicht alkoholische Lebererkrankungen, Rauchen und Drogenmissbrauch Diagnostische Aussagekraft zusätzlich reduziert durch verzögerte Ansprechzeit 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 in ethanolgeschädigten 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 Myokardmuskelerkrankungen, nicht alkoholische Lebererkrankungen
Glutamatdehydrogenase-(GLDH-) Aktivität im Serum	Bevorzugte Schädigung der GLDH-reichen Hepatozyten der perivenösen Zone	Diagnostische Sensitivität und Spezifität zu gering, stark beeinflusst durch nicht alkoholische 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- $\beta$ -Carboline)	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 nicht alkoholischen 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 nicht alkoholischen Lebererkrankungen, reagiert schnell auf Abstinenz und Rückfall, deshalb für Verlaufskontrolle und nicht für Screening propagiert, analytisch aufwendig
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 Hepatozytenmitochondrien durch Ethanol mit Austritt der mAST	Vor allem bei Alkoholikern, aber auch bei nicht alkoholischen Lebererkrankungen erhöht
Aldehyddehydrogenase-Aktivität der Erythrozytenaktivität	Ethanolinduzierte 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 nicht alkoholischen Lebererkrankungen,

(Fortsetzung)

**Alkoholmissbrauchskenngrößen, Tab. 1** (Fortsetzung)

Kenngröße Anstieg bei Alkoholmissbrauch	Pathobiochemischer Mechanismus	Bewertung der diagnostischen Aussagekraft
		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 ethanolbedingte Hemmung der Aldehyddehydrogenase bzw. Anstieg des NADH/NAD <sup>+</sup> -Quotienten	Stark von Serotoninaufnahme beeinflusst (viele Südfrüchte sind serotoninreich), Spezifität des 5-HTOL/5-HIES-Quotienten relativ hoch, gute Ergänzung zum CDT, da kurzfristigerer 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

## Literatur

- Arndt T (2011) Biomarker des Alkoholkonsums – Eine Übersicht. Toxichem Krimtech 78:419–430
- Arndt T, Gressner AM, Kropf J (1994) Labordiagnostik und Kontrolle des Alkoholabusus – ein Plädoyer für Carbohydrate-Deficient-Transferrin (CDT). medwelt 45:247–257
- Dasgupta A (2015) Alcohol and its biomarkers – clinical aspects and laboratory determination. Elsevier, Amsterdam/Heidelberg/New York

## Alkylnitrite

- Poppers

## Alkylphosphate

- Organophosphate

## All ion fragmentation

- MS/MS<sup>all</sup>

## Allel-Ausfall

- Allelic Drop-out (Allelausfall)

## Allelic Drop-out (Allelausfall)

J. Arnemann

**Synonym(e)** Allel-Ausfall

## Englischer Begriff allelic Drop-out

**Definition** Unter Allelic Drop-out (Allelausfall) versteht man den fehlerhaften Ausfall bzw. den aufgrund meist fehlerhafter technischer Konstellationen nicht erfolgten Nachweis eines Allels.

**Beschreibung** Der Allelic Drop-out (Allelausfall) als Folge einer PCR beruht meist auf einer problembehafteten Bindung der PCR-Primer. Im eher selteneren Fall könnte die DNA-Menge für einen PCR-Ansatz zu gering sein, sodass ein oder mehrere Allele in einem Ansatz nicht amplifiziert werden. Häufiger führen seltene Sequenzvarianten oder Mutationen im Abschnitt der Primerbindungssequenz auf der genomischen DNA zu einer Veränderung der Annealingtemperatur und damit zu einer suboptimalen oder gar fehlenden Bindung der Primer. Der DNA-Abschnitt mit der Sequenzvariante wird somit nicht amplifiziert und entgeht der Auswertung.

## Literatur

- Hahn S, Garvin AM, Di Naro E et al (1998) Allele drop-out can occur in alleles differing by a single nucleotide and is not alleviated by preamplification or minor template increments. Genet Test 2:351–355

## 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 Sofort-

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

**Beschreibung** 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. Beispielhaft 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 hitzelabil. Die biologische Funktion ist derzeit unklar. PR-10-Proteine rufen in der Regel eher leicht verlaufende allergische Reaktionen und lokale Symptome hervor. Zu dieser Familie gehören Allergenkomponenten wie z. B.:

- 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 pollenassoziierten 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 Pflirsich
- 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 von 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-Antikörper eingesetzt. Zusätzlich ist denkbar, sie zukünftig nach Standardisierung des Herstellungsprozesses („good manufacturing practice“) im Rahmen der spezifischen Immuntherapie (SIT) einzusetzen.

## Literatur

Kleine-Tebbe J, Ollert M, Jakob T (2010) Nomenklatur, Proteinfamilien, Datenbanken und potenzieller Nutzen. *Allergo J* 19:390–394  
[www.allergen.org](http://www.allergen.org)  
[www.allergome.org](http://www.allergome.org)  
[www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/](http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/). Zugriffen am 23.08.2017

---

## Allergen-Quantifizierung

H. Renz und B. Gierten

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

**Funktion – Pathophysiologie** Um das Ausmaß einer allergenen Exposition (z. B. in Innenräumen) abschätzen zu können, werden Staubproben der betreffenden Räume gesammelt

und auf Majorallergene untersucht. Majorallergene sind die Bestandteile eines ► **Antigens**, die am häufigsten allergieauslösend sind. Die wichtigsten Majorallergene können dem Referenzwert der folgenden Tabelle entnommen werden:

Allergen	Majorallergen (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 sog. 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 Allergenepitope. Die Allergene müssen in einem vorgeschalteten Schritt aus den 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 Innenraumstaubproben: ng/g Staub.

**Referenzbereich – Erwachsene** s. Tabelle.

**Referenzbereich – Kinder** s. Tabelle.

### 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 der o. g. Tabelle 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 am Main, S 1120 f

## Allergenspezifisches IgG

- **Antikörper, präzipitierende**

## Allgemeine Suchanalyse

B. Güssregen

**Synonym(e)** **General unknown**

**Englischer Begriff** general unknown; multi target screening (analysis)

**Definition** Qualitative Suchanalyse.

**Beschreibung** Bei der allgemeinen Suchanalyse wird in einer Patientenprobe ungerichtet nach toxischen Substanzen, Medikamenten oder Drogen gesucht. Die häufigsten Anwendungen sind Fälle von akuten Intoxikationen oder Todesfälle mit ungeklärter Ursache. Meist wird die Analyse mithilfe der ► **GC-MS**, zunehmend aber auch mit hochauflösenden ► **LC-MS**-Techniken durchgeführt.

## Alloalbumine

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Genetisches Bisalbumin; Paraalbumin

**Englischer Begriff** alloalbumin; paralbumin; bisalbumin

**Definition** Selten auftretende, durch Einzelpunktmutation bedingte genetische Albuminvarianten mit veränderter elektrophoretischer Mobilität ohne klinische Bedeutung.

**Beschreibung** Seit der Erstbeschreibung im Jahr 1955 durch P.G. Scheurlen (1955) 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 aufgrund unterschiedlicher elektrophoretischer Mobilität der leicht strukturvarianten Albumine zufällig entdeckt, 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

- Scheurlen PG (1955) Über Serumeiweißveränderungen beim Diabetes mellitus. *Klin Wochenschr* 33:198–205  
 Somos S (1996) Alloalbuminaemia as a curious laboratory finding. *Clin Chim Acta* 254:73–76

## Alloantigene

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Englischer Begriff** alloantigen

**Definition** Körperfremdes Antigen, welches von einem anderen Organismus derselben biologischen Spezies stammt.

**Beschreibung** Alloantigene sind Antigene (s. ▶ **Antigen**), 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 (▶ **Blutgruppenantigene**, **erythrozytäre**). 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, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Englischer Begriff** alloantibody

**Definition** Antikörper, der gegen ein körperfremdes Antigen gerichtet ist, das von einem anderen Organismus derselben biologischen Spezies stammt.

**Beschreibung** Alloantikörper sind ▶ **Antikörper**, die sich gegen Antigene (s. ▶ **Antigen**), z. B. gegen Blutgruppenantigene (▶ **Blutgruppenantigene**, **erythrozytäre**), 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 2 oder 3 Erythrozyten, deren Antigene bekannt sind und deren Antigenmuster sich ergänzt, um jeweils antigenpositive 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 (s. ▶ **Isoagglutinine**) 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

## Alloantikörper gegen Spermatozoen (bei der Frau)

- ▶ Antikörper gegen Spermatozoen

## Allogene Adsorption

- ▶ Adsorption erythrozytärer Antikörper

## Alloisoleucin

A. C. Sewell

**Englischer Begriff** alloisoleucine

**Definition** Marker der Ahorn-Sirup-Krankheit.

**Beschreibung** 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 Aminosäureanalytik 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) Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore  
 Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer, Heidelberg/Berlin/New York, S 53–90

## ALLP-Index

- ▶ [Leukozytenphosphatase, alkalische](#)

## Allysin

- ▶ [α-Aminoadipinsemialdehyd \(α-AASA\)](#)

## ALM

- ▶ [Akkreditierte Labore in der Medizin e.V.](#)

## Alpha-1-Fetoprotein

- ▶ [α<sub>1</sub>-Fetoprotein](#)

## Alsever-Lösung

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [Alsever-Puffer](#)

**Englischer Begriff** Alsever's solution

**Definition** Antikoagulierende Pufferlösung zur Aufbewahrung von Erythrozyten für Testzwecke, beispielsweise ▶ [Komplementbindungsreaktion](#).

**Beschreibung** Die Alsever-Lösung, benannt nach dem US-amerikanischen Hämatologen John Bellows Alsever (1908–1978), ist ein antikoagulierendes (durch Zusatz von Natriumcitrat), isotones, 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 Schaffblut. 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

## Alsever-Puffer

► [Alsever-Lösung](#)

## ALT

► [Alanin-Aminotransaminase](#)

## Alter

T. Arndt

**Synonym(e)** [Altersstufen](#); [Lebensabschnitte](#)

**Englischer Begriff** age; age groups

**Definition** Phasen der nachgeburtlichen Entwicklung, die unter Berücksichtigung körperlicher, sexueller und psychosozialer Entwicklungsabschnitte in bestimmte Altersstufen eingeteilt werden (Pschyrembel 1990).

**Beschreibung** Das Alter eines Patienten ist eine wichtige Einflussgröße (► [Einflussgrößen](#)) und prägt für viele labormedizinische Kenngrößen zeitweise oder permanent den Referenzbereich (► [Referenzbereich, biologischer](#); ► [Referenzbereich, dosisbezogener](#)). Laborergebnisse sollten deshalb stets anhand altersspezifischer Referenzbereiche beurteilt werden, wenn für die betrachtete Kenngröße eine Altersabhängigkeit bekannt ist.

Als besonders schwierig erweist sich die Ermittlung valider Referenzbereiche für Patienten unterhalb des Erwachsenenalters. Einerseits, weil Probennahmen zu Studienzwecken an Kindern und Jugendlichen aus ethischen Gründen erschwert sind. Andererseits, weil derzeit nicht geregelt ist, wie die Altersgruppen bei Referenzbereichsermittlungen zu unterteilen sind. In der Folge sind zwar vielfältige altersabhängige Referenzbereiche verfügbar. Sie variieren aber oft bzgl. der untersuchten Altersgruppen, beruhen oft auf zu geringen, statistisch nicht ausreichenden Probandenzahlen und sind deshalb für vergleichende Studien bzw. verallgemeinernde Schlussfolgerungen kaum geeignet.

Es wäre zu prüfen, ob eine Gruppierung wie z. B. in der folgenden Tabelle „Lebensabschnitte des Menschen“ (aus Pschyrembel 1990) zu einer Standardisierung bei der Ermittlung altersabhängiger Referenzbereiche beitragen könnte:

Alter	Bezeichnung
Geburt – 28. Tag	Neugeborenes
29. Tag – 12 Monate	Säugling
1.–3. Lebensjahr	Kleinkind
3.–6. Lebensjahr	Vorschulkind
6.–16. Lebensjahr	Schulkind
16.–18. Lebensjahr	Jugendlicher
18.–25. Lebensjahr	Junger Erwachsener
Ab 25. Lebensjahr	Erwachsener
25.–50. Lebensjahr	Leistungsphase
50.–65. Lebensjahr	Rückbildungsphase
Ab 65. Lebensjahr	Alterung, Senium

## Literatur

Pschyrembel (1990) Klinisches Wörterbuch, 256. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin/New York, S 930

## Alternativhypothese

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)**  $H_1$

**Englischer Begriff** alternative hypothesis

**Definition** Als Alternativhypothese wird die zur Nullhypothese komplementäre Aussage bezeichnet.

**Beschreibung** 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

## Alternativmatrix

- ▶ Matrix, alternative

## Altersabhängigkeit

- ▶ Einflussgrößen

## Altersstufen

- ▶ Alter

## Alu-Elemente

J. Arnemann

**Synonym(e)** Alu-Repeats

**Englischer Begriff** Alu repeats

**Definition** Alu-Elemente bilden eine primatenspezifische Familie nicht funktioneller repetitiver DNA-Sequenzen, die in über 1 Million Kopien vorkommen und ungefähr 11 % des humanen Genoms ausmachen.

**Beschreibung** Die Alu-Elemente bestehen aus ca. 300 bb langen Abschnitten, die sich mit dem Restriktionsenzym Alu I in 2 Abschnitte von 170 bzw. 130 bp spalten lassen und damit den Namen gaben. Aufgrund der Größe gehören die Alu-Elemente zur Gruppe der SINEs („short interspersed elements“).

Strukturell bestehen die Alu-Elemente aus 2 homologen, ursprünglich duplizierten Elementen, die über einen Linker miteinander verbunden sind. Ursprünglich stammen die transkribierten Kopien der kleinen zytoplasmatischen 7SL-RNA-Partikeln ab, die als Bestandteil des Signalerkennungspartikel (SRP) eine wesentliche Funktion beim cotranslationalen Transport von Proteinen haben. Wie auch die 7SL-RNAs werden die Alu-Elemente von der RNA-Polymerase III transkribiert, aber nicht translatiert.

Die Alu-Elemente werden flankiert von jeweils 2 kurzen repetitiven Elementen („direct repeats“), was als Hinweis auf die Transposoneigenschaft gewertet wird. Die Alu-Elemente wurden durch Retroposition im Genom vervielfältigt und genomweit, oftmals auch in den Intronbereichen oder 3'-untranslatierten Bereichen, verteilt. Als

Fehler während der Meiose können Alu-Insertionen in Genen zu einem Funktionsausfall und weitergehend zu einer Manifestation als genetisch erbliche Erkrankung führen, wie z. B. Brustkrebs, Neurofibromatose oder familiäre Hypercholesterinämie.

## Literatur

Batzer MA, Deininger PL (2002) Alu repeats and human genomic diversity. *Nat Rev Genet* 3:370–379

## Aluminium

D. Meißner und T. Arndt

**Englischer Begriff** aluminium

**Definition** Aluminium (chemisches Symbol: Al) ist ein ubiquitär vorkommendes Leichtmetall mit der Ordnungszahl 13. Es ist das dritthäufigste Element der Erdkruste. Al gehört zu den für den Menschen nicht essenziellen ▶ **Ultrapurenelementen**.

**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 Stunden (Plasma).

**Funktion – Pathophysiologie** Wegen des ubiquitären Vorkommens ist eine Exposition des Menschen unvermeidlich. Die Gefährdung beruht hauptsächlich auf der neurotoxischen Wirkung des Aluminiums.

Orale Belastung in erster Linie durch kontaminierte Brunnen, Al-haltige 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**, 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, Serum, Urin, Knochen, Gehirn, Haare.

**Probenstabilität** Plasma, Serum: 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** Plasma, Serum <5 µg/L, Urin <15 µg/L (Umweltbundesamt 1998), Haare <10 µg/g (Wilhelm 1994), Knochen <13 µg/g und Gehirn <3,5 µg/g Trockengewicht (Schaller et al. 1994).

**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.

PTWI-Wert: 7 mg/kg KG, Grenzwert im Trinkwasser: 200 µg Al/L.

BAT-Wert: Urin 50 µg/g Kreatinin (DFG 2017).

**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

- DFG (2017) Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 53. MAK- und BAT-Liste 2017. Wiley, Weinheim
- 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
- Schaller K-H, Letzel S, Angerer J (1994) Aluminium. In: Seiler GH, Sigal A, Sigel H (Hrsg) Handbook on metals in clinical and analytical chemistry. Marcel Dekker, New York/Basel/Hong Kong, S 217
- Umweltbundesamt (1998) Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes Aluminium. Bundesgesundheitsblatt 41(6):271
- Wilhelm M (1994) Aluminium. In: Wichmann HE, Schlipkötter H-W, Fülgraff G (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin, 3. Erg. Lfg. 1/94

---

## Alu-Repeats

► **Alu-Elemente**

---

## Alzheimer-Biomarker

► **Demenzmarker**

## AMA

- ▶ Autoantikörper gegen Mitochondrien

## Amadori-Reaktion

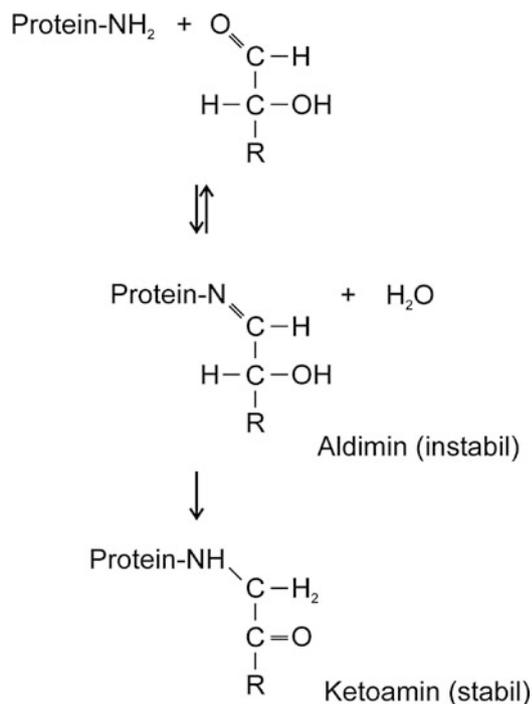
K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** Amadori-Umlagerung

**Englischer Begriff** Amadori rearrangement

**Definition** Umwandlung von Aldose *N*-Glykosiden zu Ketose *N*-Glykosiden unter saurer oder alkalischer Katalyse.

Schematische Darstellung des Reaktionsablaufs (aus: Löffler und Petrides (1997):



**Beschreibung** 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, Berlin/Heidelberg/New York

## Amadori-Umlagerung

- ▶ Amadori-Reaktion

## Amalgam

- ▶ Quecksilber

## AMA-M2

- ▶ Autoantikörper gegen Mitochondrien

## Amanitine

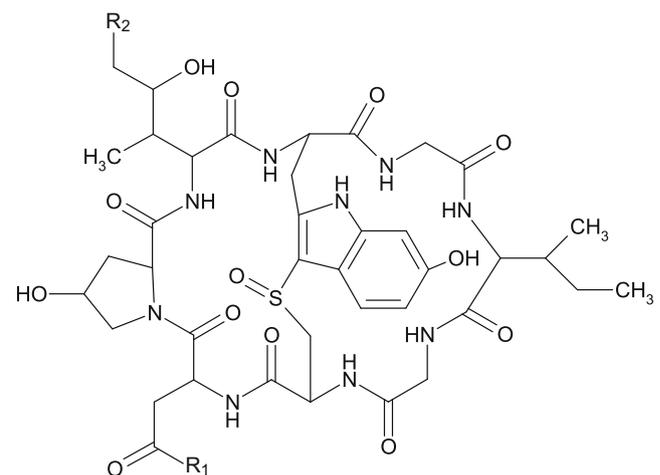
C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** Amatoxine

**Englischer Begriff** amanitins; amatoxins

**Definition** Amanitine sind die toxikologisch bedeutsamsten Giftstoffe des Knollenblätterpilzes (*Amanita phalloides*).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Man unterscheidet  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Amanitin. Die Abbildung zeigt die Strukturformel von  $\alpha$ -Amanitin ( $R_1$ :  $\text{NH}_2$ ;  $R_2$ :  $\text{H}_2\text{OH}$ ),  $\beta$ -Amanitin ( $R_1$ :  $\text{OH}$ ;  $R_2$ :  $\text{H}_2\text{OH}$ ) bzw.  $\gamma$ -Amanitin ( $R_1$ :  $\text{NH}_2$ ;  $R_2$ :  $\text{H}_3$ ):



Die ebenfalls im Knollenblätterpilz enthaltenen ▶ [Phalloidine](#) sind toxikologisch von geringerer Bedeutung. Die Amanitine werden in die Darmepithelzellen aufgenommen und

langsam in das Blut abgegeben, in dem sie schon 48 Stunden 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 Stunden nachweisbar.

**Funktion – 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 Stunden zum Untergang von Leber- und Nierenzellen.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Urin, Serum.

**Analytik** Vorproben:

- ▶ **Zeitungspapier-Test:** rohes Pilzmaterial auf Zeitungsrand auspressen, trocknen und Salzsäure zufließen lassen
- Sporentest

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 Stunden nach Ingestion >1,5 µg/L Amatoxine im Urin, überwiegend zwischen 10 und 100 µg/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 ca. 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 (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 809–823

---

## Amatoxine

- ▶ **Amanitine**

---

## Ambient Mass Spectrometry

T. Arndt

**Definition** Form der ▶ **Massenspektrometrie**, bei der Proben ohne Probenvorbereitung und in ihrer natürlichen Umgebung mit einem energiereichen Flüssigkeitsstrahl beschossen, Bestandteile der Probenoberfläche herausgelöst und ionisiert und in ein Massenspektrometer zur Analyse überführt werden.

**Beschreibung** Ein wesentliches Problem der Massenspektrometrie ist die Überführung der zu untersuchenden Probe in das Massenspektrometer, das gewöhnlich unter Hochvakuum steht. Für gasförmige Proben ist dies weitgehend problemlos möglich. Flüssige Proben werden gewöhnlich vernebelt, ionisiert und ein geringer Teil des ionisierten Gemisches in das Massenspektrometer gesogen. Schwieriger gestaltet sich dies bei nicht flüssigen Proben (z. B. Gewebe oder Haare), die derzeit gewöhnlich extrahiert, d. h. in eine flüssige Phase überführt, und dann wie eine Flüssigprobe weiterbearbeitet werden.

Neuere Entwicklungen versuchen Aufwand und Fehleranfälligkeit dieser Probenvorbereitung zu vermeiden und zudem die massenspektrometrische Analyse auch unter Nichtlaborbedingungen zu ermöglichen. Zentrales Element sind hierbei verschiedene Ionisierungstechniken (▶ **Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie)**), die eine Vorortanalyse unter Umgebungsbedingungen ermöglichen sollen.

## Literatur

Takats Z, Wiseman JM, Cooks RG (2005) Ambient mass spectrometry using desorption electrospray ionization (DESI): instrumentation, mechanisms and applications in forensics, chemistry, and biology. J Mass Spectrom 40:1261–1275

---

## Amfebutamon

- ▶ **Bupropion**

---

## Amfetamine

- ▶ **Amphetamine**

---

## AMH

- ▶ **Anti-Müller-Hormon**

## Amidoschwarz-Färbung

R. Westermeier

**Synonym(e)** Färbung mit Amidoschwarz

**Englischer Begriff** amido black staining

**Definition** Die Amidoschwarz-Färbung dient dem Nachweis von elektrophoretisch getrennten Proteinen in Celluloseacetatfolien (s. ▶ [Celluloseacetatfolien-Elektrophorese](#)), Agarosegelen oder auf Blotmembranen.

**Beschreibung** Nach der ▶ [Agarosegelelektrophorese](#) werden die Proteine im Gel mit einer Säure oder mit Antikörpern (▶ [Immunfixation](#)) 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 Minuten 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

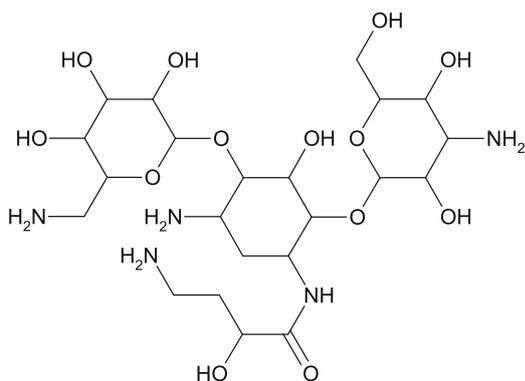
Westermeier R (2016) Elektrophorese leicht gemacht. Wiley-VCH, Weinheim

## Amikacin

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** amikacin

**Definition** Aminoglykosid-Antibiotikum. Strukturformel:



**Molmasse** 585,61 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Amikacin wird parenteral appliziert und weitgehend unverändert renal eliminiert.

**Halbwertszeit** 2–3 Stunden (Plasma).

**Funktion – 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): 10–25 mg/L, Peakkonzentration 20–30 mg/L, Talkonzentration <7 mg/L, toxisch >30 mg/L, komatös-letal unbekannt (Schulz et al. 2012).

### Literatur

Ludewig R (1999) Akute Vergiftungen. Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S 100–102  
Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. Crit Care 16:R136

## Aminoacidurie(n)

▶ [Aminosäuren](#)

## Aminoacyl-tRNS-Synthetase-Antikörper

▶ [Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase](#)

## α-Amino adipinsäure

A. C. Sewell

**Englischer Begriff** alpha-amino adipic acid

**Definition** Marker der 2-Oxadipinacidurie.

**Beschreibung** Diese Aminosäure (► [Aminosäuren](#)) ist im menschlichen Plasma nicht, jedoch im Urin in geringen Mengen nachweisbar. Patienten mit 2-Oxadipinacidurie 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 amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore
- Sewell AC, Herwig J, Böhles H et al (1999) Normal kynurenine metabolism in 2-oxoadipic aciduria. J Inher Metab Dis 22:949–950

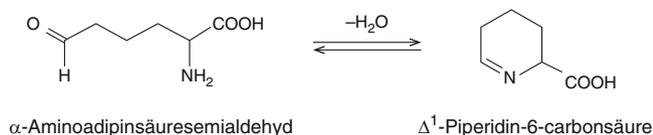
## $\alpha$ -Amino adipinsemialdehyd ( $\alpha$ -AASA)

G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

**Synonym(e)** [Allysin](#); [2-Amino-6-oxohexansäure](#);  $\alpha$ -AASA

**Englischer Begriff**  $\alpha$ -amino adipic semialdehyde

**Definition**  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd ist ein Zwischenprodukt im Stoffwechsel der Aminosäure ► [Lysin](#). Der Semialdehyd steht in einem chemischen Gleichgewicht mit der zyklischen Form  $\Delta^1$ -Piperidin-6-carbonsäure (P6C):



**Struktur**  $C_6H_{11}NO_3$ .

**Molmasse** 145,16 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Die Aminosäure Lysin wird über zwei in unterschiedlichen Kompartimenten ablaufende Wege zu 2-Amino adipinsäure verstoffwechselt, wobei der sehr instabile  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd ein gemeinsames Zwischenprodukt darstellt.

Auf dem Saccharopinweg, der in der Leber beschriftet wird, bildet Lysin mit  $\alpha$ -Ketoglutarinsäure zunächst Saccharopin, das im nächsten Schritt zu  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd umgesetzt wird. Beide Schritte werden durch die  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd-Synthase, einem mitochondrialen bifunktionalen Enzym, katalysiert.

Im zentralen Nervensystem wird  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd über den Pipecolinsäureweg gebildet. Dabei wird Lysin oxidativ zu 2-Oxo-6-Aminocaprinsäure desaminiert, das spontan zu  $\Delta^1$ -Piperidin-2-carbonsäure (P2C) zyklisiert. Letzteres wird in einer NADPH-abhängigen Reaktion zu Pipecolinsäure reduziert. Diese wird durch eine spezifische FAD-abhängige Pipecolinsäure Oxidase (PIPOX) in  $\Delta^1$ -Piperidin-6-carbonsäure (P6C) überführt, das spontan zum  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd hydrolysiert.

Im weiteren Verlauf wird  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd durch die 2-Amino adipinsäuresemialdehyd-Dehydrogenase zu 2-Amino adipinsäure oxidiert.

$\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd kann über den Urin ausgeschieden werden.

**Funktion – Pathophysiologie** Als Bestandteil der Vierfach-Aminosäure Desmosin, das aus 3 Allysin-Einheiten und der  $\omega$ -Aminogruppe einer Lysin-Einheit entsteht, ist  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd (Allysin) durch die Bildung stabilisierender Querverbindungen mit verantwortlich für die Elastizität des Strukturproteins Elastin.

Im Intermediärstoffwechsel ist  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd ein Zwischenprodukt im Lysin-Abbau ohne weitere bekannte Funktion.

Bei einem Defekt der  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd-Dehydrogenase, verursacht durch Mutationen im ALDH7A1-Gen (Antiquitin), akkumuliert  $\alpha$ -Amino adipinsäuresemialdehyd und seine zyklische Form  $\Delta^1$ -Piperidin-6-carbonsäure. Letzteres kann mit Pyridoxalphosphat (PLP), einem essenziellen Kofaktor von Aminotransferasen und Decarboxylasen, ein Additionsprodukt bilden. Diese Knoevenagel-Kondensation genannte Reaktion ist im Gegensatz zur physiologischen Aktivierung des Pyridoxalphosphats durch die Bildung einer Schiff-Base mit Lysineinheiten des Apoenzyms irreversibel. Die Folge ist eine Inaktivierung des Pyridoxalphosphats, das als Kofaktor u. a. im Stoffwechsel der ► [Neurotransmitter](#) wie der Bildung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (►  [\$\gamma\$ -Aminobuttersäure als Neurotransmitter](#)) aus ► [Glutaminsäure](#) eine wichtige Rolle spielt.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Plasma, Liquor, Urin.

**Präanalytik** 1 mL Plasma oder Liquor abzentrifugieren. 10 mL Urin. Lagerung und Versand bei möglichst tiefer Temperatur ( $-20\text{ }^\circ\text{C}$  oder  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ ).

**Analytik** LC-MS/MS.

**Referenzbereich** Normalbereiche:

- Plasma:
  - 0–0,1  $\mu\text{mol/L}$

- Liquor:
  - 0–0,1 μmol/L
- Urin:
  - 0–2,0 mmol/mol Kreatinin (<6 Monate)
  - 0–1,0 mmol/mol Kreatinin (>6 Monate bis 1 Jahr)
  - 0–0,5 mmol/mol Kreatinin (>1 Jahr)

Pathologische Bereiche:

- Plasma:
  - 0,5–25,0 μmol/l
- Liquor:
  - 1,0–15,0 μmol/l
- Urin:
  - 3,0–90,0 mmol/mol Kreatinin (<6 Monate)
  - 2,0–40,0 mmol/mol Kreatinin (>6 Monate bis 1 Jahr)
  - 2,0–20,0 mmol/mol Kreatinin (>1 Jahr)

**Indikation** Therapierefraktäre Epilepsien im Neugeborenen-, Säuglings- und Kleinkindesalter. Verdacht auf Pyridoxin-(▶ **Vitamin B<sub>6</sub>**-)abhängige Epilepsien (PDE).

**Interpretation** Erhöhungen von α-Aminoadipinsäuresemialdehyd findet man im Urin, Plasma und Liquor von Patienten mit autosomal rezessiv vererbter ▶ **Vitamin B<sub>6</sub>**-abhängiger Epilepsie (PDE). Ebenfalls erhöht gefunden werden hier auch seine zyklische Form Δ<sup>1</sup>-Piperidin-6-carbonsäure und Pipecolinsäure.

Die Ergebnisse der biochemischen Analytik müssen durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt werden.

**Diagnostische Wertigkeit** Erhöhte Konzentrationen von α-Aminoadipinsäuresemialdehyd sind hinweisend auf Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängige Epilepsien. Pipecolinsäure wird dagegen nicht nur in Patienten mit Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängige Epilepsien erhöht gefunden, sondern auch bei einer Reihe anderer Krankheitsbilder und kann sich bei einigen PDE-Patienten normalisieren. Die Beurteilung von α-Aminoadipinsäuresemialdehyd/Δ<sup>1</sup>-Piperidin-6-carbonsäure in Hinblick auf eine mögliche Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängige Epilepsie ist damit der alleinigen Beurteilung der Pipecolinsäure-Konzentrationen vorzuziehen.

Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängige Epilepsien, die auf einem Defekt der Δ<sup>1</sup>-Pyrrolin-5-carbonsäure-Dehydrogenase (Hyperprolinämie Typ II) beruhen, zeigen dagegen keine α-Aminoadipinsäuresemialdehyd-Erhöhungen.

Sekundär bedingte Erhöhungen von α-Aminoadipinsäuresemialdehyd findet sich auch beim Molybdänfaktormangel und Sulfitoxidasemangel. Bei diesen beiden Erkrankungen führt eine endogene Anreicherung von Sulfit zu einer Inhibierung der 2-Aminoadipinsäuresemialdehyd-Dehydrogenase mit daraus resultierender Akkumulation von α-AASA/P6C.

## Literatur

- Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) (2014) Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. Springer, Berlin/Heidelberg
- Struys EA, Bok LA, Houterman S et al (2012) The measurement of urinary Δ<sup>1</sup>-piperideine-6-carboxylate, the alter ego of α-aminoadipic semialdehyde, in Antiquitin deficiency. J Inherit Metab Dis 35:909–916

## Aminobernsteinsäure

- ▶ **Asparaginsäure**

## α-Aminobuttersäure

A. C. Sewell

**Englischer Begriff** alpha-aminobutyric acid

**Definition** Isomer der Aminobuttersäure.

**Beschreibung** 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 amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore

## γ-Aminobuttersäure als Neurotransmitter

A. C. Sewell

**Synonym(e)** **Piperidinsäure; GABA**

**Englischer Begriff** gamma-aminobutyric acid; GABA

**Definition** Eine nicht proteinogene Aminosäure, die als Neurotransmitter mit inhibitorischen Eigenschaften im zentralen Nervensystem wirkt.

**Beschreibung**  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische ▶ **Neurotransmitter** im zentralen Nervensystem. Im Jahr 1950 wurde die Synthese von GABA im Gehirn aus Glutamat (▶ **Glutaminsäure**) mittels Glutamat-Decarboxylase von Roberts und Frankel (s. Literatur) 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 (Hrsg) Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment, 3. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 301–311
- Roberts E, Frankel S (1950) Gamma-aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. J Biol Chem 187:55–63

## $\alpha$ -Amino-*n*-Buttersäure/Leucin-Quotient

- ▶ **Alkoholmissbrauchskenngrößen**

## Aminocarbonsäuren

- ▶ **Aminosäuren**

## 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-ol

- ▶ **Serotonin**

## *p*-Aminohippursäure-Clearance

W. G. Guder

**Synonym(e)** PAH-Clearance; Renaler Plasmafluss

**Englischer Begriff** *p*-Aminohippurate clearance

**Definition** Messung der Ausscheidungsrate von infundierter *p*-Aminohippursäure (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:

$$\text{Renaler Plasmafluss} = \text{PAH-Clearance} \times \text{Hämatokrit.}$$

**Durchführung** *p*-Aminohippursäure (PAH) wird infundiert, sodass 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:

$$\text{Clearance [mL/min]} = (\text{Urinkonzentration} \times \text{Urinvolumen}) / \text{Plasmakonzentration} \times \text{Sammelzeit [min]}.$$

**Funktion – Pathophysiologie** PAH 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 ca. 120 mL/min und die proximal tubuläre Sekretionsrate von ca. 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 1940er-Jahren eine wichtige Rolle zur Charakterisierung der Nierenfunktion einnahm und als Refe-

renzmethode zur Erfassung der renalen Plasmaclearance (► **Clearance, totale**) und der tubulären Sekretionsfunktion eingesetzt wurde, hat sie heute aus verschiedenen Gründen keine klinische Bedeutung mehr. Die aufwendige Durchführung und die komplexe Interpretation haben gemeinsam mit nuklearmedizinischen Methoden und einfacheren Verfahren diese Methode verdrängt. Dazu trug auch die Tatsache bei, dass eine Fremdschubstanz infundiert werden musste.

## Literatur

Moore CD, Gewertz L (1982) Measurement of renal blood flow. J Surg Res 32:85

## β-Aminoisobuttersäure

A. C. Sewell

**Synonym(e)** BAIBA

**Englischer Begriff** beta-aminoisobutyric acid

**Definition** Nicht proteogene Aminosäure.

**Beschreibung** β-Aminoisobuttersäure ist gewöhnlich nicht nachweisbar. 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-Aminoisobutyryl-Aminotransferase. Erhöhte Werte im Urin können auch bei neoplastischen Erkrankungen auftreten.

## Literatur

Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore

## 5-Aminolävulinat (Salz)

► [5-Aminolävulinsäure](#)

## 5-Aminolävulinathydrolyase

► [5-Aminolävulinsäuredehydratase](#)

## 5-Aminolävulinsäure

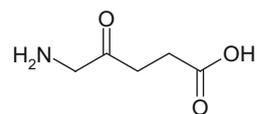
T. Stauch

**Synonym(e)** 5-Aminolävulinat (Salz); 5-Aminopentan-4-on-carbonsäure; ALA; D-ALA; δ-Aminolävulinsäure; Delta-Aminolävulinsäure

**Englischer Begriff** 5-aminolevulinic acid; δ-aminolevulinic acid

**Definition** Biochemisch erster Vorläufer der Porphyrinsynthese und damit Ausgangsmolekül bzw. -substanz der Hämproduktion.

**Struktur** Summenformel: C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>.  
Strukturformel:



**Molmasse** 131,13 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Mitochondriale Bereitstellung durch Pyridoxalphosphat-abhängige Kondensation von Succinyl-Coenzym A und Glycin zu 2-Amino-3-Oxoadipinsäure mit anschließender spontaner Decarboxylierung zu 5-Aminolävulinsäure. Es existieren 2 wesentliche Schlüsselenzyme (sog. „housekeeping enzymes“): 5-Aminolävulinsäure-Synthase 1 (ALAS1, Leber) und 5-Aminolävulinsäure-Synthase 2 (ALAS2, Knochenmark). Die metabolische Weiterverarbeitung erfolgt durch das Enzym 5-Aminolävulinsäure-Dehydratase durch Kondensation zweier Moleküle zu ► [Porphobilinogen](#), das seinerseits außerhalb des Mitochondriums für die Porphyrinsynthese genutzt wird. Überschussmengen von 5-Aminolävulinsäure werden bei hoher Wasserlöslichkeit in unveränderter Form renal mit dem Urin ausgeschieden und sind dort analytisch bestimmbar.

**Funktion – Pathophysiologie** Essenzielle Vorstufe des Häms. Mangelnde Bereitstellung führt im Knochenmark

(ALAS2) zur sideroachrestischen (sideroblastischen) Anämie. Diagnostisch kommt der 5-Aminolävulinsäure jedoch bei dieser Störung keine Relevanz zu.

Von diagnostischer Bedeutung hingegen sind Anstiege der renalen Exkretionswerte im Falle einer Dysregulation der hepatischen Hämsynthese. Dies ist der Fall bei allen Formen der akuten hepatischen Porphyrien (akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrinurie, Doss-Porphyrinurie) sowie bei exogen-toxisch bedingter Beeinträchtigung der hepatischen Porphyrinsynthese, z. B. bei Schwermetallintoxikationen.

Es sind auch endogene Inhibitoren der 5-Aminolävulinsäure-Dehydratase bekannt, deren verstärkte Anflutung im Rahmen anderer Stoffwechselstörungen zu relevanten und diagnostisch verwertbaren Erhöhungen der 5-Aminolävulinsäure im Plasma und Urin führen. Das bei hereditärer Tyrosinämie Typ 1 (FAA-Mangel) entstehende Succinylaceton ist hierfür ein Beispiel.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Urin (Spontan- oder 24-Stunden-Sammelurin), möglichst ohne Zusätze und, sofern Zwischenlagerung erforderlich, gekühlt (2–8 °C). Obwohl die 5-Aminolävulinsäure selbst nicht lichtempfindlich ist, empfiehlt sich ein Lichtschutz des Probenmaterials (Alufolie) für den Fall einer notwendigen Erweitungsdiagnostik.

**Probenstabilität** Ein Tiefrieren (–20 °C) des Probenmaterials ist nur bei präanalytischen Verweilzeiten von mehr als einer Woche empfehlenswert. Tiefgefrorenes Material ist mindestens 6 Monate stabil.

**Analytik** ▶ **Photometrie** nach spez. Probenvorbereitung. Modifizierte Methode nach Mauzerall und Granick: Aufreinigung mittels Adsorption und Elution an Kationenaustauschersäulen (Dowex 50), danach Umsetzung mit Methylacetoacetat zum Pyrrol (Knorr-Reaktion). Bildung eines Farbkomplexes mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlich-Reagenz) und photometrische Messung der Extinktion bei 553 nm.

**Konventionelle Einheit** mg/g Krea (Spontanurin) bzw. mg/24 h (24-Stunden-Sammelurin).

**Internationale Einheit** mmol/mol Krea (Spontanurin) bzw.  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$  (24-Stunden-Sammelurin).

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit**  $\text{mg 5-ALA} \times 7,626 = \mu\text{mol 5-ALA}$ .

**Referenzbereich – Erwachsene** Spontanurin: <3,00 mg/g bzw. <2,59 mmol/mol, Graubereich bis 8,00 mg/g bzw. 6,90 mmol/mol.

24-Stunden-Sammelurin: <6,43 mg/24 h bzw. <49,0  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ .

Niedrige Werte haben weder klinische noch diagnostische Relevanz, Leistungsdaten s. u. Diagnostische Wertigkeit.

**Referenzbereich – Kinder** Datenlage bisher unzureichend; es findet der Erwachsenen-Referenzbereich Verwendung.

**Indikation** Die Bestimmung der 5-Aminolävulinsäure erfolgt selten isoliert (dann am ehesten als orientierende Untersuchung bei Verdacht auf Bleivergiftung). Ansonsten ist sie Teil eines Porphyrie-Screenings (Bestimmung gemeinsam mit ▶ **Porphobilinogen** und ▶ **Porphyrine**). Letzteres ist, vornehmlich als Ausschlussdiagnostik, indiziert bei anderweitig nicht zu klärenden (u. U. familiär gehäuft)

- akuten abdominalen Schmerzsyndromen (v. a. rezidivierenden), Übelkeit, (Sub-)Ileus,
- neurologischen Symptomen (Parästhesien, Paresen, myalgiforme Beschwerden, epileptiforme Störungen, PRES); hier auch zur Differenzialdiagnostik bei Verdacht auf Guillain-Barré-Syndrom,
- kardiologischen Begleitsymptomen (Tachykardie, Hypertonie o. Ä.),
- unklaren transienten Hyponatriämien/Hypomagnesiämien,
- episodischen Transaminasenanstiegen ohne Nachweis toxischer oder viraler Noxen,
- intermittierenden psychiatrischen Störungen/Auffälligkeiten (Depression, Aggression, Angststörungen etc.) sowie
- zur Ergänzungs- bzw. Differenzialdiagnostik bei kutaner Lichtempfindlichkeit und/oder
- lichtabhängigen Hautsymptomen (Blasen, Milien, Läsionen, Pigmentanomalien).

**Interpretation** Geringe und isolierte Anstiege (<2- bis 3-facher Cut-off-Wert) der 5-Aminolävulinsäure erklären sich oft durch toxische Beeinflussung des Porphyrinstoffwechsels (Alkohol, Hormon(ersatz)therapie, hepatotrope Medikamente oder Einwirkung geringer Schwermetallkonzentrationen). Nicht selten finden sich begleitend sonographische und/oder histologische Leberveränderungen sowie Anstiege der Leberenzyme. Es handelt sich dann um subklinische Abweichungen, die keinen eigenständigen Krankheitswert besitzen und für sich betrachtet auch keine Symptome oder Beschwerden erklären können.

Ausgeprägte Erhöhungen (>5- bis 6-facher Cut-off-Wert) hingegen kennzeichnen eine metabolische Dysregulation durch Absinken des hepatischen Hämpools und damit eine akute hepatische Porphyrie (akute intermittierende Porphyrie, Porphyria variegata, hereditäre Koproporphyrinurie). Im Gegensatz zum Porphobilinogen zeigt die 5-Aminolävulinsäure

auch eine akute Bleiintoxikation oder eine Doss-Porphyrurie zuverlässig an. Im Säuglings- und Kleinkindalter gibt eine deutliche 5-ALA-Erhöhung bei normalem Porphobilinogen und Ausschluss einer Vergiftung Hinweis auf eine Tyrosinämie.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Angaben gelten bezüglich der Diagnostik akuter hepatischer Porphyruren. Sensitivität 77,0 %, Spezifität 90,6 %, positiver prädiktiver Wert (PPV) 16,1 %, negativer prädiktiver Wert (NPV) 99,4 %.

Die Obergrenze des oben angegebenen Graubereiches entspricht der 100 %-Spezifitätsgrenze, jenseits derer statistisch keine falsch positiven Befunden erhoben werden sollten.

Sofern die 5-Aminolävulinsäure zusammen mit dem zweiten Porphyrinvorläufer ► **Porphobilinogen** bestimmt wird, können 80,2 % der Patienten mit akuter hepatischer Porphyrurie als solche erkannt werden.

## Literatur

- Mauzerall D, Granick S (1956) The Occurrence and Determination of  $\delta$ -Aminolevulinic Acid and Porphobilinogen in Urine. *J Biol Chem* 219:435–446
- Stölzel U, Stauch T, Doss MO (2014) Heme synthesis defects and porphyrias. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Dionisi-Vici C (Hrsg) *Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic diseases*. Springer, Berlin/Heidelberg, S 541–553

## $\delta$ -Aminolävulinsäure

### ► 5-Aminolävulinsäure

## 5-Aminolävulinsäuredehydratase

T. Stauch

**Synonym(e)** 5-Aminolävulinathydrolyase; ALAD; Porphobilinogensynthase; PBG-Synthase

**Englischer Begriff** 5-aminolevulinat dehydratase

**Definition** EC 4.2.1.24: Enzym, das die asymmetrische Kondensation von 2 Molekülen 5-Aminolävulinsäure zu Porphobilinogen katalysiert. Zweites Enzym in der Biosynthesekette des Häms.

**Struktur** Oktamer mit 2 Isoformen: 330 und 359 Aminosäuren. Das humane Enzym ist ein Oktamer mit einem Zink-Ion pro Untereinheit.

**Molmasse** Monomere: 36,3 kDa (Isoform 1) bzw. 39,0 kDa (Isoform 2); insgesamt ca. 300 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Es handelt sich um ein zytosolisches Enzym (Michaelis-Konstante  $K_M = 90 \mu\text{M}$  für 5-Aminolävulinsäure pH 7,  $V_{\text{max}} = 43 \mu\text{mol/h/mg}$  pH 7).

**Funktion – Pathophysiologie** Das Enzym bewerkstelligt die Kondensation von 5-Aminolävulinsäure unter Ringschluss zum Pyrrolkörper Porphobilinogen, dem zweiten Porphyrinvorläufer. Hierbei handelt es sich weder in der Leber noch im Knochenmark um einen leistungsbegrenzenden Schritt der Hämbiosynthese. Reduktion der Aktivität auf die Hälfte des physiologischen Wertes (z. B. durch heterozygote Gendefekte) bleibt klinisch folgenlos. Erst Aktivitätsvermindierungen um mehr als 80 % führen bei verstärkter Hämabföderung infolge der Induktion hämabhängiger Enzyme in der Leber oder erhöhter Hämdegradation zur Dysregulation der Hämsynthese aufgrund unzureichender bzw. fehlender Feedback-Hemmung durch das Endprodukt. Durch Anflutung der toxischen Porphyrinvorläufer (5-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen) kommt es dann zur Ausprägung eines akuten hepatischen Porphyruresyndroms. Reduktionen der Enzymaktivität können neben genetischen Veränderungen auch exogen-toxische Einflüsse als Ursache haben. Hier spielen thioaffine Schwermetalle, z. B. Blei, eine entscheidende Rolle.

Diagnostisch wird die Aktivitätsbestimmung der 5-Aminolävulinsäuredehydratase zur Abklärung erhöhter 5-Aminolävulinsäure-Ausscheidungen im Urin ohne adäquaten Mitanstieg der Porphobilinogen-Exkretion genutzt. Die Analyse eignet sich zur differenzialdiagnostischen Unterscheidung zwischen exogen-toxischen (z. B. Blei), endogen-toxischen Einwirkungen (z. B. Succinylaceton bei Tyrosinämie) und genetischen Defekten (Doss-Porphyrurie). Hierzu sind Reaktivierungsversuche erforderlich.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Heparinvollblut (unzentrifugiert), Kühlung und rascher Transport in das durchführende Labor sind obligat. Alternativ können unmittelbar nach Entnahme der Blutprobe die Blutbildwerte (Hämoglobin, Erythrozyten, Hämatokrit) bestimmt werden. Nach zügiger Zentrifugation und Entfernung des Plasmas wird der Blutkuchen tiefgefroren. In dieser Form ist eine Asservierung für mindestens 3 Monate möglich. Der Probenversand erfolgt dann gefroren auf Trockeneis unter separater Mitteilung der Blutbilddaten, die für die Ergebnisberechnung benötigt werden.

**Probenstabilität** Heparinblutproben sind gekühlt ca. 24 Stunden stabil. Längere Verweilzeiten auch unter Kühlung sind zu vermeiden, da es vereinzelt zu signifikanten Aktivitätseinbußen kommt.

**Analytik** ▶ **Photometrie** nach enzymatischer Umsetzung (Endpunktmethode) von 5-Aminolävulinsäure zu Porphobilinogen. Die Bestimmung des Porphobilinogens erfolgt in üblicher Weise durch photometrische Exktinktionsmessung bei 553 nm nach Umsetzung mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlich-Reaktion). Bezugspunkt ist ein Pool von mindestens 20 Heparinblutproben von Normalprobanden ohne Genträgerstatus, dessen Aktivität 100 % entspricht.

Zur Prüfung der präanalytischen Integrität des Probenmaterials und Evaluierung der möglichen Ursachen einer eventuellen Aktivitätsverringering der ALAD werden 4 Messansätze durchgeführt:

1. Nativ (ohne Additive)
2. Mit Zusatz von Zink-Ionen ( $Zn^{2+}$ )
3. Mit Zusatz von Dithiothreitol (DTT)
4. Unter Zugabe von Zink **und** Dithiothreitol

**Konventionelle Einheit** %.

**Internationale Einheit** mmol/l/h.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** Die Umrechnung in % ist standard- und methodenabhängig.

**Referenzbereich – Erwachsene** 70–130 % (bezogen auf einen Normalprobandenpool). Leistungsdaten s. u. Diagnostische Wertigkeit.

**Referenzbereich – Kinder** Datenlage bisher unzureichend; es findet der Erwachsenen-Referenzbereich Verwendung.

### Indikation

- Differenzialdiagnostik bei erhöhten Ausscheidungswerten von 5-Aminolävulinsäure und Koproporphyrin (insbesondere als Isomer III) im Urin bei normalem oder nur gering erhöhtem Porphobilinogen
- Klinisch-anamnestischer Verdacht auf Schwermetallintoxikation
- Abklärung eines Verdachts auf hereditäre Tyrosinämie
- Verdacht auf Doss-Porphyrurie (ALA-D-Defekt-Porphyrurie)
- Untersuchung von Familienangehörigen bei Doss-Porphyrurie (Genträgerstatus)
- Keine als Suchtest geeignete Erstuntersuchung!

### Interpretation

- Normale, basale Aktivitäten (Nativansatz) schließen eine Doss-Porphyrurie, eine Tyrosinämie Typ 1 sowie eine akute Bleivergiftung weitestgehend aus.
- Verringerte Aktivitäten, die sich durch Zugabe von Dithiothreitol in den Referenzbereich anheben lassen, sprechen eher für ein präanalytisches Problem und sollten ggf. anhand einer frischen Blutentnahme kontrolliert bzw. verifiziert werden.
- Eine Doss-Porphyrurie ist durch sehr niedrige Aktivitätswerte der ALAD (meist unter 10 %) charakterisiert, wobei Reaktivierungsversuche kaum Auswirkungen zeigen. In Einzelfällen gelingt eine Teilreaktivierung in den zinkenthaltenden Ansätzen. Allerdings werden normale Aktivitätswerte keinesfalls erreicht.
- Der Genträgerstatus im Hinblick auf eine Doss-Porphyrurie zeigt sich anhand der auf etwa die Hälfte der Norm reduzierten Aktivität ohne oder bei allenfalls schwacher Reaktivierbarkeit. Bei den Betroffenen besteht dementsprechend eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber exogentoxischen Einflüssen wie ▶ **Blei**, ▶ **Cadmium**, ▶ **Quecksilber** o. Ä.
- Exogen- oder endogen-toxische Beeinflussungen des Porphyrinstoffwechsels können eine mehr oder weniger ausgeprägte Aktivitätsminderung der ALAD verursachen (bei Bleiintoxikationen kommen oft Werte unter 5 % vor!). Hier zeigen sich jedoch die Reaktivierungsversuche erfolgreich und können (insbesondere mit Zink und Dithiothreitol) oft hochnormale oder sogar erhöhte ALAD-Aktivitäten ergeben. Dies ist möglicherweise Folge einer Induktion unter den genannten Bedingungen.

**Diagnostische Wertigkeit** Genaue Daten zur Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die genannten Störungen bzw. Defekte liegen aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen derzeit nicht vor. Der negative prädiktive Wert einer normalen ALAD-Aktivität vor dem Hintergrund klinisch aktiver Beeinträchtigungen (Doss-Porphyrurie, Bleivergiftung, Tyrosinämie) dürfte jedoch auf mindestens 99 % geschätzt werden.

### Literatur

- Berlin A, Schaller KH (1974) European standardized method for the determination of  $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase activity in blood. *Z ClinChemClin Biochem* 12:389–390
- Geisse S, Brueller H-J, Doss MO (1983) Porphobilinogen Synthase ( $\delta$ -aminolevulinic acid dehydratase) activity in human erythrocytes: reactivation by zinc and dithiothreitol depending on influence of storage. *Clin Chim Act* 135:239–245

## 5-Aminolävulinsäuresynthase

T. Stauch

**Synonym(e)** ALAS; Succinyl-CoA:glycin C-succinyltransferase

**Englischer Begriff** 5-aminolevulinate synthase

**Funktion - Pathophysiologie** Enzym, das den ersten Schritt in der Biosynthesekette des Häms katalysiert. Es handelt sich um die Reaktion von Succinyl-Coenzym A mit Glycin unter Bildung der ▶ [5-Aminolävulinsäure](#) (erster Porphyrinvorläufer). Zwei wesentliche Isoformen sind bekannt: Die 5-Aminolävulinsäuresynthase 1 (ALAS1) in der Leber sowie die 5-Aminolävulinsäuresynthase 2 (ALAS2) im Knochenmark. Die beiden Schlüsselenzyme („housekeeping enzymes“) unterscheiden sich besonders hinsichtlich ihrer Regulation. Während die 5-Aminolävulinsäuresynthase 1 in der Leber einer Feedback-Hemmung des Endproduktes Häm unterliegt, erfolgt die Regulation der 5-Aminolävulinsäuresynthase 2 mittels Induktion durch ▶ [Eisen](#) und ▶ [Erythropoetin](#) (EPO). Diese unterschiedlichen Steuerungsprinzipien erklären, dass Beeinträchtigungen, trotz ansonsten identischem, biochemischem Pfad der Hämsynthese, als primär hepatische oder auch als primär erythropoetische Stoffwechselstörungen (hepatische und erythropoetische Porphyrinen) in Erscheinung treten können.

Klinisch relevante Mangelzustände bzw. Dysfunktionen der ALAS1 sind nicht bekannt. Beim Isoenzym des Knochenmarks existieren genetische Varianten, die sowohl eine verringerte als auch eine unregulierbar hohe Aktivität des Enzyms zur Folge haben. Im ersten Falle resultiert die Störung im klinischen Phänotyp einer sideroachrestischen bzw. sideroblastischen Anämie (SBA). Trotz adäquater Eisenbereitstellung kommt es infolge reduzierter Porphyrinsynthese zum medullären Hämmangel und damit zur Ausprägung einer mikrozytären Anämie. Ähnliche Auswirkungen haben ein Pyridoxalphosphat-Mangel (Kofaktor der ALAS) oder exogen-toxische bzw. iatrogene Einflüsse durch ALAS2-Inhibitoren (z. B. Isoniazid).

Eine dauerhaft erhöhte Aktivität der ALAS2 mündet hingegen in einer Überproduktion von ▶ [Protoporphyrin](#), sodass die Verfügbarkeit von Eisen limitierend wird und das Protoporphyrin in freier Form akkumuliert. Das entsprechende Krankheitsbild ist die X-chromosomale Protoporphyrinurie (XLPP), die klinisch der erythrohepatischen Protoporphyrinurie ähnelt.

Diagnostische Bestimmungen von ALAS1 und ALAS2 erfolgen nicht. Für die Diagnosestellung der genannten Stö-

rungen stehen anderweitige metabolische Kriterien sowie molekulargenetische Analysen zur Verfügung.

S. a. ▶ [5-Aminolävulinsäure](#) und ▶ [Porphyrine](#).

## 2-Amino-6-oxohexansäure

▶ [α-Amino adipinsemialdehyd \(α-AASA\)](#)

## 5-Aminopentan-4-on-carbonsäure

▶ [5-Aminolävulinsäure](#)

## Aminopeptidase N

▶ [Cysteinyl-Glycin-Dipeptidase](#)

## Aminopyrinatest

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** AAT

**Englischer Begriff** aminopyrine breath test

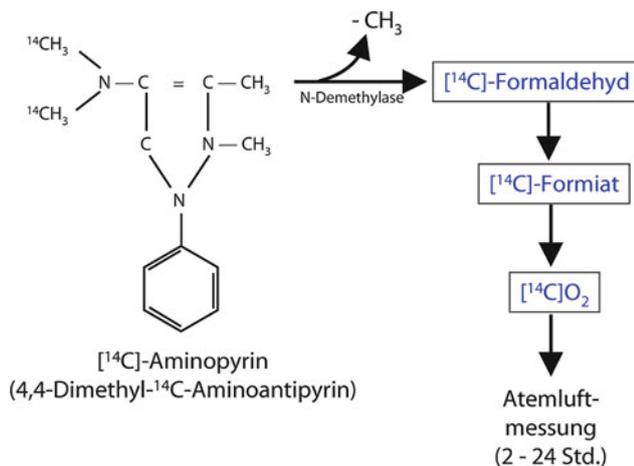
**Definition** Nicht invasiver, quantitativer Leberfunktionstest zur Bestimmung der mikrosomalen Metabolisierungskapazität, die bei verschiedenen Lebererkrankungen frühzeitig vermindert ist, aber auch unter Einfluss induzierender Substrate bzw. Medikamente (z. B. Antikonvulsiva, Alkohol) erhöht sein kann.

**Durchführung** Bisher gibt es keine standardisierte Testdurchführung. Üblicherweise wird dem nüchternen Patienten eine Spurendosis von [<sup>14</sup>C]-Aminopyrin (1–2 µCi) oder 2 mg/kg Körpermasse [<sup>13</sup>C]-Aminopyrin in 200 mL Tee oral verabreicht und die Atemluft für 2–24 Stunden (üblicherweise 2 Stunden) in ein mit Hyamin-Ethanol gefülltes, Indikatorfarbstoff enthaltendes Szintillationsgefäß geblasen, in dem die Radioaktivität bzw. <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> gemessen und die Menge des CO<sub>2</sub> zur Bestimmung der spezifischen <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>-Radioaktivität titriert wird. Die kumulative Exhalation während der 2(–24)-Stunden-Periode wird berechnet durch Multiplikation der

spezifischen Aktivität mit der endogenen CO<sub>2</sub>-Bildungsrate von 9 mmol/kg/Stunde und angegeben in Prozent der applizierten Dosis. Die Strahlenbelastung (0,5–2,5 mrem) und das Risiko einer Agranulozytose sind gering.

**Halbwertszeit** Ca. 11 ± 3 Stunden.

**Funktion – Pathophysiologie** Oral verabreichtes, in den *N*-Methylgruppen [<sup>14</sup>C]- oder [<sup>13</sup>C]-markiertes Aminopyrin (4,4-Dimethyl-<sup>14</sup>C- oder -<sup>13</sup>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 isotopmarkierter Formaldehyd entsteht, der weiter zu Formiat und dann zu [<sup>14</sup>C]O<sub>2</sub> bzw. [<sup>13</sup>C]O<sub>2</sub> metabolisiert wird, das in der Expirationsluft gemessen wird. Die Menge des exhalierten <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> bzw. <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> reflektiert die Metabolisierungsrate des Aminopyrins und korreliert gut mit der Aminopyrin-clearance im Blut. In nachfolgender Abbildung ist der Reaktionsablauf schematisch dargestellt.



Hypo- und Hyperaktivität (Induktion) der Mikrosomen lassen sich an reduzierter bzw. vermehrter <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>- oder <sup>13</sup>CO<sub>2</sub>-Exhalation erkennen. Da die Oxidationsrate von Formiat zu CO<sub>2</sub> der geschwindigkeitsbestimmende Stoffwechselschritt ist und von Folsäure-abhängigen Enzymaktivitäten katalysiert wird, wirken sich ► **Folsäure-** und ► **Vitamin B12-Mangelzustände** inhibierend und der Redoxstatus der Hepatozyten (z. B. ► **Glutathion**) modulierend auf das Testergebnis aus.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Expirationsluft.

**Präanalytik** Patient sollte 12 Stunden nüchtern sein.

**Analytik** Messung des isotopmarkierten CO<sub>2</sub>.

**Referenzbereich – Erwachsene** Nicht allgemein gültig, da abhängig von der Testvariante. Richtwerte: 4,4–9,6 % der applizierten Dosis.

**Referenzbereich – Kinder** s. 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 der folgenden Tabelle, die die klinische Bedeutung des Aminopyrinatetests zeigt, genannten Lebererkrankungen, nicht jedoch bei unkomplizierter Cholestase, vermindert.

Aminopyrinatetest erniedrigt	Aminopyrinatetest erhöht
<b>Lebererkrankungen</b> <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>	<b>Substrat- und Medikamenteninduktion</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbiturate</li> <li>• Phenylhydantoin</li> <li>• Aminopyrin</li> <li>• Phenylbutazon</li> <li>• Rifampicin</li> <li>• Alkohol (ohne Zirrhose)</li> <li>• Tabakrauch</li> </ul>
<b>Nicht hepatisch bedingte Hypoaktivität des Biotransformationssystems</b> <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>	

**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. Mikrosomeninduktion 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 deut-

lich vermindert bei portokavalem Shunt. In einer Frequenz von 1:10.000 bis 1:40.000 kann eine durch Aminopyrin ausgelöste Agranulozytose auftreten, was der Verbreitung des Tests entgegensteht.

## Literatur

Merkel C, Bolognesi M, Bellon S et al (1992) Aminopyrine breath test in the prognostic evaluation of patients with cirrhosis. Gut 33:836–842

## Aminosäure-Austausch

► [Missense-Mutation](#)

## Aminosäure (Cystin (Cys-Cys), Arginin, Lysin, Ornithin)-Transportstörung

► [Cystin im Urin](#)

## Aminosäuren

A. C. Sewell

**Synonym(e)** [Aminocarbonsäuren](#)

**Englischer Begriff** aminoacids

**Definition** Organische Verbindungen aus Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Wasserstoff. Sie enthalten mindestens eine Carboxylgruppe und mindestens eine Aminogruppe.

**Beschreibung** Häufig Synonym für proteinogene Aminosäuren. Abhängig von ihrer chemischen Struktur, d. h. an welchem Kohlenstoffatom, einschließlich des Carboxylkohlenstoffatoms, sich die Aminogruppe befindet, werden sie in  $\alpha$ -,  $\beta$ - (z. B. ►  [\$\beta\$ -Alanin](#)) und  $\gamma$ -Aminosäuren (z. B. ►  [\$\gamma\$ -Aminobuttersäure als Neurotransmitter](#)) unterteilt (Abb. 1).

Die  $\alpha$ -Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine. Von jeder  $\alpha$ -Aminosäure – mit Ausnahme von Glyzin – existieren 2 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) Aminosäuren
- Aromatische Aminosäuren (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).

Zwanzig dieser proteinogenen Aminosäuren werden durch Codons des genetischen Materials kodiert. Sie werden daher kanonische oder Standardaminoacids genannt. Acht bzw. 10 dieser kanonischen Aminosäuren sind essenziell. Histidin und Arginin sind im Säuglingsalter bzw. für Heranwachsende essenziell. Bei Stoffwechselerkrankungen werden auch andere Aminosäuren essenziell: z. B. bei Phenylketonurie wird Tyrosin zu einer essenziellen Aminosäure. Weitere Beispiele sind ► [Arginin](#), Cystein und ► [Glyzin](#). Beispiele von angeborenen Stoffwechselerkrankungen und die wichtigsten Aminosäuren sind in Tab. 1 gelistet.

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

Aminosäuren mit unverzweigter und verzweigter aliphatischer Seitenkette	
<b>Glycin—Gly—G</b> / $\alpha$ -Aminoessigsäure (75)	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ ^-\text{OOC}-\text{C}-\text{H} \\   \\ ^+\text{NH}_3 \end{array}$
<b>Alanin—Ala—A</b> / $\alpha$ -Aminopropionsäure (89)	$-\text{CH}_3$
<b>Valin—Val—V</b> / $\alpha$ -Aminoisovaleriansäure (117)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
<b>Leucin—Leu—L</b> / $\alpha$ -Aminoisocaprionsäure (131)	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$
<b>Isoleucin—Ile—I</b> / $\alpha$ -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 Hydroxygruppe enthält	
<b>Serin—Ser—S</b> / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxypropionsäure (105)	$-\text{CH}_2-\text{OH}$
<b>Threonin—Thr—T</b> / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -hydroxybuttersäure (119)	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$
Aminosäuren mit einer Seitenkette, die ein Schwefelatom enthält	
<b>Cystein—Cys—C</b> / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -mercaptopropionsäure (121)	$-\text{CH}_2-\text{SH}$
<b>Methionin—Met—M</b> / $\alpha$ -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	
<b>Aspartat—Asp—D</b> / $\alpha$ -Aminobernsteinsäure (133)	$-\text{CH}_2-\text{COO}^-$
<b>Asparagin—Asn—N</b> / $\gamma$ -Amid der $\alpha$ -Aminobernsteinsäure (132)	$-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$
<b>Glutamat—Glu—E</b> / $\alpha$ -Aminoglutarsäure (147)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}^-$
<b>Glutamin—Gln—Q</b> / $\delta$ -Amid der $\alpha$ -Aminoglutarsäure (146)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$
Aminosäuren mit einer Seitenkette, die eine Aminogruppe enthält	
<b>Arginin—Arg—R</b> / $\alpha$ -Amino- $\delta$ -guanidinvaleriansäure (174)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\begin{array}{c} ^+\text{NH}_2 \\    \\ \text{C} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$
<b>Lysin—Lys—K</b> / $\alpha, \epsilon$ -Diaminocaprionsäure (146)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-^+\text{NH}_3$
Aminosäuren mit einer aromatischen Seitenkette	
<b>Histidin—His—H</b> / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -imidazolpropionsäure (155)	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{C}=\text{CH} \\   \quad   \\ \text{N} \quad \text{NH} \\   \\ \text{H} \end{array}$
<b>Tryptophan—Trp—W</b> / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -indolylpropionsäure (204)	$-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{Indolring} \\   \\ \text{H} \end{array}$
<b>Phenylalanin—Phe—F</b> / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -phenylpropionsäure (165)	$-\text{CH}_2-\text{Phenylring}$
<b>Tyrosin—Tyr—Y</b> / $\alpha$ -Amino- $\beta$ -(p-hydroxy)phenylpropionsäure (181)	$-\text{CH}_2-\text{Phenylring}-\text{OH}$
Aminosäuren mit zyklischem Aufbau	
<b>Prolin—Pro—P</b> / $\alpha$ -Pyrrolidincarbonsäure (115)	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ ^-\text{OOC}-\text{C}-\text{CH}_2 \\   \quad   \\ \text{H}_2\text{N}^+ \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad   \\ \quad \quad \text{CH}_2 \end{array}$

**Aminosäuren, Abb. 1** Formen von Aminosäuren. (Aus: Löffler u. Petrides 2003)

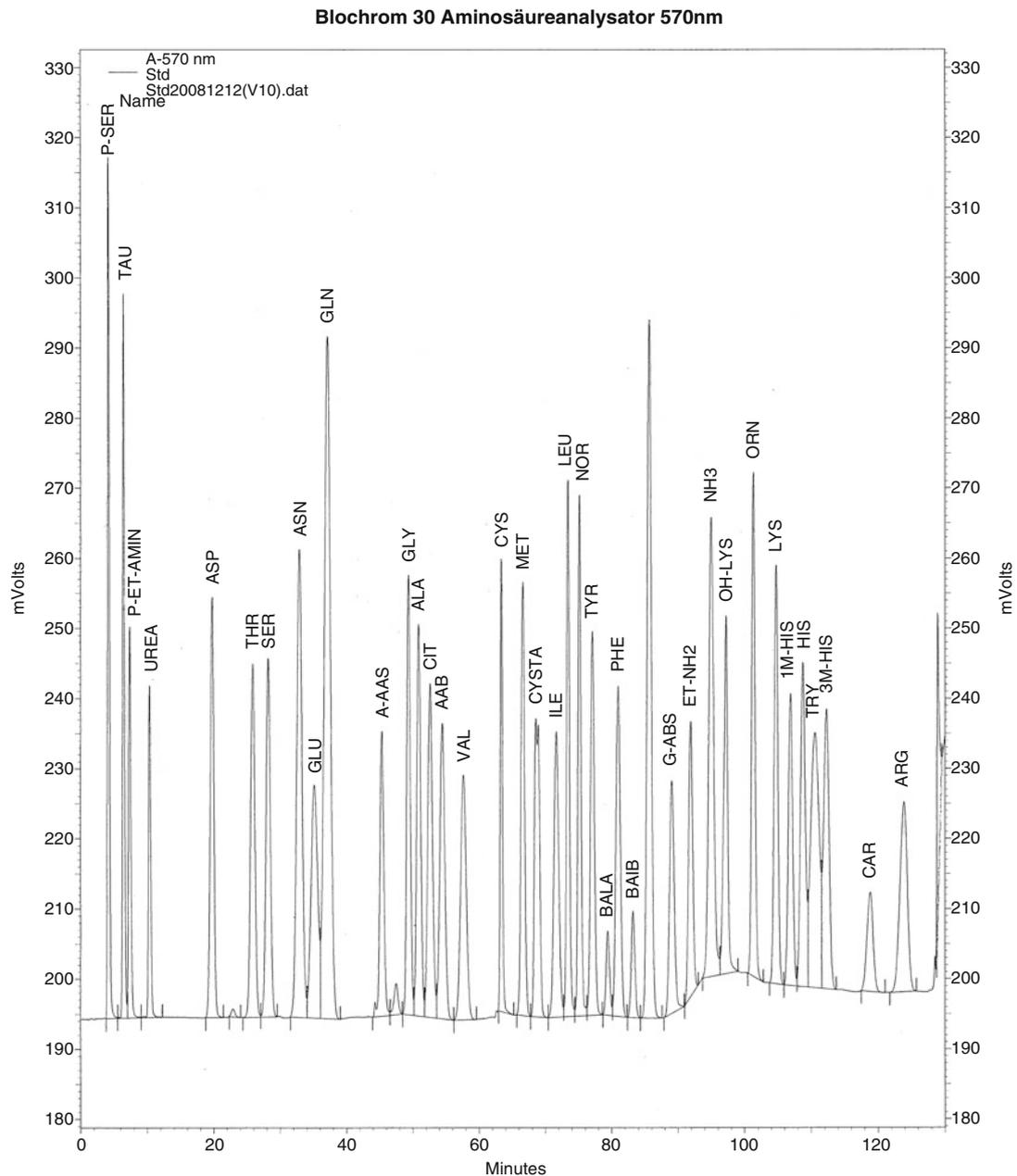
**Aminosäuren, Tab. 1** Beispiele für angeborene Stoffwechselerkrankungen und ihre wichtigsten Aminosäuren

Aminosäure	Erkrankung
Citrullin	Citrullinämie
Cystin	Cystinurie
Glyzin	Nicht ketotische Hyperglyzinämie
Leucin	MSUD
Methionin	Homocystinämie
Phenylalanin	PKU
Tyrosin	Tyrosinämie

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.

Nicht essenzielle 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.

A



**Aminosäuren, Abb. 2** Trennung einer Standardlösung physiologischer Aminosäuren mit Ionenaustauschchromatographie (Aminosäuren-Analyzer)

**Aminosäuren, Tab. 2** Referenzbereiche für Aminosäuren in Serum und Liquor ( $\mu\text{mol/L}$ )

Matrix	Serum								Liquor	
	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-Amino adipinsäure (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 (3 M-HIS)		<5		<5		<5	N.N.	N.N.	N.N.	N.N.
1-Methylhistidin (1 M-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-NH <sub>2</sub> )		<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

Zusätzlich zu ihrer Funktion als Bausteine der Proteine sind Aminosäuren auch Vorläufer für Hormone, Neurotransmitter und weiterer biologisch aktiver Substanzen.

Die Aminosäurenanalyse in Körperflüssigkeiten ist eine wichtige Untersuchung zur Diagnose und Überwachung angeborener Stoffwechselerkrankungen und Ernährungszustände. Freie Aminosäuren werden mittels automatischer ▶ **Ionenaustauschchromatographie** oder ▶ **LC-MS/MS** (▶ **Massenspektrometrie**) bestimmt. Abb. 2

zeigt die Trennung einer Standardlösung physiologischer Aminosäuren mittels Ionenaustauschchromatographie (Aminosäurenanalyse).

Die Referenzwerte sind alters- und ernährungsabhängig. Die Tab. 2 und 3 fassen Referenzwerte für physiologische Aminosäuren in den Körperflüssigkeiten Serum, Liquor und Urin zusammen. Tab. 4 listet einige Beispiele für Aminosäuren unterschiedlicher Säure-Basen-Eigenschaften und differierender Essenzialität.

Aminosäuren, Tab. 3 Referenzbereiche für Aminosäuren im Urin ( $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  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
Aminosäure	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.
Phosphoserin (P-SER)	8	226	6	89	9	123	12	159	13	200	17	230	18	230	16	180
Taurin (TAU)	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.
Phosphothanolamin (P-ET-AMIN)	2	12	2	16	3	12	3	10	2	8	2	8	1	10	2	7
Asparaginsäure (ASP)	20	320	<143	<22	<22	<22	<13	<13	<13	<13	<13	<13	<13	<13	<13	<13
Hydroxyprolin (OH-PRO)	20	138	17	92	14	56	15	62	10	48	9	36	8	28	7	29
Threonin (THR)	80	282	42	194	50	137	45	124	32	94	38	93	23	69	21	50
Serin (SER)	<84	<30	<29	<58	<36	<36	<32	<32	<30	<30	<29	<29	<24	<24	<23	<23
Asparagin (ASN)	<30	<30	<29	<29	<18	<18	<11	<11	<10	<10	<8	<8	<9	<9	<12	<12
Glutaminsäure (GLU)	52	205	63	229	74	197	62	165	45	236	52	133	20	112	20	76
Glutamin (GLN)	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.
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-Aminoadipinsäure (A-AAAS)	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	<14	<14	<13	<13	<9	<9	<9	<9	<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	<9	<7	<10	<8	<8	<7	<7	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<4	<4
Alpha-Aminobuttersäure (AAB)	3	26	4	19	6	19	7	21	6	20	3	15	3	17	3	13
Valin (VAL)	12	39	7	24	6	15	5	13	4	15	4	11	4	12	3	17
Cystin (CYS)	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.
Cystathionin (CYSTA)	<27	<6	<5	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<6	<6	<4	<4
Methionin (MET)	3	25	4	12	4	16	3	17	4	18	3	13	3	16	2	11
Isoleucin (ILE)	6	55	12	52	11	54	13	48	10	30	9	35	6	26	2	23
Leucin (LEU)	4	32	7	28	11	28	10	31	7	21	6	26	5	20	2	19
Tyrosin (TYR)	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.
Phenylalanin (PHE)	<87	<216	<216	<226	<226	<226	<206	<206	<175	<175	<59	<59	<85	<85	<91	<91
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-Aminoobuttersäure (BAIBA)	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.
Gamma-Aminobuttersäure (G-ABS)	80	295	72	342	92	278	87	287	68	255	61	216	43	184	26	153
Histidin (HIS)	20	39	19	40	20	47	22	57	20	59	21	61	18	59	19	47
3-Methylhistidin (3 M-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.
1-Methylhistidin (1 M-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	<13	<8	<8	<8	<8	<8	<7	<7	<7	<7	<6	<6	<5	<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	<11	<11	<11	<8	<8	<9	<9	<7	<7	<6	<6	<5	<5

N.N. nicht nachweisbar

**Aminosäuren, Tab. 4** Beispiele für basische, saure, neutrale sowie essenzielle, nicht essenzielle und bedingt essenzielle Aminosäuren

Aminosäure	Abkürzung	Basisch	Sauer	Neutral	Essenziell	Nicht essenziell	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		+			+	

## 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 (Hrsg) *Laboratory guide to the methods in biochemical genetics*. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 53–90
- Löffler G, Petrides PE (2003) *Biochemie und Pathobiochemie*, 7. Aufl. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York
- Moore S, Spackman DS, Stein WH (1958) Automatic recording device for use in the chromatography of amino acids. *Fed Proc* 17: 1107–1115

## Aminosäuren, Transportsysteme

### ► Transportsysteme für Aminosäuren

### Aminosäuren-Bestimmung mit ESI-MS/MS aus Trockenblut

G. F. Hoffmann, C.-D. Langhans und A. Schulze

**Synonym(e)** Aminosäuren-Trockenblut-Elektrospray-Ionisations-Tandem-Massenspektrometrie

**Englischer Begriff** amino acid profiling from dried blood spot specimens

**Definition** Simultane quantitative Bestimmung zahlreicher physiologischer ► **Aminosäuren** mittels Elektrospray-Ionisations-Tandem-► **Massenspektrometrie** (ESI-MS/MS) im Trockenblut zur Früherkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten im Neugeborenen-Screening und zur selektiven Stoffwechseldiagnostik und Therapieverlaufskontrolle.

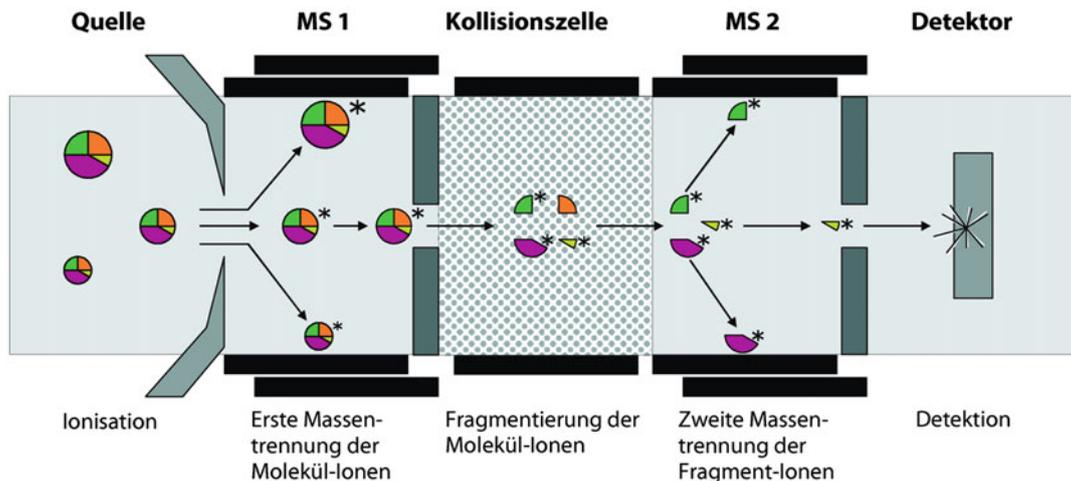
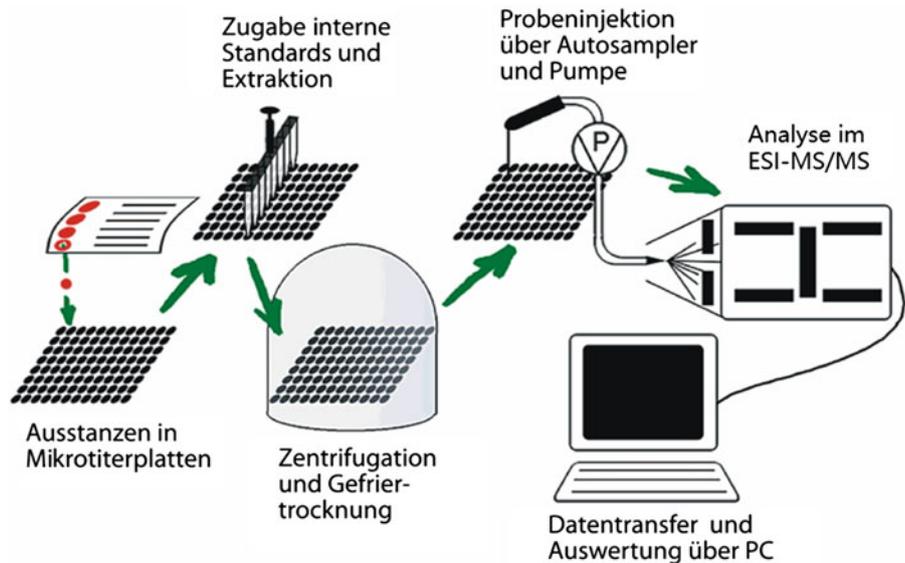
**Physikalisch-chemisches Prinzip** Aus der Trockenblutprobe werden die Analyte mit Methanol extrahiert, zu Butylestern derivatisiert und in Gasform mittels Elektrospray ionisiert. Die Ionen gelangen über elektrische Linsensysteme in das Tandem-Massenspektrometer. Die Quantifizierung erfolgt zuverlässig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

Bei der Quadrupoltechnologie erfolgt die Massenselektion durch Hochfrequenzfelder. Zur Fragmentierung wird eine mit Stickstoff gefüllte Kollisionseinheit verwendet. Durch spezifische Eltern- und Tochterionenexperimente 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 (► **Massenspektrometrie**) MS1 und MS2 simultan versetzt um 102, 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.

**Aminosäuren-Bestimmung mit ESI-MS/MS aus Trockenblut, Abb. 1** Schematischer Ablauf der MS/MS-Analyse im Neugeborenen-Screening



**Aminosäuren-Bestimmung mit ESI-MS/MS aus Trockenblut, Abb. 2** Prinzip der Elektrospray-Ionisations-Tandem-Massenspektrometrie

**Einsatzgebiet** Neugeborenen-Screening, Stoffwechseldiagnostik.

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

**Instrumentierung** Elektrospray-Tandem-Massenspektrometer, Autosampler, HPLC-Pumpe, Mikrotiterfilterplatten, Mikrotiterplatten, Umlufttrockenschrank, Abblasstationen, 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** Aminosäureinfusion, postprandiale Blutentnahme. Die Konzentration einer Reihe von Aminosäuren im Trockenblut unterscheidet sich von denen im Plasma oder Serum. Referenzwerte von letzteren können deshalb nicht für Trockenblut verwendet werden. Ohne flüssig-chromatographische Trennung der Probe (z. B. LC-MS/MS) können Aminosäuren mit gleichem Molekulargewicht nicht unterschieden werden. Deshalb stellt das Ergebnis für Leucin und Isoleucin

immer die Summe aus beiden Aminosäuren dar. Die Aminosäuren Glutamin und Asparagin können nicht zuverlässig quantifiziert werden, da sie während der Aufarbeitung der Probe spontan desaminieren.

**Praktikabilität – Automatisierung – Kosten** Praktikabilität: sehr gut.

Automatisierung: insbesondere bezüglich der Interpretation der Ergebnisse nur bedingt möglich.

Kosten: ca. 0,60–3,50 Euro/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 Stoffwechselkrankheiten im Neugeborenen-Screening dar. Die Bestimmung ist außerdem von Wert für die selektive Stoffwechselfdiagnostik und zur Therapieverlaufskontrolle von Stoffwechselkrankheiten, z. B. der Phenylketonurie.

## Literatur

Schulze A, Lindner M, Kohlmüller 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

---

## Aminosäuren-Transportsysteme

► [Transportsysteme für Aminosäuren](#)

---

## Aminosäuren-Trockenblut-Elektrospray-Ionisations-Tandem-Massenspektrometrie

► [Aminosäuren-Bestimmung mit ESI-MS/MS aus Trockenblut](#)

---

## Aminosäuresequenz

► [Proteinstruktur](#)

---

## Aminosäure-Übersetzung

► [Translation](#)

---

## Aminoterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid

H.-D. Haubeck

**Synonym(e)** NTx

**Englischer Begriff** aminoterminal telopeptide of type I collagen; cross-linked N-telopeptides of type I collagen; NTx

**Definition** Aminoterminaler Typ-I-Kollagen-Telopeptid entsteht durch die Wirkung proteolytischer Enzyme bei der Knochenresorption und eignen sich als Marker des Knochenumbaus bzw. Knochenabbaus.

**Beschreibung** Kollagen Typ I (► [Kollagene](#)) 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-Telopeptide (► [Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid](#)) im Serum und/oder Urin gemessen. Das aminoterminaler Telopeptid von Kollagen Typ I (NTx) besteht aus 2 kurzen N-terminalen Peptiden der  $\alpha 1(I)$ -Kette ([Y]DEKSTGG[I]) und der  $\alpha 2(I)$ -Kette (QYDGKGVG[L]), die mit einem Peptid aus dem tripelhelicalen Bereich (bei Aminosäure 87 oder 930) einer anderen Kollagenkette über Pyridinolin bzw. Desoxypyridinolin quervernetzt sind. Das aminoterminaler Telopeptid ist aufgrund der Sequenz und der Orientierung der Quervernetzung („cross-link“) knochen-spezifisch und darüber hinaus in Serum und Urin stabil. Es zeigt wie die anderen Kollagen-Typ-I-Fragmente (PYD und CTx) entsprechend dem Kollagenmetabolismus eine ausgeprägte Tagesabhängigkeit der Serumkonzentration bzw. Urinausscheidung, 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 und F. H. Perschel

**Englischer Begriff** Tripeptide aminopeptidase

**Definition** Tripeptidaminopeptidase (EC 3.4.11.4).

**Beschreibung** 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

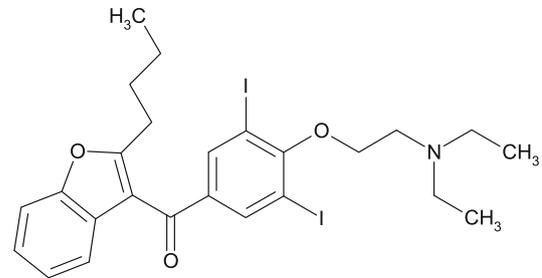
- Kanda S, Sudo K, Kanno T (1984) A specific kinetic assay for tripeptide aminopeptidase in serum. *Clin Chem* 30:843–846

## Amiodaron

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** amiodarone

**Definition** Antiarrhythmikum (Klasse III). Strukturformel:



**Molmasse** 645,32 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Bei oraler Applikation schwankt die Bioverfügbarkeit zwischen 10 und 90 %. Die Wirkung tritt protrahiert auf. Es wird zu dem ebenfalls wirksamen Metaboliten Desethylamiodaron abgebaut.

**Halbwertszeit** 30–120 Tage (Plasma) und mehr bei chronischer Applikation.

**Funktion – Pathophysiologie** Extrakardiale Nebenwirkungen: Hypo-, Hyperthyreose, 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 (Schulz et al. 2012).

## Literatur

- König H, Schmoldt M (2009) Antidysrhythmic agents. In: Külpmann WR (Hrsg) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, S 271–285
- Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 16:R136

## AML

- Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik

## Ammoniak

### ► Ammonium

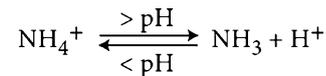
## Ammonium

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Englischer Begriff** ammonia

**Definition** Ammonium (Summe aus freiem Ammoniak,  $\text{NH}_3$ , und Ammonium,  $\text{NH}_4^+$ ) 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).

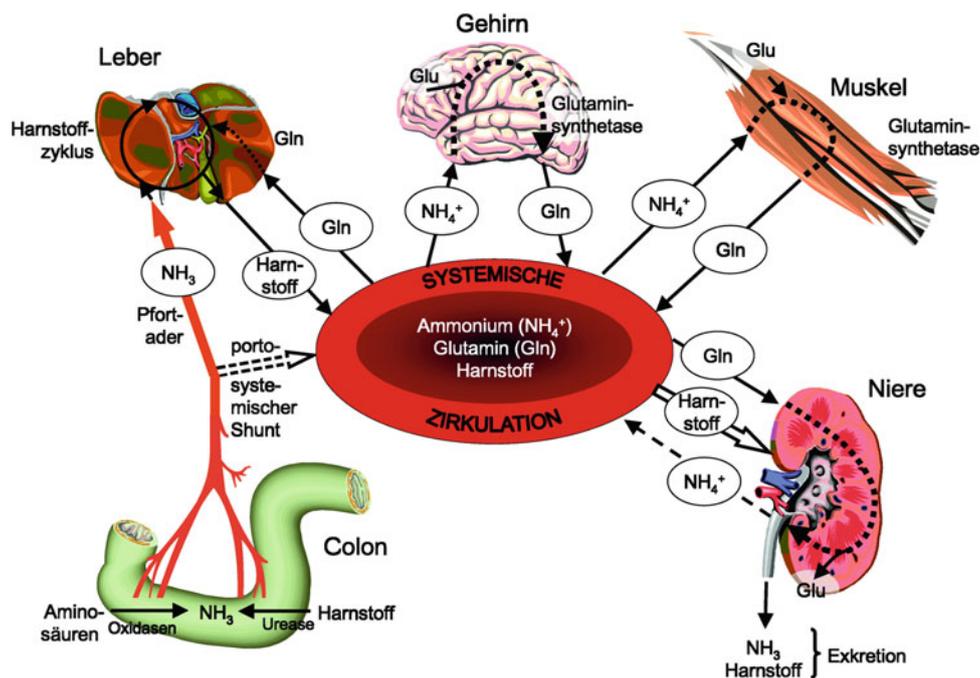
**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Im Blut befindet sich freies  $\text{NH}_3$  (Molmasse 17,03 g) im pH-abhängigen Dissoziationsgleichgewicht (pK 8,9) mit  $\text{NH}_4^+$ :



Bei dem physiologischen pH des Bluts (pH 7,4) liegt das Gleichgewicht zu 98 % bei  $\text{NH}_4^+$ . Nur freies  $\text{NH}_3$ , nicht jedoch  $\text{NH}_4^+$  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  $\text{NH}_3$  aus fäkalem ► **Harnstoff** durch Urease im Kolon 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  $\text{NH}_3$  (und  $\text{NH}_4^+$ ) 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).



**Ammonium, Abb. 1** Ammoniumstoffwechsel. *Gln*, Glutamin; *Glu*, Glutaminsäure, Glutamat

**Ammonium, Tab. 1** Genetische Harnstoffzyklus-Enzymdefekte mit Hyperammonieämie

Typ	Enzymdefekt	Erbgang	Metaboliterhöhungen
Hyperammonieämie I	Carbamylphosphat synthetase (CPS 1) (mitochondrial)	Autosomal rezessiv	Serum: Glutamat, Glutamin, Alanin
Hyperammonieämie II	Ornithincarbamyltransferase (OCT) (mitochondrial)	X-chromosomal rezessiv	Serum: Glutamat, Glutamin, Alanin Urin: Orotat
Citrullinämie	Argininosuccinatlyase (zytosolisch)	Autosomal rezessiv	Serum: Citrullin Urin: Citrullin (Orotat)
Argininosuccinaturie	Argininosuccinatlyase (zytosolisch)	Autosomal rezessiv	Serum: Argininosuccinat (Citrullin) Urin: Argininosuccinat (Citrullin)
Argininämie	Arginase (zytosolisch)	Autosomal rezessiv	Serum: Arginin Urin: Arginin, (Lysin), Cystein

**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.

**Funktion – Pathophysiologie** Pathobiochemische Mechanismen der Hyperammonieämie:

- 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.

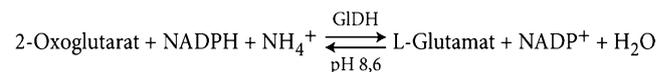
Folgen der Hyperammonieämie betreffen vor allem die Neurotoxizität des  $\text{NH}_3$ , der in der Pathogenese der hepato-genen Enzephalopathie und des Coma hepaticum deshalb bedeutsam ist, weil  $\text{NH}_3$  zur intrazerebralen Bildung des inaktiven Neurotransmitters Glutamin und von  $\alpha$ -Ketoglutaramid, 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  $\text{NH}_3$  verschiebt.
- Hypokaliämie, z. B. im Rahmen eines sekundären Hyperaldosteronismus, stimuliert die Aktivität der renalen Glutaminase mit erhöhter  $\text{NH}_3$ -Freisetzung und Abgabe in die Zirkulation.
- Vermehrter intestinaler Anfall von Ammonium bei schweren gastrointestinalen 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 (maximal 2 Stunden, eisgekühlt), starke Hämolyse (d. h. Freisetzung erythrozytärer Desaminasen; ► **Hämolyse, in vivo und in vitro**).

**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 µmol/L.

**Referenzbereich** – **Männer** Im venösen Plasma: 15–60 µmol/L.

**Referenzbereich** – **Kinder** Im venösen Plasma: unter 48 µmol/L; Neugeborene (1. Tag): unter 144 µmol/L; 5. bis 6. Tag: unter 134 µmol/L.

### Indikation

- Diagnose und Verlaufskontrolle der schweren Leberzellinsuffizienz, der hepatogenen Enzephalopathie und des Coma hepaticum
- Diagnose und Therapiekontrolle der genetischen Hyperammoniämiesynndrome (kongenitale Enzymdefekte des Harnstoffzyklus)

**Interpretation** Eine Hyperammoniämie, 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. Erstgenannte Erkrankungen führen zum rasch auftretenden Leberzerfallskoma, letztgenannte zum protrahiert sich entwickelnden Leberausfallskoma mit meist ausgeprägtem portosystemischen Umgehungskreislauf. Eine Hyperammoniämie kann jedoch bei 10 % der Fälle fehlen.

### Ursachen der Hyperammoniämie

- Lebererkrankungen
  - Leberzirrhose (Leberausfallskoma)
  - Akute Leberdystrophie (Leberzerfallskoma)
  - Alkoholtoxische Fettleber, Alkoholdelir
  - Portokavale Shuntbildung
- Reye-Syndrom (akute Enzephalopathie mit fettiger Infiltration der Viszera im Kindesalter)
- Transiente neonatale Hyperammoniämie (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 Lactat)
- Glutaratämie (erhöhtes Glutarat, Butyrat, Laktat)

**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 Hyperammoniämie 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
- Fonseca-Wollheim D (1973) Direkte Plasmaammoniakbestimmung ohne Enteiweißung. J Clin Chem Clin Biochem 11:426–431
- Häberle J, Koch HG (2004) Hyperammonämie: Ursachen, Diagnostik, Therapie. Dtsch Med Wochenschr 129:1381–1384

## Ammonium im Urin

- [Säureausscheidung, renale](#)

## Ammoniumbelastungstest

A. M. Gressner und 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 Minuten (oder einmalig nach 45 Minuten) nach oraler Aufnahme von 4–5 g Ammoniumacetat oder 3 g Ammoniumchlorid wird

im arteriellen oder venösen Blutplasma die Konzentration von ► [Ammonium](#) gemessen.

**Funktion – 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-)Hyperammoniämie 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 Stunden eisgekühlt.

**Präanalytik** Stärkere Hämolyse (► [Hämolyse, in vivo und in vitro](#)) 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** s. Erwachsene.

#### Indikation

- Beurteilung der metabolischen Insuffizienz der Leber und des Ausmaßes portosystemischer Umgehungskreisläufe
- Unterscheidung von Leberzirrhosen mit und ohne portosystemischem Shunt
- Funktionskontrolle operativ angelegter portosystemischer Anastomosen (bei portaler Hypertension)

**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-Stunden-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](#)

---

## Amniocentese

J. Arnemann

**Synonym(e)** [Fruchtwasserpunktion](#)

**Englischer Begriff** amniocentesis

**Definition** Amniocentese oder Fruchtwasserpunktion bezeichnet einen invasiven Eingriff bei der Schwangeren, um transvaginal oder meistens transabdominal unter Unterschallkontrolle des Feten mittels einer Spritze mit langer Kanüle Amnionflüssigkeit aus der Fruchtblase zu entnehmen.

**Beschreibung** Die Fruchtwasserpunktion findet meist zwischen 13.–15. Woche statt, wobei aber auch Frühamniocentesen ab der 10. Woche oder auch spätere möglich sind. Frühamniocentesen haben ein leicht erhöhtes Risiko, aufgrund der noch relativ kleinen Fruchtwassermenge bei der Punktion den Feten zu schädigen.

Mit einer Amniocentese sind grundsätzlich Risiken für die Schwangerschaft verbunden, wie z. B. Fehlgeburtsrisiko, Infektionen, Blutungen in der Gebärmutter, Fruchtwasserverlust oder Verletzung des Feten. Die Risikoziffern werden unterschiedlich diskutiert von 1,5 % bei Ausbildungsassistenten bis hin zu weniger als 0,6 % bei erfahrenen Ärzten. Grundsätzlich gilt, je erfahrener der Arzt, desto geringer ist das Risiko für die Schwangerschaft. Aufgrund der Risiken wird eine Amniocentese nur denjenigen Schwangeren empfohlen, die gegenüber dem statistischen Fehlgeburtsrisiko ein erhöhtes Risiko für eine Fehlbildung haben, z. B. bei Schwangerschaft im fortgeschrittenen Alter.

Das Fruchtwasser der Amniocentese bzw. die fetalen Zellen darin werden biochemisch, u. a. auf pathogene AFP- oder AChE-Werte, zytogenetisch als Zellkultur für eine Chromosomenanalyse oder molekulargenetisch zum Test auf familiär segregierende Krankheitsmutationen analysiert. Die zytogenetische Pränataldiagnostik steht meist im Vordergrund, insbesondere bei der Altersindikation, d. h. einer Schwangerschaft nach dem 34. Lebensjahr, wenn das Risiko für eine Chromosomenfehlverteilung, insbesondere Trisomie 13, 18, 21 und Monosomie X, exponentiell steigt.

## Literatur

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2010) Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-top guideline No. 8

## Amnionflüssigkeit

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Fruchtwasser

**Englischer Begriff** amniotic fluid

**Definition** Die Amnionflüssigkeit umgibt ab der 4. Schwangerschaftswoche (4. SSW) vollständig den Embryo in der Amnionhöhle. Sie gewährleistet dessen freie Beweglichkeit und verhindert seine Verwachsung mit dem Amnion.

**Beschreibung** Die klare, gelblich bis weißliche Amnionflüssigkeit setzt sich aus mütterlichen und kindlichen Anteilen zusammen und besteht überwiegend aus Wasser und Elektrolyten, hinzu kommen bakterizid wirkende Proteine, Glukose, Lipide und fetale Epithelzellen. Die nachfolgende Tabelle zeigt Konzentrationen einiger wichtige Analyte in der Amnionflüssigkeit in Nähe des Geburtstermins.

Parameter	Konzentration
Volumen	1000 mL
Natrium	120 mmol/L
Kalium	4 mmol/L
Calcium	3–6 mmol/L
Magnesium	1–4 mmol/L
Chlorid	98–140 mmol/L
pH	7,2
Protein	3–5 g/L
Glukose	1–1,5 mmol/L
Lecithin	0,03–0,1 g/L

Ihr Volumen ändert sich im Laufe der Kindesentwicklung von 20 mL (7. SSW) über 600 mL (25. SSW) und 1000 mL

(34. SSW), um bei Geburt etwa 800 mL zu betragen. Das Fruchtwasser unterliegt einem hohen Turnover mit einer Austauschrate von etwa 500 mL/Stunde, die somit einen kompletten Ersatz der Amnionflüssigkeit alle 2–3 Stunden gewährleistet. Etwa 500 mL/Tag werden vom Fetus verschluckt. Ein Oligohydramnion liegt bei weniger als 500 mL Fruchtwasser vor und deutet auf eine fetale Missbildung der Nieren oder der ableitenden Harnwege hin. Ein Polyhydramnion mit einem Fruchtwasservolumen von 1500–2000 mL tritt bei Anenzephalie und Missbildungen des fetalen Darmtrakts wie Atresien von Ösophagus und Dünndarm auf, verbunden mit Schluckstörungen und behinderter Darmpassage. Weitere Ursachen können eine (diabetische) Polyurie des Feten und die zu einem Hydrops fetalis führenden Erkrankungen sein.

Diagnostisch wichtige Bestandteile des Fruchtwassers sind

1. die (echte) substratspezifische Acetylcholinesterase, die der Erregungsübertragung an den motorischen Endplatten und Synapsen dient,
2. das bei offenen fetalen Neuralrohrdefekten (Anenzephalie, Spina bifida, Meningozele) stark erhöhte ▶  **$\alpha$ 1-Fetoprotein** (AFP),
3. das direkt photometrisch bei 450 nm bestimmte ▶ **Bilirubin** zur Beurteilung des Schweregrades von Blutgruppeninkompatibilitäten (–unverträglichkeiten) sowie
4. einige Enzyme in kultivierten Amnionzellen, organische Säuren und Hormone.

Neben der Gewinnung des Fruchtwassers durch ultraschallgesteuerte Amniozentese sind die Entnahme von fetalem Nabelschnurblut (Nabelschnurpunktion, Cordozentese) und die Chorionzottenbiopsie geeignete diagnostische Maßnahmen, z. B. für eine Chromosomenanalyse. Eine grüne Verfärbung des Fruchtwassers durch Hämoglobinderivate, ggf. mit Beimengung von Mekonium, ist hinweisend auf eine hypoxische Schädigung des Feten.

## Literatur

Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3.,3 Neubearb. Aufl., F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York  
Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 6. Aufl., 2005, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt am Main

## Amniozentese

- ▶ [Amnionflüssigkeit](#)
- ▶ [Amniocentese](#)

## Amorphe Uratkristalle im Urin

► Ziegelmehlsediment

## AMPA-Rezeptor-Autoantikörper

► Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ AMPA

## Amperometrie

T. Arndt

**Englischer Begriff** amperometry

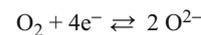
**Definition** Elektrochemische Analysenmethode, die auf der Messung des Stromes zwischen zwei in eine Lösung eintauchenden Elektroden in Abhängigkeit von der Konzentration eines gelösten Stoffes in dieser Lösung beruht.

**Beschreibung** 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).

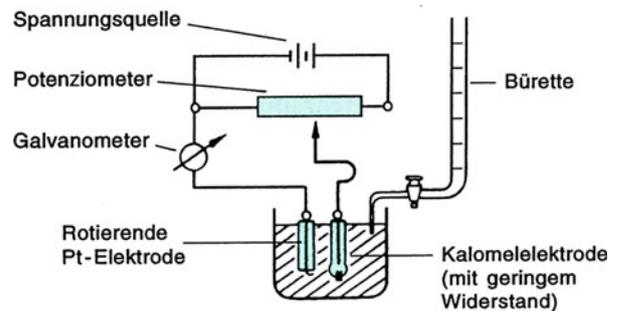
Häufigstes Einsatzgebiet der Amperometrie ist die Bestimmung des Endpunktes von Redox titrationen (amperometrische ► **Titration**). Dabei werden die Menge der Titrationslösung

und der Ionendiffusionsstrom zwischen der Referenzelektrode und der Arbeitselektrode (Quecksilbertropfelektrode oder rotierende Platinelektrode) 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.

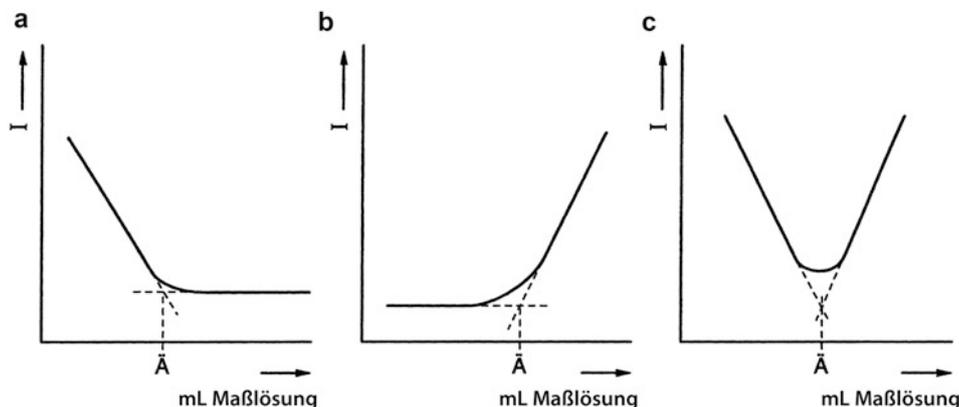
Im klinisch-chemischen Labor beschränkt sich die Anwendung der Amperometrie gewöhnlich auf die Bestimmung des ► **Sauerstoffpartialdrucks**  $pO_2$  im Blut mit der Clark-Elektrode. Hierbei wird ein für die Sauerstoffreduktion geeignetes Potenzial an der Kathode (Platindraht) eingestellt. Dadurch kann 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.



**Amperometrie, Abb. 1** Prinzipschaltung für amperometrische Titration mit einer polarisierbaren Elektrode. (Aus: Latscha et al. 2004)



**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 et al. 2004)

## Literatur

Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer, Berlin/Heidelberg/New York  
 Näser K-H, Peschel G (1986) Physikalisch-chemische Meßmethoden, 4. Aufl. Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig

## Amphetamine

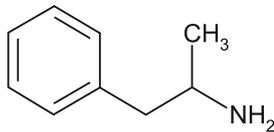
C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** Amfetamine; Weckamine

**Englischer Begriff** amphetamines

**Definition** Unter Amphetaminen versteht man allgemein Amphetamin (s. Abbildung) und Amphetaminderivate wie Methamphetamin, aber auch Ephedrin, Fenfluramin, Phentermin und Phenylephrin.

Strukturformel Amphetamin:



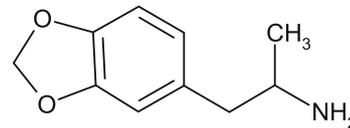
Meist fasst man in dieser Substanzgruppe jedoch nur die sog. Weckamine zusammen. Dazu zählen neben D-Amphetamin und D-Methamphetamin auch Designerdrogen (► [Neue Psychoaktive Substanzen \(NPS\)](#)). Darunter fallen Amphetaminderivate, die leicht aus Amphetamin synthetisiert werden können (s. a. ► [Cathinone](#)). Sie besitzen ähnliche oder stärkere Wirkung als D-Amphetamin und ebenfalls ein großes Suchtpotenzial. Sie wurden u. a. hergestellt, um die Vorschriften des Betäubungsmittelgesetzes (BtMG) zu umgehen, das die Substanzen zunächst nicht in seinen Anlagen auflistete. Inzwischen sind diese Designerdrogen nicht verschreibungs- und nicht verkehrsfähige Betäubungsmittel. In der Drogenszene werden sie (insbesondere MDMA) auch unter dem Namen „Ecstasy“ geführt.

**Struktur** Weckamine:

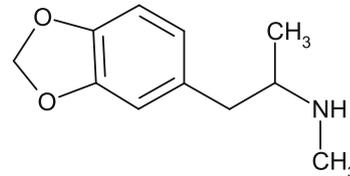
- D-Amphetamin („Speed“)
- BDB = Benzodioxazolylbutanamin
- DOM = 4-Methyl-2,5-Dimethoxyamphetamin
- MBDB = Methylbenzodioxazolylbutanamin
- MDA = 3,4-Methylenedioxyamphetamin („Adam“; s. Abbildung)

- MDE = MDEA („Eve“)
- MDEA = 3,4-Methylenedioxy-N-ethylamphetamin
- MDMA = 3,4-Methylenedioxyamphetamin (s. Abbildung)
- D-Methamphetamin
- PMA = p-Methoxyamphetamin
- PMMA = p-Methoxyamphetamin
- STP = DOM (s. Abbildung)

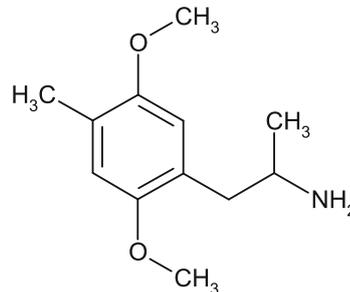
Strukturformel 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDA):



Strukturformel 3,4-Methylenedioxyamphetamin (MDMA):



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 Stunden 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. Methylenedioxyverbindungen werden durch Ringöffnung in Diphenole sowie in Hydroxy-Methoxy-Derivate überführt.

**Halbwertszeit** Amphetamin 7–34 Stunden (Plasma); Methamphetamin 6–9 Stunden (Plasma).

**Pathophysiologie** Weckamine führen zur Erhöhung von Puls, Blutdruck und Körpertemperatur. Hyperthermie ist häufig Todesursache. Außerdem wurden tödliche Hepatopathie, Gerinnungsstörungen, Nephropathie sowie Herz-Kreislauf-Versagen beobachtet.

**Untersuchungsmaterial** Urin, Serum, Plasma.

**Analytik** Im sog. Urin-Drogenscreening 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 Methylen-dioxyderivaten 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 (Hrsg) *Clinical toxicological analysis*. Wiley-VCH, Weinheim, S 463–470

---

## Amphiglycan

▶ [Syndecane](#)

---

## Amphiglycan (Syndecan-4)

▶ [Syndecane](#)

---

## Amphiphysin-Antikörper

▶ [Autoantikörper gegen Amphiphysin](#)

---

## Amphiphysin-Autoantikörper

▶ [Autoantikörper gegen Amphiphysin](#)

---

## Amphiprotische Verbindungen

▶ [Ampholyte](#)

---

## Ampholyte

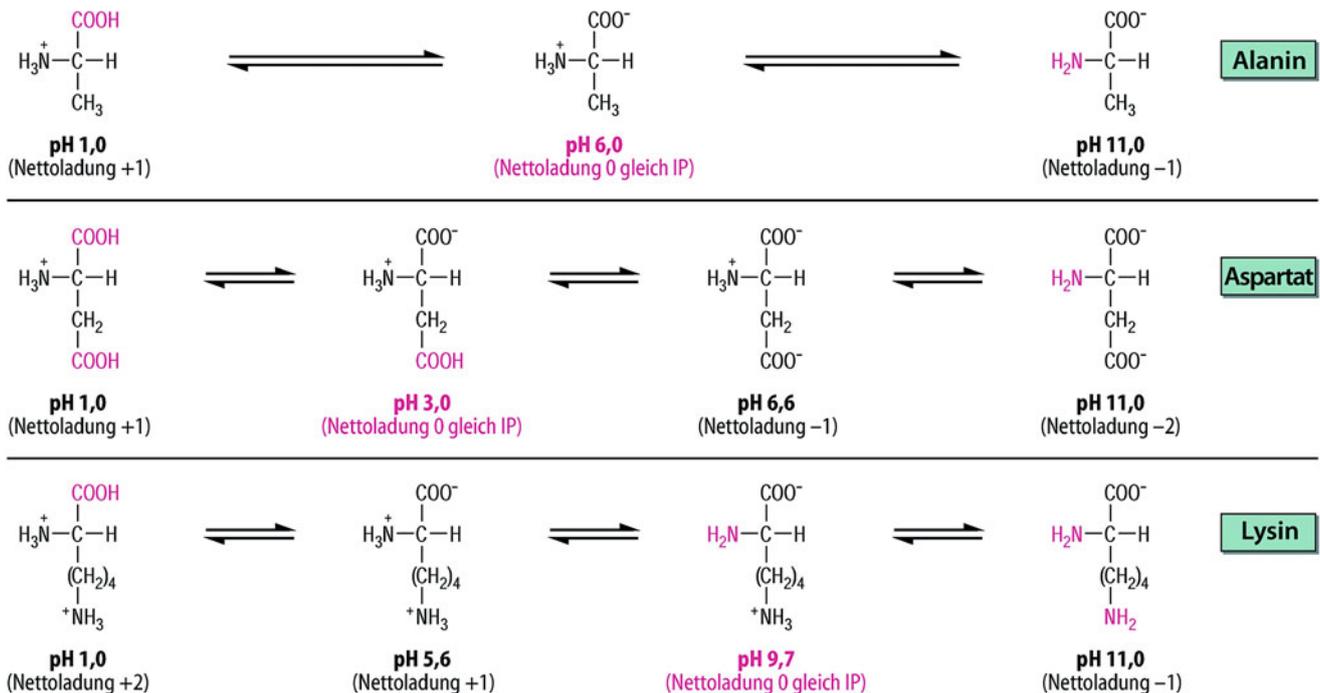
H. Fiedler

**Synonym(e)** [Amphotere](#); [Amphotere Verbindungen](#); [Amphiprotische Verbindungen](#)

**Englischer Begriff** ampholytes; amphoteric molecules; amphiprotic molecules

**Definition** Ampholyte sind Verbindungen, die Protonenaustauschende Gruppen mit sowohl Säure- als auch Basencharakter haben (Abb. 1).

**Beschreibung** 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 beider Gruppen am  $\alpha$ -C-Atom die Acidität 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 Guanidgruppe 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.



**Ampholyte, Abb. 1** Ionisierbare Gruppen mit sowohl Säure- als auch Basencharakter

Aminosäuren mit der Nettoladung Null liegen zu 99 % als Zwitterionen vor, der zugehörige pH-Wert wird als ► **isoelektrischer Punkt** (pI) bezeichnet:

$$\text{pI} = \frac{\text{pK}_1 + \text{pK}_2}{2}$$

Zwitterionen haben ein großes Dipolmoment (Wasser 1,8 Debye, Glyzin 15,0 Debye, Serumalbumin 380 Debye).

Bei sauren bzw. basischen Aminosäuren liegen die isoelektrischen Punkte zwischen den beiden sauren Carboxylgruppen bzw. den beiden basischen Aminogruppen und wirken hier als gute Puffersysteme. Die isoelektrischen Punkte sind, wie die pK, temperaturabhängig.

Der pI von Proteinen wird von der Aminosäurezusammensetzung und der Konformation bestimmt (z. B. Hämoglobin pI 6,8; Serumalbumin pI 4,7). Am pI der Proteine ist die Löslichkeit und die Wasserhülle am kleinsten. Die Löslichkeitskurven können zur Bestimmung des isoelektrischen Punktes genutzt werden. 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, wobei die Imidazolgruppe des Histidins mit einem Pufferbereich pH 6,0–7,5 den größten Anteil hat.

Die meisten ► **Phospholipide** sind ebenfalls Ampholyte.

## Literatur

Löffler G, Petrides PE (1997) Biochemie und Pathobiochemie, 5. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg, S 40–42

## Amphotere

► **Ampholyte**

## Amphotere Verbindungen

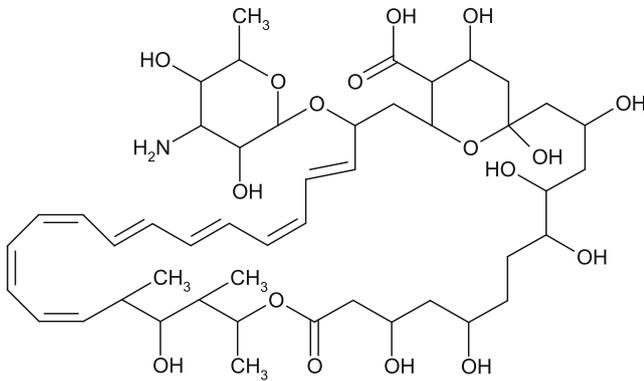
► **Ampholyte**

## Amphotericin B

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** amphotericin B

**Definition** Antimykotikum. Strukturformel:



**Molmasse** 924,11 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Nach intravenöser Gabe reichert sich Amphotericin B aufgrund 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 Stunden (Plasma), terminal 360 Stunden (Plasma).

**Funktion – 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.

**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

Zaske D, Cerra FB, Koontz FP (1986) Antibiotics and other anti-infective agents. In: Taylor WJ, DiersCaviness MH (Hrsg) A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Abbott, Irving

## Amplikon

J. Arneemann

**Synonym(e)** PCR-Fragment

**Englischer Begriff** amplicon

**Definition** Ein Amplikon ist ein DNA-Abschnitt, der mittels PCR-Reaktion amplifiziert wird und somit zahlreiche Kopien generiert.

**Beschreibung** Das durch die PCR-Reaktion generierte Amplikon kann mit ausgewählten Techniken hinsichtlich Eigenschaften oder Mutationen analysiert werden. Beim Next-Generation-Sequencing (NGS) werden zahlreiche Amplikons kombiniert und mittels ultratiefer Sequenzierung auf Varianten mit niedriger Frequenz, z. B. im Tumorgewebe, analysiert.

## Literatur

Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München

## α-Amylase

► Amylase, pankreasspezifische

## Amylase, pankreasspezifische

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** α-Amylase; Endoamylase; EC 3.2.1.1

**Englischer Begriff** α-amylase, diastase; 1,4-α-D-glucanglucanohydrolase; endoamylase

**Definition** Vorwiegend von Pankreas und Speicheldrüsen sezernierte Endoglucosidase mit Spezifität für α-1,4-glukosidische 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 Calcium-haltiges 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 (► [Isoelektrische 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-Quotient](#) 2–5 %). Die Halbwertszeit im Blut beträgt 9–18 Stunden. 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-glukosidischer Bindungen linearer (Amylose) und verzweigter (Amylopektin, Glykogen) Polysaccharide zu Dextrinen, Maltotetraose, -triose, Maltose, die durch Glukosidasen weiter zu Glukose abgebaut werden.  $\alpha$ -1,6-glukosidische 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 – 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.

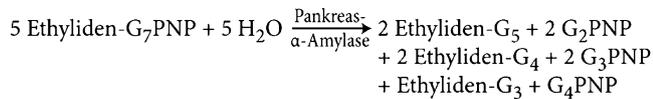
**Analytik** Insgesamt sind etwa 200 Methoden und Varianten beschrieben.

**Amyloklastische Endpunktmethode** Der innerhalb einer definierten Zeit (30 Minuten) 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.

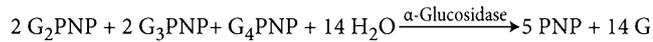
**Saccharogene Endpunktmethode** Es wird die durch Stärkeabbau erfolgende Zunahme reduzierender Oligosaccharidbruchstücke gemessen. Heute obsolet.

**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 freigesetzt oder bei Substraten mit höherer Kettenlänge erst durch den Zusatz verschiedener Glukosidasen abgespalten. Auf diesem Prinzip beruht die nach folgend gezeigte Aktivitätsbestimmung der Pankreasamylase nach einer IFCC-Methode bei 37 °C (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](#):

$$\frac{C_{\text{AMY}}}{C_{\text{KREA}}} = \frac{\text{Urin - Amylase [U/L]} \times \text{Serum - Kreatinin [mg/dL]}}{\text{Serum - Amylase [U/L]} \times \text{Urin - Kreatinin [mg/dL]}}$$

Berechnung der Amylase-Clearance:

$$C_{\text{AMY}} = \frac{\text{Urin - Amylase [U/L]} \times \text{Urinvolumen [mL]}}{\text{Serum - Amylase [U/L]}}$$

*Makroamylasebestimmung* Gelchromatographie (► [Chromatographie](#); Methode der Wahl), ► [Elektrophorese](#), Ultrazentrifugation, Polyethylenglycol-Präzipitation.

**Referenzbereich – Erwachsene** Methodenabhängig.

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 innerhalb von 2–12 Stunden an, erreicht ihr Maximum (3- bis 40-Faches der Normalaktivität) nach 12–72 Stunden und den Referenzbereich innerhalb von 3–5 Tagen. Der Aktivitätsanstieg ist nicht mit dem Schweregrad der Pankreasnekrose korreliert. Neben pankreatogenen Amylaseerhöhungen sind bei Erhöhung der Gesamtamylase differenzialdiagnostisch eine Vielzahl nicht pankreatischer Ursachen zu berücksichtigen. In der folgenden Tabelle sind die Ursachen der Hyperamylasämie und -urie zusammengefasst:

Pankreaserkrankungen	Extrapankreatische Erkrankungen
Akut (P-Typ), chronisch (P-Typ)	Niereninsuffizienz (P- und S-Typ) Speicheldrüsen (S-Typ)
Abszess (P-Typ)	• Mumps
Pseudozysten (P-Typ)	• Sialolithiasis
Karzinom (P-Typ)	• Trauma
Trauma (P-Typ)	Makroamylase (S-Typ)
ERCP (P-Typ)	Hirntrauma (S-Typ)
	Tumoren (S-Typ)
	Nierentransplantation (S-Typ)
	Diabetische Ketoazidose (S- und P-Typ)
	Opiate (P-Typ)
	Akuter Alkoholismus (S- und P-Typ)
	Cholecystitis
	Choledocholithiasis (P-Typ)
	Mesenterialinfarkt (P-Typ)

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 Stunden nach Serumgipfel), 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.

**Diagnostische Wertigkeit** Generell ist die Amylase, auch das Pankreasenzym (P-Typ), der ▶ **Triglyzeridlipase** bei akuter Pankreatitis unterlegen. Sensitivität (▶ **Sensitivität, diagnostische**) ca. 87 % (67–100 %), Spezifität (▶ **Spezifität, diagnostische**) ca. 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-Amylaseerhöhung 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

## Amylase/Kreatinin-Clearance-Quotient

A. M. Gressner und 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 filtrierbar und wird zu etwa 50 % im proximalen Tubulus rückresorbiert. Es ist das einzige Serumenzym, das

physiologisch im Urin ausgeschieden wird. Amylase-Clearance liegt im Bereich von 2,8–4,6 mL/min.

**Funktion – Pathophysiologie** Die Ausscheidungsmenge wird von der Rate der glomerulären Filtration und tubulären Rückresorption bestimmt.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Heparinplasma, Urin.

**Probenstabilität** Im sauren Urin ist Amylase (▶ **Amylase, pankreasspezifische**) sehr instabil, deshalb sofortige Alkalisierung und Lagerung bei 4 °C für maximal 24 Stunden.

**Präanalytik** Eine zeitlich festgelegte Urinsammelperiode ist nicht nötig, da es sich um ein Verhältnis beider Clearances handelt.

**Analytik** Entspricht der der Amylase- (▶ **Amylase, pankreasspezifische**) und ▶ **Kreatinin**-Bestimmung.

Berechnung nach Formel:

$$\frac{C_{\text{AMY}}}{C_{\text{KREA}}} = \frac{\text{Urin – Amylase [U/L]} \times \text{Serum – Kreatinin [mg/dL]}}{\text{Serum – Amylase [U/L]} \times \text{Urin – Kreatinin [mg/dL]}}$$

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, Leichtkettenproteinurie, nach extrakorporalem Kreislauf, Abdominaloperationen, ausgeprägter Häm- oder Myoglobinurie und bei hoch dosierter intravenöser Kortikosteroidtherapie. Deutliche Verminderung (<2 %) bei Makroamylasämie (▶ **Amylase, pankreasspezifische**).

**Diagnostische Wertigkeit** Die Nützlichkeit in der Diagnostik von Pankreaserkrankungen wird kontrovers beurteilt. Die wesentliche Bedeutung liegt in der adjuvanten Diagnostik der Makroamylasämie.

## Amylin

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** Inselzell-Amyloidpeptid; Diabetes-assoziiertes Peptid (DAP)

**Englischer Begriff** amylin; islet amyloid polypeptide

**Definition** Amylin ist ein 67 Aminosäuren (AS) langes sekretorisches Protein der Inselzellen mit einer 22 Aminosäuren langen Signalsequenz.

**Beschreibung** Amylin (Molmasse: ca. 7,4 kDa) wird von den Inselzellen des Pankreas synthetisiert und gemeinsam mit Insulin in sekretorischen Granula gespeichert und sezerniert. Es gehört zur Calcitoninfamilie. Nach Abspaltung je eines N- und C-terminalen Propeptids durch Prohormonkonvertasen 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 ca. 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

Westermark P, Andersson A, Westermark GT (2011) Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev* 91:795–826

## Amylo-1,6-Glukosidase

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** amylo-1,6-glycosidase

**Definition** Multifunktionelles Enzym, das auch als „debranching enzyme“ bezeichnet wird. Zwei Aktivitäten im Glykogenabbau: Amylo-1,6-Glukosidase (EC 3.2.1.33) und 1,4- $\alpha$ -D-Glucan:1,4- $\alpha$ -D-Glucan 4- $\alpha$ -D-Glykosyltransferase (EC 2.4.1.25).

**Beschreibung** Defekte des Enzyms (Molmasse ca. 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 (► [Virchow, Rudolf Ludwig Karl](#)) 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 mit apfelgrüner Doppelbrechung im polarisierten Licht, Fibrillenstruktur mit charakteristischer Periodizität und antiparallele oder parallele Kreuz („cross“-) $\beta$ -Faltblattstruktur (2 Diffraktionslinien bilden ein Kreuz) mit einer kleineren P-Komponente (Pentamer, verhindert Proteolyse) am Ende. Die Amyloidfibrillen bestehen aus 100–1000 monomeren Peptiden/Proteinen.

**Beschreibung** Amyloidfibrillen leiten sich von verschiedenen (27 bisher beschrieben) löslichen Präkursoren (Vorläufern) ab. Die Amyloidose kann nur in Biopsiematerial (Rektum, Leber, Knochenmark, Niere) eindeutig diagnostiziert werden. Das Ausmaß der Ablagerung wird szintigraphisch mit  $Tc^{99m}$ -Pyrophosphat oder  $^{123}I$ -Serum-Amyloid-P ermittelt.

Immunhistochemisch werden mehrere Amyloidtypen unterschieden, die in der folgenden Tabelle zusammengefasst sind:

Amyloidtyp	Vorläufer	Ursache, Vorkommen
AL (14–22 kDa)	Variable Domänen der κ- oder λ-Ketten, λ > κ	B-Zell-Tumoren, Risikofaktoren sind monoklonale Leichtketten Organlimitierte oder generalisierte Formen
AA (5–9 kDa) Häufigste Amyloidose	Serum-Amyloid A (N-terminales Fragment)	Chronische Entzündungen und Tumoren (Tuberkulose, rheumatoide Arthritis, Mittelmeerfieber, M. Hodgkin, M. Crohn)
AF ATTR	Transthyretin-Homolog 80 Mutationen	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie, Greisenamyloidose (besonders über 100 Jahre), Kardiomyopathie, Malabsorption
AS		Senile Kardiomyopathie (familiär), Gehirn
AE	Procalcitonin	Medulläres Schilddrüsenkarzinom
AIAPP	Amylin, „islet amyloid polypeptide“	Endokrines Pankreas (Typ-2-Diabetes)
Aβ <sub>2m</sub>	β <sub>2</sub> -Mikroglobulin	Nierenversagen, Dialysetherapie, Karpaltunnel-Syndrom
Ab	β-Amyloid-präkursorprotein	Alzheimerkrankheit Zerebrale Hämorrhagie
APrP	Scrapie-assoziiertes oder Prion-Protein (PrP <sup>Sc</sup> )	Spongiforme Enzephalopathien

Die Amyloidstrukturen können mit Kongorot (Azofarbstoff mit Apfelgrün-Doppelbrechung), Thioflavin T, Versilberungsmethoden oder durch Immunhistochemie, NMR-Spektroskopie und (Kryo)Elektronenmikroskopie dargestellt werden. Erhöhung der Fluoreszenzintensität durch „binding activated localization microscopy“ (BALM). Die Bennis-Probe (Farbstoffschwund intravenös verabreichten Kongorots) wird heute nicht mehr angewendet. Einige Amyloidtypen haben offenbar die Fähigkeit zur Selbstreplikation und zum Übergang von Zelle zu Zelle (vgl. ▶ [Prionen](#)).

## Literatur

- Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA et al (2007) Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 356:2361–2371
- Ries J, Udayar V, Soragni A, Homemann S, Nilsson KP, Riek R, Hock C, Ewers H, Aguzzi AA, Rajendran L (2013) Superresolution Imaging of Amyloid Fibrils with Binding-Activated Probes. *ACS Chem Neurosci* 4 (7):1057–1061
- Schönland SO (2006) Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der Amyloidosen. *Dtsch Arztebl* 103:A2237–A2244

## β-Amyloidpeptide

H. Fiedler

**Synonym(e)** Aβ-Peptid; Aβ; β-AP; AB-Peptid

**Englischer Begriff** β-amyloid peptide; amyloid beta; Aβ

**Struktur** β-Amyloidpeptide mit 39–43 Aminosäuren entstehen durch proteolytischen Abbau des Transmembranproteins Amyloid-Präkursor-Protein (APP) von 695–770 Aminosäuren durch membrangebundene Proteasen, β- und γ-Sekretasen und Presenilin. Die Bruchstücke Aβ40 und Aβ42 bilden mit anderen Proteinen (hyperphosphoryliertes τ-Protein, β-Spektrin) fibrilläre β-Faltblatt-Strukturen und diffuse Plaques, die zu sog. klassischen senilen Plaques (dichter Amyloidkern mit Kranz von Amyloidfibrillen) altern und gemeinsam mit löslichen oligomeren Formen des Peptids zur Zerstörung von Neuronen führen (Alzheimer- und andere Demenz-Krankheiten). Die Oxidation des Methionins in Position 35 von β-AP(1-42) durch reaktive Sauerstoffspezies (▶ [Reaktive Sauerstoffspezies](#)) zu Methioninsulfoxid verstärkt die Plaquebildung. Mögliche physiologische Funktionen von Aβ42: Schutz vor oxidativem Stress (Bildung von Häm-Aβ42-Komplexen), Regulation des Cholesterintransports, Transkriptionsfaktor und antimikrobielle Eigenschaften (die allgemeine Relevanz muss noch bestätigt werden).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Das im Blut nachgewiesene β-Amyloidpeptid entstammt extrazerebralen Orten (Skelettmuskel, Gefäßendothel und Thrombozyten). Mutationen des APP-Gens auf Chromosom 21 (deshalb bei Down-Syndrom frühzeitige Erkrankung) scheinen bei 7 % der Patienten mit frühem Beginn der Alzheimer-Krankheit vorzuliegen und gehen mit erhöhten Plasmakonzentrationen von β-AP(1-42) und β-AP(1-40) einher. Bei älteren Personen wurde die Erhöhung von β-AP(1-42) bereits mehrere Jahre vor Beginn der Demenz gefunden.

S. ▶ [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** ▶ [Immunoassay](#), 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](#)).

## Literatur

- Fagan AM, Shaw LM, Xiong C et 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
- 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
- Nussbaum JM, Seward ME, Bloom GS (2013) Alzheimer disease. A tale of two prions. *Prion* 7:14–19
- Rösler N, Wichart I, Jellinger KA (2002) Aktuelle klinisch-neurochemische Diagnostik der Alzheimer-Krankheit. *J Lab Med* 26:139–148

## Amyloid- $\beta$ -Peptide (A $\beta$ ) im Liquor cerebrospinalis (CSF)

- ▶ Liquor-AB<sub>1-42</sub>-Peptid

## $\beta$ -Amyloid<sub>1-42</sub>-Peptid im Liquor cerebrospinalis (CSF)

- ▶ Liquor-AB<sub>1-42</sub>-Peptid

## Amyloid-Protein-Fehlfaltung

T. O. Kleine

**Synonym(e)** Amyloidstruktur; Heparansulfat-Amyloid-Ablagerung

**Englischer Begriff** amyloid misfolding disease

**Definition** Amyloid A (AA) (Molmasse 12,5 kDa) ist ein Akute-Phase-Protein (s. ▶ [Akute-Phase-Proteine](#)) im Blutserum und wird vermehrt bei chronischen Infektionen synthetisiert: Sein abnormaler Abbau in Phagozyten setzt amyloidogene 7,5 kDa große Peptide frei, die durch spezifische Heparansulfatbindung die  $\beta$ -Faltblatt-Amyloidstruktur unlöslicher AA-Fibrillen erhalten (de Asúa et al. 2014).

**Beschreibung** Amyloid-Proteine (▶ [Amyloid](#)) verschiedener Herkunft haben gemeinsame Mechanismen der Toxizität: Oligomere Spezies sind toxischer als höher molekulare Fibrillen, weil erstere mit Membranlipiden oder spezifischen Rezeptoren interagieren und damit intrazelluläre Stoffwechselwege beeinflussen. Ablagerungen von Amyloid-Polymeren sind weniger toxisch.

## Literatur

- Asúa DR de, Costa R, Galván JM et al (2014) Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol* 6:369–377

## Amyloidstruktur

- ▶ [Amyloid-Protein-Fehlfaltung](#)

## ANA

- ▶ [Autoantikörper gegen Zellkerne](#)

## Anabasin

- ▶ [Tabak-Alkaloide](#)

## Analog-Digital-Wandler

- ▶ [A/D-Wandler](#)

## Analysator

- ▶ [Analysegerät](#)

## 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 mithilfe chemischer oder physikochemischer Verfahren.

**Beschreibung** 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 [► [Befunderstellung](#), [Teilschritte](#)]). Die Qualität einer Analyse wird durch ► [Messrichtigkeit](#) und ► [Messpräzision](#) charakterisiert, d. h., das Analysenergebnis 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 Proteinfällung, 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 Validierung von Analysenverfahren, 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 ► [Analysegerät](#) 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 der Synovialflüssigkeit

### ► [Synovia-Analyse](#)

---

## Analyse mit trägergebundenen Reagenzien

T. Arndt

**Synonym(e)** [Trägergebundene Reagenzien](#); [Slides](#); [Reagenzienslides](#)

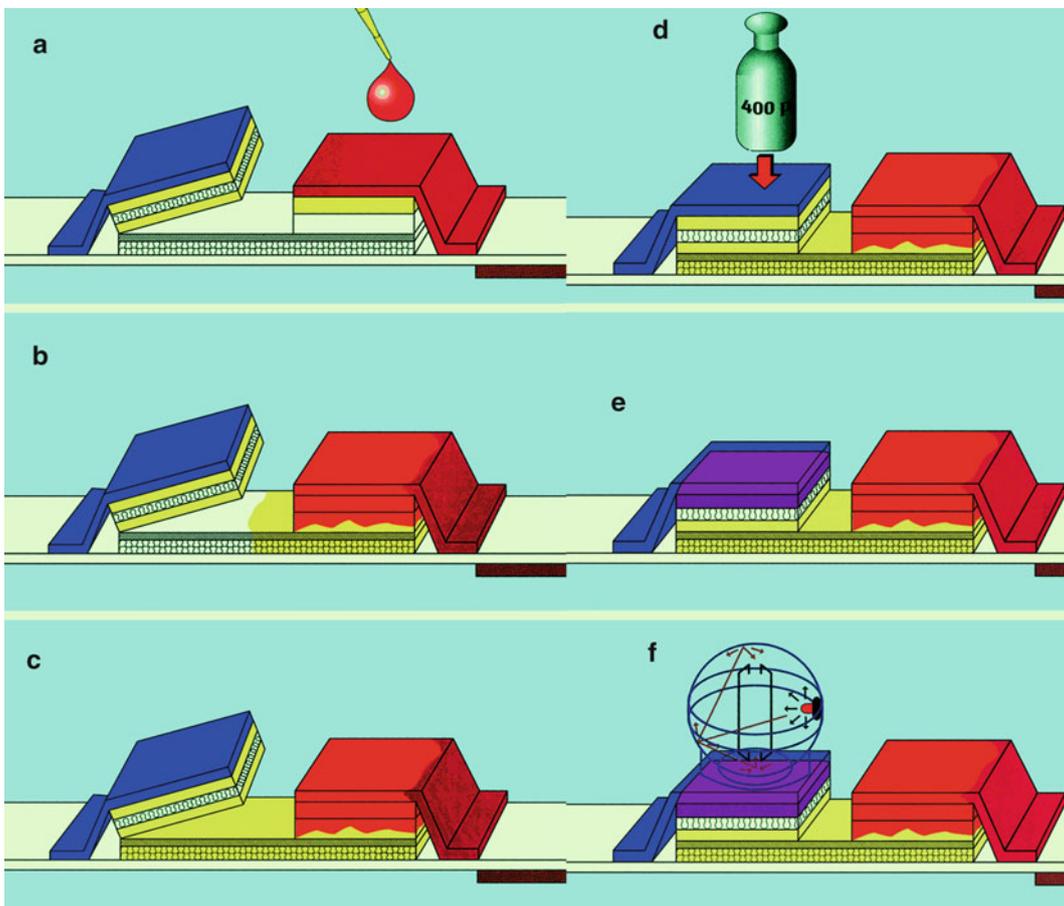
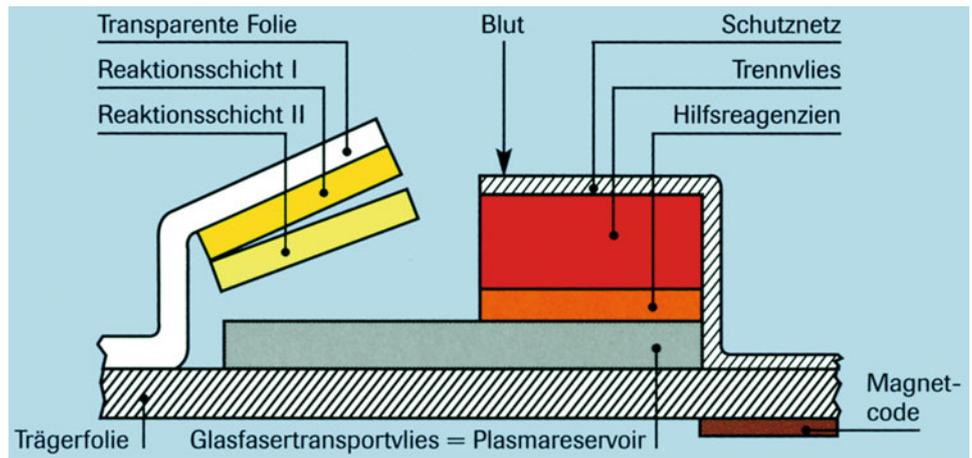
**Englischer Begriff** dry slidechemistry

**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 und 2).

**Beschreibung** 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 Mehrschichttestsysteme, 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 reflek-

**Analyse mit trägergebundenen Reagenzien, Abb. 1** Aufbau eines Teststreifens für das Reflotron-System. (Mit freundlicher 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

Plasma befeuchteten Träger, **e** Ablauf der Nachweisreaktion mit Bildung eines Farbkomplexes in der obersten Schicht des Testfeldes, **f** Auswertung der Farbintensität mit einem Reflektometer (Ulbricht-Kugel) und damit Quantifizierung des Analyten. (Mit freundlicher Genehmigung von Roche Diagnostics)

tierende 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 Farbtintensität der Indikatorschicht ermöglicht.

Die Zusammensetzung der Reagenzien in der Reagenz- und Indikatorschicht bestimmt die Spezifität der chemischen Reaktion. Über geeignete Farbtintensitätspaletten oder Kalibrationsfunktionen kann die Farbstoffdichte visuell oder durch ► [Reflexionsspektrometrie](#) 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 Farbtintensität 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 kontrollier- und beeinflussbar.

Vorteile der Methodik bestehen in der Verfügbarkeit mobiler und schneller Präsenzanalysensysteme (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. Siehe auch ((Verweis)) Urinteststreifen.

## Literatur

Greiling H, Gressner AM (Hrsg) (1995) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York

---

## Analyse nicht-kondensierter DNA-Fäden mittel fluoreszenzmarkierter DNA-Sonden

► [Interphase-FiSH](#)

---

## Analyse, qualitative toxikologische

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** qualitative toxicological examination

**Definition** Untersuchung einer Analysenprobe auf Vorhandensein bzw. Abwesenheit toxikologisch relevanter Substanzen meist mithilfe chemischer oder physikalisch-chemischer Verfahren.

**Beschreibung** Die qualitative toxikologische ► [Analyse](#) hilft zu entscheiden, ob z. B. einem Krankheitssymptom eine akute oder chronische Vergiftung zugrunde 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

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** toxicological determination

**Definition** Quantitative Bestimmung der in einer Analysenprobe enthaltenen toxikologisch relevanten Substanzen meist mithilfe chemischer oder physikalisch-chemischer Verfahren.

**Beschreibung.** 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)** STA; Suchanalyse, allgemeine

**Englischer Begriff** systematic toxicological analysis

**Definition** Eine systematische toxikologische Analyse (STA) umfasst nach der International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) die Detektion, Identifizierung und Quantifizierung von toxikologisch relevanten Substanzen einschließlich der Interpretation der Analyseergebnisse.

**Beschreibung** 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 Analyseergebnisse in den konkreten toxikologischen Kontext. Hierzu wurden von der TIAFT Richtlinien erarbeitet, die als Basis für die Entwicklung geeigneter Arbeitsabläufe und Analysemethoden 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 ▶ **Probennahme**, -versand, -registrierung und -asservierung, im Bereich der Analytik (▶ **Analytische Phase**) Probenaufbereitung, Methodenbau- und ▶ **Validierung**, Kalibration und ▶ **Qualitätssicherung** und schließlich im Bereich der Postanalytik (▶ **Postanalytische Phase**) die Auswertung, Interpretation, Dokumentation und ▶ **Archivierung** der Analyseergebnisse.

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 Umweltanalytik 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 Chemiker, Forensisch-Klinischen Chemiker, 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 Bull XXXI(4):23–26. [http://www.tiaft.org/about/sta\\_laboratory.php](http://www.tiaft.org/about/sta_laboratory.php). Zugegriffen am 16.08.2011

---

**Analyse, titrimetrische**

▶ Titration

---

**Analyse, volumetrische**

▶ Titration

---

**Analyse-Ergebnis**

▶ Befundung genetischer Tests

---

**Analysegerät**

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).

**Beschreibung** Nach o. g. Definition sind alle Systeme, die zur Analyse eingesetzt werden, also z. B. auch Teststreifen, Titrationsanlagen, pH-Meter, Waagen und Mikroskope Analysegeräte. 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, Elektrophoresesysteme und Spektrometer (IR, UV/VIS, Masse).

Vollmechanisierte Analysegeräte können in Durchflusssysteme (kontinuierliches Prinzip; „continuous flow“) und diskret arbeitende Systeme (diskontinuierliches Prinzip) unterteilt werden.

Durchflussprinzip 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, Leonard Tucker Jr.](#)) war der erste im Flow-Prinzip arbeitende Analyser. 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 Probenrückvermischung, 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 Analyser beruhen auf sehr verschiedenen Konzepten, wie Kuvettenrotorverfahren (▶ [Zentrifugalanalysator](#)), Imitation der konventionellen manuellen Technik und Verwendung von pro Analyse konfektionierten Reagenzien (Tabletten, gekammerte Reagenzienbeutel, deren Kammern für die einzelnen Analyseschritte angestochen werden und dadurch ihren Inhalt in die Reaktionskammer entleeren).

Die Einführung vollmechanisierter und zunehmend automatisierter Analysengeräte war für die Entwicklung der Klinischen Chemie (▶ [Klinische 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

- Haeckel R (1995) Rationalisierung quantitativer Analysenverfahren. In: Greiling H, Gressner AM (Hrsg) Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Schattauer Verlag, Stuttgart/New York  
 Kingston HM, Kingston ML (1994) Nomenclature in laboratory robotics and automation. Pure Appl Chem 66:609–630  
 Skeggs LT (1957) An automatic method for colorimetric analysis. Am J Clin Pathol 28:311–322

## Analysegeräte-Anschluss

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Online-Anschluss](#); [Schnittstelle](#)

**Englischer Begriff** analyzer online

**Definition** Online-Konnektierung von Analysengeräten an die ▶ [Labor-EDV](#).

**Beschreibung** 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 existieren eine Vielzahl unterschiedlicher Schnittstellen (▶ [Schnittstelle](#)). 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.

Ethernet-Netzanschluss mit Datenübertrag in das LIS nach dem ASTM-Standard (▶ [ASTM-Schnittstelle](#)).

## Analyselösung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** analytical solution

**Definition** Eine Lösung, die durch Auflösen einer ▶ [Analyseportion](#) mit oder ohne Reaktion in einem Gas, einer Flüssigkeit oder einer festen Substanz hergestellt wird.

## Literatur

- In-vitro-Diagnostika – Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs – Anforderungen an den Inhalt und die Darstellung von Referenzmessverfahren (ISO 15193:2009); Deutsche Fassung EN ISO 15193:2009

---

## Analyseportion

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** analytical portion

**Definition** Eine Portion Material, die der ► [Analyseprobe](#) entnommen wurde und an der die ► [Messung](#) oder Beobachtung unmittelbar vorgenommen wird.

### Literatur

In-vitro-Diagnostika - Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs - Anforderungen an den Inhalt und die Darstellung von Referenzmessverfahren (ISO 15193:2009); Deutsche Fassung EN ISO 15193:2009

---

## Analysepriorität

► [Anforderungspriorität](#)

---

## Analyseprobe

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** analytical sample

**Definition** Probe, die aus der Laborprobe hergestellt wurde und aus der eine Analyseportion gewonnen werden kann.

### Literatur

In-vitro-Diagnostika - Messung von Größen in Proben biologischen Ursprungs - Anforderungen an den Inhalt und die Darstellung von Referenzmessverfahren (ISO 15193:2009); Deutsche Fassung EN ISO 15193:2009

---

## Analysenserie

G. Schumann

**Englischer Begriff** run; batch

**Definition** Folge von Bestimmungen derselben Messgröße mit einem Untersuchungsverfahren.

**Beschreibung** Folge von Bestimmungen derselben ► [Messgröße](#), die mit demselben Messgerät und derselben Kalibrierung unter identischen Bedingungen durchgeführt werden. Die kürzeste Serie umfasst eine Einzelprobe (► [Analyseprobe](#)). Bei mechanisierten Analysegeräten (s. ► [Analysegerät](#)), bei denen nicht in den Messprozess eingegriffen wird, umfasst eine Analysenserie die Bestimmung von Messgrößen in einem Zeitraum von maximal einer Arbeitsschicht.

---

## Analysenverfahren

► [Messverfahren](#)

---

## Analysezeit

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Definition** Zeit vom Beginn der ► [Analyse](#) einer einzelnen Probe (► [Analyseprobe](#)) bis zum Vorliegen des Analysenergebnisses.

**Beschreibung** Die Analysezeit 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.

**Beschreibung** 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 laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (2014) Dtsch Ärztebl 111: A1583–A1618

---

## Analytische Empfindlichkeit

- ▶ Messempfindlichkeit

---

## Analytische Interferenz

- ▶ Interferenz, analytische

---

## Analytische Phase

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** [Liquorprotein-Labilitätstest](#)

**Beschreibung** In 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

---

## Analyzer

- ▶ Analysegerät

---

## Anaphase

- ▶ Mitose

---

## Anatabin

- ▶ Tabak-Alkaloide

---

## ANCA

- ▶ Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma

---

## ANCA (atypische)

- ▶ Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma

---

## Änderungsprotokollierung

- ▶ Datenänderungen

---

## Androgene

M. Bidlingmaier

**Synonym(e)** [Männliche Sexualhormone](#)

**Englischer Begriff** androgens

**Definition** Oberbegriff für die Sexualhormone, die eine vermännlichende (virilisierende) Wirkung haben. Chemisch sind damit in der Regel die natürlichen oder synthetischen C19-Steroide gemeint, deren Struktur sich vom Androstan ableitet.

**Beschreibung** Die Synthese des wichtigsten Androgens des Mannes, das ▶ [Testosteron](#), erfolgt unter Einfluss des luteinisierenden Hormons (LH; ▶ [Luteinisierendes Hormon](#)) in den Leydig-Zellen des Hodens. Zudem werden Androgene in geringeren Mengen bei der Frau in den Ovarien sowie bei beiden Geschlechtern in der Nebennierenrinde produziert. Charakteristisches Endprodukt der adrenalen Androgenproduktion ist das ▶ [Androstendion](#), das zusammen mit dem Dehydroepiandrosteron (▶ [Dehydroepiandrosteronsulfat](#))

bei der Frau den größten Teil der Androgene ausmacht. Im Blut werden die typischerweise lipophilen Androgene an Bindungsproteine wie ▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin** (SHBG), kortisolbindendes Globulin (CBG), aber auch an ▶ **Albumin** gebunden transportiert. Die biologische Wirkung geht jedoch nur von den freien Androgenen aus, die lediglich 1–2 % der Gesamtandrogene ausmachen. Daher ist für die Beurteilung insbesondere der gemessenen Testosteronkonzentrationen der freie Androgenindex (▶ **Androgenindex, freier**) bedeutsam. Der Abbau der Androgene erfolgt primär in der Leber, die Ausscheidung meist nach Glukuronidierung oder Sulfatierung, in geringen Mengen auch unverändert als ▶ **17-Ketosteroide**.

Die Wirkung der Androgene wird über nukleäre Androgenrezeptoren vermittelt. In einigen Geweben (Samenblase, Prostata, Talgdrüsen, Haarfollikel) erfolgt durch die 5- $\alpha$ -Reduktase (s. ▶ **5- $\alpha$ -Reduktase-Genmutation**) eine Reduktion des Testosterons zum stärker wirksamen ▶ **Dihydrotestosteron** (DHT). Die Androgene beeinflussen maßgeblich die Entwicklung und Aufrechterhaltung der männlichen Reproduktionsfähigkeit über verschiedene Lebensphasen. Hierunter fallen die Differenzierung des Genitaltraktes beim männlichen Feten, Wachstum und Reifung der Geschlechtsorgane, die Virilisierung in der Pubertät, die Steuerung vieler Stadien der Spermatogenese, aber auch der Einfluss auf psychische Prägung, Potenz und Libido. Unabhängig vom Geschlecht führen Androgene durch eine Stimulation der Nukleinsäure- und Proteinsynthese zu typisch anabolen Effekten auf Muskulatur und Knochen. Erniedrigte Androgene finden sich beim Mann bei einer Reihe von Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Bei Frauen ist ein Androgenmangel bei der primären Nebennierenrindensuffizienz relevant, positive Effekte einer Substitutionstherapie mit DHEAS sind beschrieben. Erhöhte Androgene finden sich bei beiden Geschlechtern u. a. bei adrenalen Tumoren, bei Männern auch bei Leydig-Zell-Tumor des Hodens.

## Literatur

Miller WL, Auchus RJ (2011) The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 32(1):81–151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>. Epub 4 Nov 2010

## Androgenindex, freier

M. Bidlingmaier

**Synonym(e)** FAI; Freier Testosteronindex

**Englischer Begriff** free androgen index (FAI); oft synonym gebraucht, jedoch methodisch nicht identisch ist der Begriff „bioavailable testosterone“

**Definition** Der freie Androgenindex beschreibt das relative Verhältnis von Gesamttestosteron und Sexualhormonbindendem Globulin (SHBG). Dadurch soll der Einfluss der Proteinbindung von ▶ **Testosteron** in die Beurteilung der gemessenen Testosteronkonzentration integriert werden.

**Durchführung** Berechnung des FAI aus den gemessenen molaren Konzentrationen von Testosteron und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG): Testosteron (nmol/L)  $\times$  100/SHBG (nmol/L).

**Struktur** ▶ **Testosteron**, ▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin** (SHBG).

**Molmasse** ▶ **Testosteron**, ▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin** (SHBG).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** ▶ **Testosteron**, ▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin** (SHBG).

**Pathophysiologie** ▶ **Testosteron**, ▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin** (SHBG).

**Untersuchungsmaterial** ▶ **Testosteron**, ▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin** (SHBG).

**Präanalytik** ▶ **Testosteron**, ▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin** (SHBG).

Wegen der bekannten zirkadianen Rhythmik der ▶ **Androgene** sollte die Blutabnahme zur Bestimmung des Index am Morgen stattfinden. Bei Frauen empfiehlt sich die Bestimmung in der Follikelphase.

**Probenstabilität** ▶ **Testosteron**, ▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin** (SHBG).

**Analytik** ▶ **Testosteron**, ▶ **Sexualhormon-bindendes Globulin** (SHBG).

**Konventionelle Einheit** Dimensionslose errechnete Kenngröße.

**Internationale Einheit** Dimensionslose errechnete Kenngröße.

### Referenzbereich – Erwachsene

Frauen: <10.

Männern (insgesamt): 15–95.

Männer <40 Jahre: 25–140.

Männer >60 Jahre: 12–60.

**Indikation** Ausschluss Hypogonadismus beim Mann, Abklärung Hirsutismus – insbesondere, wenn mit veränderten Konzentrationen der Bindungsproteine gerechnet werden muss (z. B. Adipositas, orale Kontrazeption).

**Diagnostische Wertigkeit** Durch die starke Proteinbindung der zirkulierenden Androgene erscheint nach der „Free hormone“-Hypothese die Berücksichtigung der Konzentration der Bindungsproteine bei der Bewertung der Testosteronkonzentration sinnvoll. Aufgrund der einfachen Berechnung aus lediglich 2 Parametern ist der freie Androgenindex in der Praxis weit verbreitet. Die aktuellen Empfehlungen der Endocrine Society diskutieren jedoch konzeptionelle und methodische Bedenken. Neben dem einfachen freien Androgenindex gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Formeln, mit denen der freie Anteil des Testosterons errechnet werden soll. Hierbei werden z. B. auch die Konzentrationen von ▶ **Albumin** und anderen möglichen Bindungspartnern berücksichtigt. Verschiedene Formeln können bei manchen Patienten zu klinisch unterschiedlicher Interpretation führen. Zudem bestehen gravierende Unterschiede hinsichtlich Richtigkeit und Präzision zwischen verschiedenen Messmethoden für die in die Berechnung eingehenden Parameter. Eigentlich erforderliche methodenspezifische Referenzbereiche fehlen aber oft. Damit erscheint zumindest eine kritische Bewertung der Ergebnisse ratsam.

## Literatur

Goldman AL, Bhasin S, FCW W, Krishna M, Matsumoto AM, Jasju R (2017) A reappraisal of testosterone's binding in circulation: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 38(4):302–323

---

## Androstanolon

▶ **Dihydrotestosteron**

---

## Androstendion

M. Bidlingmaier

**Synonym(e)** **Androst-4-en-3,17-dion; 4-Androsten-3,17-dion**

**Englischer Begriff** androstenedione

**Definition** Schwach androgenes 17-Ketosteroid (▶ **17-Ketosteroide**). Bei der Frau zusammen mit DHEA quantitativ bedeutendstes Androgen.

**Struktur** C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>.

**Molmasse** 286,41 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Im Hoden ist Androstendion ein Zwischenprodukt der ▶ **Testosteron**-Synthese. Daneben entsteht Androstendion in der Zona reticularis der Nebennierenrinde sowie bei Frauen im Stroma ovarii (der Follikel umgebenden Thekazellschicht). Trägt die ovarielle Synthese bei der prämenopausalen Frau noch zur Hälfte zur Gesamtsynthese des Androstendions bei, ist es bei der postmenopausalen Frau zu über 80 % adrenalen Ursprungs. Die ovarielle Androstendionproduktion ist zyklusabhängig mit den höchsten Werten in der Follikelphase, die adrenale Produktion ist ACTH-abhängig (▶ **Adrenokortikotropes Hormon**) und unterliegt daher zirkadianen Schwankungen (Maximum am Morgen). Durch die 5- $\alpha$ -Reduktase (▶ **5- $\alpha$ -Reduktase-Genmutation**) wird es in Testosteron und – quantitativ bei der Frau bedeutsam – in ▶ **Dihydrotestosteron** umgewandelt, durch die ▶ **Aromatase** im Fettgewebe und in der Granulosazellschicht des reifenden Follikels auch in ▶ **Estron** (Aromatisierung des Ring A). Zu Abbau und Elimination s. ▶ **Androgene**.

**Pathophysiologie** Beim Mann aufgrund der im Vergleich zum Testosteron geringen androgenen Wirkung klinisch wenig relevant. Bei der Frau wichtiges Androgen, physiologischerweise an der Ausbildung von Axillar- und Schambehaarung beteiligt. Erhöhte Androstendionkonzentrationen bei der Frau verursachen Hirsutismus, Virilismus und andere Androgenisierungserscheinungen. Die insbesondere im Kraftsportbereich oft kolportierte muskelanabole Wirkung von Androstendion auch beim Mann konnte in kontrollierten Studien nicht bestätigt werden.

**Untersuchungsmaterial** Serum.

**Probenstabilität** Jahr bei –20 °C, 4 Tage bei 4–8 °C, 1 Tag bei 20–25 °C.

**Präanalytik** Postversand bei Temperaturen bis 25 °C möglich. Abnahme vormittags zwischen 8:00 und 10:00 Uhr (zirkadiane Rhythmik). Bei Frauen Abnahme in der frühen Follikelphase empfehlenswert, da Konzentrationen am stabilsten. In jedem Fall ist die Angabe des Zyklustags zur Beurteilung erforderlich.

**Analytik** Immunoassay, Gas- oder Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektrometrie.

**Konventionelle Einheit**  $\mu\text{g/L} = \text{ng/mL}$ .

**Internationale Einheit**  $\text{nmol/L}$ .

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit**  $\mu\text{g/L} \times 3,49 = \text{nmol/L}$ .

**Referenzbereich – Erwachsene** Männer 0,4–2,6  $\mu\text{g/L}$ .  
Frauen 0,2–2,6  $\mu\text{g/L}$ .

**Referenzbereich – Kinder**

	Männlich ( $\mu\text{g/L}$ )	Weiblich ( $\mu\text{g/L}$ )
Neugeborene	0,1–1,6	0,1–1,4
1–8 Jahre	0,05–0,4	0,05–0,7
9–12 Jahre	0,05–1,5	0,05–1,2
13–18 Jahre	0,2–1,8	0,1–1,6

**Indikation** Abklärung Androgenisierungserscheinungen bei der Frau, Primärdiagnostik des gestörten Androgenhaushalts, androgenproduzierende Tumoren.

**Interpretation** Erhöht:

- Hirsutismus und andere Androgenisierungserscheinungen
- Polyzystische Ovarien (PCO-Syndrom)
- Angeborene und erworbene adrenale Hyperplasie
- Androgenproduzierende Tumoren
- Thekazelltumor
- Erhöhte ACTH-Sekretion (hypophysäre oder ektope, ACTH-produzierende Tumoren)
- Physiologisch in der Schwangerschaft und (temporär) nach körperlicher Belastung

Erniedrigt:

- Nebennierenrindeninsuffizienz
- Sichelzellanämie
- Ovarialinsuffizienz, Postmenopause

**Diagnostische Wertigkeit** Androstendion weist nach verschiedenen Studien eine höhere Spezifität für adrenale Ursachen von Störungen des Androgenhaushalts auf als andere Androgene. Bei der Interpretation ist der Einfluss von Medikamenten zu beachten, die die adrenale oder ovarielle Steroidbiosynthese stimulieren (Clomifen, Metapiron) bzw. supprimieren (Glukokortikoide, Ovulationshemmer).

## Literatur

Miller WL, Auchus RJ (2011) The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 32(1):81–151

## Androst-4-en-3,17-dion

► Androstendion

## 4-Androsten-3,17-dion

► Androstendion

## 4-Androsten-17 $\beta$ -ol-3-on

► Testosteron

## Androsteron

► 17-Ketosteroide

## Anerkannte(r) Klinische Chemiker(in) der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

► Klinische(r) Chemiker(in) (DGKL)

## Aneuploidie

J. Arnemann

**Synonym(e)** Chromosomenfehlverteilung

**Englischer Begriff** aneuploidy

**Definition** Der Begriff Aneuploidie bezeichnet eine numerische Chromosomenstörung.

**Beschreibung** Im Gegensatz zur Euploidie, dem numerisch normalen Chromosomensatz, charakterisiert Aneuploidie den Verlust oder Zugewinn eines Chromosoms. So wird der Zugewinn eines weiteren Chromosoms bei normalerweise zweifacher (disomer) Ausstattung als Vorliegen einer Trisomie des betroffenen Chromosoms bezeichnet. Umgekehrt wird der Verlust eines Chromosoms als entsprechende Monosomie beschrieben.

Gehen in seltenen Fällen beide Chromosomen eines Chromosomenpaares verloren, so wird dies als Nullisomie für das entsprechende Chromosom definiert. Der Zugewinn von mehr als einem Chromosom eines entsprechenden Chromosomenpaares wird als Polysomie für das entsprechende Chromosom definiert.

Die pränatale Chromosomenanalyse beispielsweise testet auf Ausschluss einer meist altersbedingten Aneuploidie, im Wesentlichen auf Trisomie 13, 18, 21, X und Monosomie X.

## Literatur

Alberts et al (2002) Molecular biology of the cell, 4. Aufl. Garland Science, New York

---

## Aneurin

► [Vitamin B<sub>1</sub>](#)

---

## ANF (antinukleäre Faktoren)

► [Autoantikörper gegen Zellkerne](#)

---

## Anfangskonzentration, fiktive

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** hypothetical time zero concentration

**Definition** Konzentration  $y_0$  einer applizierten Substanz, die sich im Verteilungsraum ergeben würde, wenn sich zum Zeitpunkt der Injektion sofort ein Diffusionsgleichgewicht einstellen würde.

## Literatur

Gladtko E, von Hattingberg HM (1973) Pharmakokinetik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Anforderung

► [Laborauftrag](#)

---

## Anforderung von Laboruntersuchungen

► [Laborauftrag](#)

---

## Anforderungsbeleg

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Markierungsbeleg](#); [Auftragsbeleg](#)

**Englischer Begriff** order form

**Definition** Maschinenlesbarer Markierungsbeleg für die Anforderung von Laboranalysen.

**Beschreibung** 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 oder Scanners 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](#).

**Beschreibung** Bei Aufträgen, die aus mehreren Analysen (s. ► [Analyse](#)) bestehen und bei denen ein Missverhältnis zwischen ► [Probenmenge](#) und angeforderter Analysenzahl besteht, ist eine Labor-EDV-gestützte Priorisierung bestimmter Analy-

sen eine wertvolle Unterstützung für die klinische Diagnostik. Diese Festlegung der Abarbeitungsreihenfolge ist in Zusammenarbeit zwischen den Einsendern und dem medizinischen Laboratorium zu erarbeiten und in entsprechenden Regelwerken des Laborinformationssystems zu hinterlegen, die auch – soweit auf dem Laborauftrag angegeben – spezifische Fragestellungen oder „clinical pathways“ berücksichtigen.

## Angeborene Glykosylierungsstörungen

- ▶ CDG

## Angel Dust

T. Arndt

**Definition** Straßenname/Deckname für ▶ [Phencyclidin](#) (▶ [Straßennamen von Drogen](#): Phencyclidin)

## Angiopoietin-like protein 8

- ▶ [Hepatokine](#)

## Angiotensin I

- ▶ [Aldosteron](#)
- ▶ [Angiotensin-konvertierendes Enzym](#)

## Angiotensin II

- ▶ [Aldosteron](#)
- ▶ [Angiotensin-konvertierendes Enzym](#)

## Angiotensin Converting Enzyme

- ▶ [Angiotensin-konvertierendes Enzym](#)

## Angiotensin-konvertierendes Enzym

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [ACE](#); [EC 3.4.15.1](#); [Angiotensin Converting Enzyme](#)

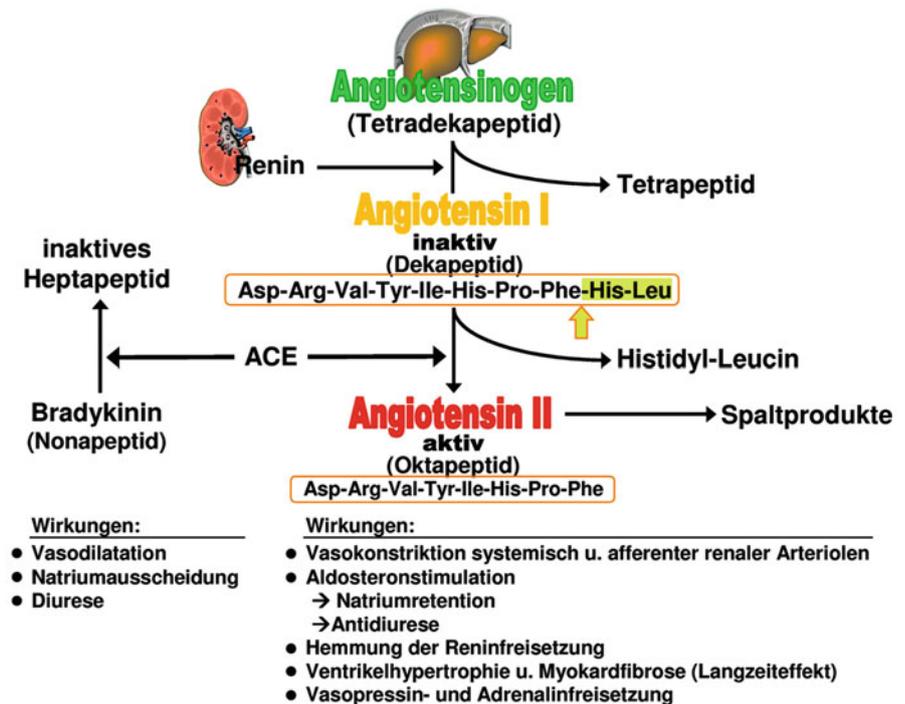
**Englischer Begriff** Angiotensin I-converting enzyme; ACE

**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 Zellmembran-gebundenes als auch in freier Form vorkommendes Einzelkettenglykoprotein mit einem Kohlenhydratanteil von ca. 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 3 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 ▶ [Aldosteron](#)sekretion und damit ein entscheidender Regulator des Blutdrucks. Die proteolytische Aktivität von ACE richtet sich auch auf die Inaktivierung von Bradykinin

**Angiotensin-konvertierendes Enzym, Abb. 1** Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II unter Abspaltung des Dipeptids His-Leu



(Verbindung zum ► **Kallikrein-Kinin-System**), ► **Substanz P**, LH-RH (► **Gonadotropin-Releasing-Hormon**) Enkephalin und ► **Neurotensin**.

**Funktion – Pathophysiologie** Durch die zentrale Funktion von ACE im Renin-Aldosteron-Mechanismus 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 ► **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, Furylacroloyl-Phenylalanyl-glyzylglyzin, 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 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. In der folgenden Tabelle sind diffe-

renzaldiagnostische Bewertungen der ACE-Konzentrationen (Aktivitäten) zusammengestellt:

Konzentration von Angiotensin-konvertierendem Enzym	
Erhöht	Erniedrigt
Sarkoidose	Akute und chronische Lungenschädigung
Hyperthyreose	Hypothyreose
Morbus Gaucher (Lipidspeicherkrankheit)	Chronisch lymphatische Leukämie
Diabetes mellitus mit Retinopathie	Akute myeloische Leukämie
Leberzirrhose	Non-Hodgkin-Lymphom
Silikose, Asbestose	Bronchialkarzinom
Tuberkulose	Akutes Nierenversagen
Schwangerschaft ab 7. Monat	Therapie mit ACE-Hemmern (Blutdrucksenkung, z. B. Captopril, Elanopril)
Frühgeborene mit Respiratory-distress-Syndrom	
HIV-Infektion	
Lepra	
Lupus erythematodes	
Alkoholabusus	

**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.

**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**

M. Bidlingmaier

**Synonym(e)** Kininase-II-Mutation

**Englischer Begriff** angiotensin-converting enzyme mutation; ACE mutation; dipeptidyl carboxypeptidase I mutation; dipeptidyl carboxypeptidase mutation

**Definition** ACE ist ein Schlüsselenzym des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und somit der Blutdruckregulation. Es spaltet als Peptidase von Angiotensin I die 2 C-terminalen Aminosäuren ab, wodurch das stark vasokonstriktorisch wirksame Angiotensin II entsteht. Im ACE-Gen wurden Polymorphismen beschrieben, die die Expression des Enzyms und damit die Regulation des Blutdrucks beeinflussen.

**Beschreibung** Das 21 Kilobasen (kb) lange ACE-Gen ist auf Chromosom 17q23 gelegen und besteht aus 26 Exons und 25 Introns. Innerhalb des komplexen Gens wurde im Intron 16 ein Deletions-/Insertions-Polymorphismus („D/I polymorphism“) für ein 287 Basenpaare langes DNA-Fragment gefunden. Je nach Insertion (I) oder Fehlen (Deletion, D) des Fragments unterscheidet man die Genotypen II, ID und DD. Das I-Allel ist mit niedrigeren, das D-Allel mit höheren ACE-Konzentrationen im Plasma assoziiert. Eine 1992 erschienene Publikation beschrieb, dass der DD-Genotyp signifikant häufiger bei Patienten mit Myokardinfarkt auftritt. Auch wenn nachfolgende Studien nicht ganz einheitliche Ergebnisse erbrachten, zeigte sich doch in der Mehrzahl eine Assoziation zwischen dem Genotyp und dem Risiko für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen. Für eine klinische Relevanz des Polymorphismus spricht auch die Beobachtung, dass Sportler in Ausdauersportarten überproportional häufig Träger des I-Allels sind, während z. B. bei Kurzstreckenschwimmern das D-Allel häufiger auftritt.

**Literatur**

Agerholm-Larsen B, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A (2000) ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analyses of small and large studies in whites. Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:484–492  
 Luo R, Li X, Wang Y, Li Y, Deng Y, Wan Y, Jiang Z, Hua W, Wu X (2013) The influence of angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms on hypertrophic cardiomyopathy. PLoS One 8(10):e77030

**ANGPTL8**

► Hepatokine

**Ångstrom**

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Å



**Englischer Begriff** Ångstrom unit

**Definition** International in Biowissenschaften (z. B. Mikroskopie) und Technik (noch) gebräuchliches, jedoch nicht SI-konformes Längenmaß von  $1 \times 10^{-10}$  Meter.

**Beschreibung** Das den Namen des schwedischen Astrophysikers Anders Jonas Ångstrom (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),  $10^{-8}$  Zentimeter (cm), 0,1 Nanometer (nm), 100 Picometer (pm).

---

## Anion

► [Nettoladung](#)

---

## Anion der Brenztraubensäure

► [Pyruvat](#)

---

## Anionenaustausch-Chromatographie

► [Ionaustauschchromatographie](#)

---

## 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):

$$\text{Anionenlücke (mmol/L)} = c\text{Na}^+ - (c\text{Cl}^- + c\text{HCO}_3^-)$$

**Beschreibung** 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](#).

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 (► [β-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

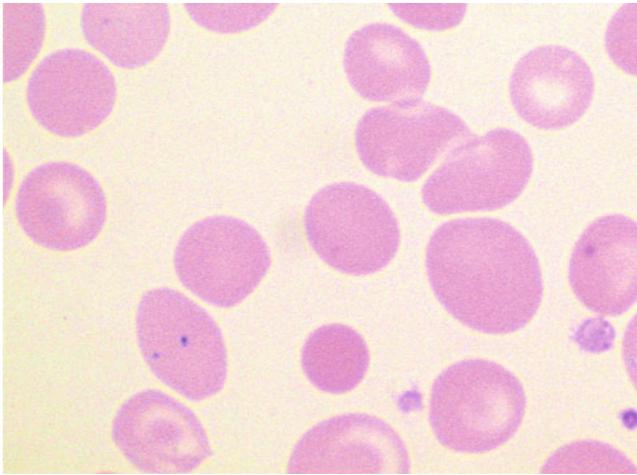
H. Baum

**Englischer Begriff** anisocytosis

**Definition** Ungleiche Größe der Erythrozyten ohne Formveränderungen.

**Beschreibung** Die Anisozytose beschreibt das Vorkommen von mehr als 10 % ungleich großer ► [Erythrozyten](#), also Mikro- und/oder Makrozyten (► [Makrozyt](#)) im Blutausschlag.

wie in der nachfolgenden Abbildung zu sehen ist (1000×, May-Giemsa-Grünwald-Färbung):



Die typische Form der Erythrozyten bleibt dabei erhalten. Die Anisozytose ist ein unspezifisches Zeichen einer gestörten Erythropoese (► [Erythropoese, ineffektive](#)) und wird bei verschiedenen Anämieformen gefunden.

## Literatur

Koepfen KM, Heller S (1991) Differenzialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellendiagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 170

## ANNA

- [Autoantikörper gegen neuronale Antigene](#)

## ANNA-1

- [Autoantikörper gegen Hu](#)

## ANNA-2

- [Autoantikörper gegen Ri](#)

## ANNA-3

- [Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3](#)

## Annahmebereich

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)** [Nicht-Ablehnungsbereich](#)

**Englischer Begriff** acceptance region

**Definition** Als Annahmebereich 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.

**Beschreibung** 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 Annahmebereich bezeichnet. Fällt die Realisation der Prüfgröße in den Annahmebereich, so hat das Experiment keine gewichtigen statistischen Gründe geliefert, die Nullhypothese anzuzweifeln, die Nullhypothese wird nicht verworfen.

Im komplementären Bereich, dem sog. ► [Ablehnbereich](#), realisiert sich die Prüfgröße unter der Gültigkeit der Nullhypothese nur mit einer geringen Wahrscheinlichkeit, der sog. Irrtumswahrscheinlichkeit (s. ► [Irrtumswahrscheinlichkeit  \$\alpha\$](#) , ► [Irrtumswahrscheinlichkeit  \$\beta\$](#) ). 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, Berlin/Heidelberg/New York

## Annealing

J. Arnemann

**Synonym(e)** [Primeranlagerung](#)

**Englischer Begriff** Annealing

**Definition** Annealing ist Teil des PCR-Zyklus und beschreibt die Anlagerung von sog. PCR-Primern an ein einzelsträngiges DNA-Template.

**Beschreibung** Unter Annealing versteht man während des PCR-Zyklus das Hybridisieren, d. h. Paaren und Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, von einzelsträngigen Oligonukleotiden oder Primern mit einem ebenfalls einzelsträngigen DNA-Template zu einem doppelsträngigen Polynukleotid. Die hierfür notwendige Annealingtemperatur berechnet sich aus der kalkulierten Schmelztemperatur abzüglich 3 °C. Ist die Annealingtemperatur zu hoch, kommt es zu keiner Bindung, ist die Annealingtemperatur zu niedrig, so werden auch unspezifische Sequenzen gebunden. Grundsätzlich gilt, dass das Annealing umso spezifischer verläuft, je länger die Primersequenz und je höher die damit verbundene spezifische Annealingtemperatur sind.

**Literatur**

Hughes S, Moody A (Hrsg) (2007) PCR. Scion Publishing Ltd, Bloxham

**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).

**Beschreibung** 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) Römpf Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York

**Anomalie des Wassers**

- ▶ [Dichte, spezifische und relative](#)

**Anorganisches Phosphat**

- ▶ [Phosphat](#)
- ▶ [Phosphat im Urin](#)

**Anorganisches Phosphat im Urin**

- ▶ [Phosphat im Urin](#)

**ANOVA**

- ▶ [Varianzanalyse](#)

**Ans**

- ▶ [Anserin](#)

**Anserin**

A. C. Sewell

**Synonym(e)** [Ans](#)

**Englischer Begriff** anserine

**Definition** Imidazol-Aminosäure.

**Beschreibung** Anserin kommt in menschlichen Organen normalerweise nicht vor. Nach Genuss von größeren Mengen an weißem Fleisch (Geflügel, Kaninchen) treten erhöhte Anserinkonzentrationen im Plasma und Urin bzw. bei Patienten

mit Carnosinamangel 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 amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore

## Ansprechzeit

- ▶ Ionenselektive Elektrode

## Ansteckungsgefährliche Stoffe

- ▶ Material, infektiöses

## Anteil

- ▶ Fraktion

## Anti-AChR-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren

## Anti-aging-Dipeptide

- ▶ Carnosin

## Anti-Akute-Phase-Proteine

A. M. Gressner und 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 mindes-

tens 25 % innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn einer Entzündung oder Gewebeschädigung abfällt (im Gegensatz zur größeren Gruppe der positiven APP mit entsprechendem Konzentrationsanstieg).

**Beschreibung** 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 gefordert. 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

Gruys E, Toussaint MJ, Niewold TA et al (2006) Monitoring health by values of acute phase proteins. Acta Histochem 108(3):229–232

## Anti-AMPA-Rezeptor-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ AMPA

## Anti-Amphiphysin-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Amphiphysin

---

## Anti-Annexin-A5-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Annexin A5

---

## Anti-AQP4-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Aquaporin 4

---

## Anti-A2/RA33

- ▶ Autoantikörper gegen RA33

---

## Anti-ASGPR-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren

---

## Antiatelektasefaktor

- ▶ Surfactantfaktor

---

## Anti-ATP1A3-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen ATP1A3 (ATPase Alpha-3-Untereinheit)

---

## Anti-Beriberi-Vitamin

- ▶ Vitamin B<sub>1</sub>

---

## Anti-Betarezeptoren-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen herzspezifische Antigene

---

## Antibiogramm

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Englischer Begriff** Antibiogram

**Definition** Ergebnis einer Antibiotikaresistenzbestimmung von Krankheitskeimen.

**Beschreibung** Bei der standardisierten Resistenzbestimmung mit dem Agardiffusionstest 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 und
- resistent (kein Hemmhof).

Bei der Agardilutionsmethode werden standardisierte Bakterienkulturen auf die Oberfläche von Agarplatten aufgebracht, die definierte Antibiotikakonzentrationen 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 man mit einem Antibiotikumgradienten versehene Filterpapierstreifen, 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 Agardiffusionstest, 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 oder genotypische Eigenschaften eines spezifischen Resistenzmechanismus untersuchen. Beispiele hierfür sind die Bestimmung der  $\beta$ -Laktamase-Aktivität mittels eines chromogenen Cephalosporintests, ein Agglutinationstest zum Nachweis des Penicillin-Binding-Proteins und der PCR-Nachweis (▶ **PCR (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

## 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  $\blacktriangleright$  Immunoassays zum Nachweis von Antikörpern.

**Beschreibung** Die Durchführung erfolgt als Sandwich-Assay. An eine Festphase (z. B. Röhrchenwand oder  $\blacktriangleright$  Mikrotiterplatte) ist entweder das zu dem bestimmenden  $\blacktriangleright$  Antikörper korrespondierende Antigen oder ein Fängerantikörper 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 Waschschriff 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 Fängerantikörper-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 ( $\blacktriangleright$  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

Marja E. Koivunen, Richard L. Krogsrud, (2006) Principles of Immunochemical Techniques Used in Clinical Laboratories. Laboratory Medicine 37(8):490–497

## Anti-BPI-Antikörper

- $\blacktriangleright$  Autoantikörper gegen BPI

## Anti-C1q-Antikörper

- $\blacktriangleright$  Autoantikörper gegen C1q

## Anti-C3bBb-Antikörper

- $\blacktriangleright$  Autoantikörper gegen C3-Konvertase

## Anti-CAP 5

- $\blacktriangleright$  Autoantikörper gegen BPI

## Anti-CAP 57

- $\blacktriangleright$  Autoantikörper gegen BPI

## Anti-Cardiolipin-Antikörper

- $\blacktriangleright$  Autoantikörper gegen Cardiolipin

## Anti-CarP-AK

- $\blacktriangleright$  Autoantikörper gegen carbamyliertes Protein

## Anti-CARP-Antikörper

B. Gierten

**Synonym(e)** Antikörper gegen carbamylierte Proteine

**Englischer Begriff** antibodies against carbamylated proteins

**Definition** Antikörper gegen carbamylierte Proteine.

**Beschreibung** Anti-CarP-Antikörper sind teilweise kreuzreaktiv mit CCP-Antikörpern. Bisher wurden sie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Arthralgien nachgewiesen. Die vollständige Einordnung der Ergebnisse steht noch aus.

**Querverweise** ► [Autoantikörper gegen CARP VIII](#)

## Literatur

- Shi J, Knevel R et al (2011) Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(42):17372–17377
- Shi J, van Veelen PA et al (2014) Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmun Rev* 13(3):225–230

---

## Anti-Centromer-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Zentromere](#)

---

## $\alpha_1$ -Antichymotrypsin

A. M. Gressner und 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 (► [Akute-Phase-Proteine](#)), das als Serin-Proteinaseinhibitor (Serpine-Superfamilie) und antioxidativ wirksames Protein bedeutende antiinflammatorische Eigenschaften besitzt.

**Beschreibung** 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. Kathepsin G der neutrophilen Granulozyten, Mastzellenchymase, pankreatisches Chymotrypsin, Prostataproteinasen 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 membrangebundene NADPH-Oxidase der neutrophilen Granulozyten und damit die Superoxiderzeugung.
- 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  $A\beta_{1-42}$  in die fibrilläre Form, ►  [\$\beta\$ -Amyloidpeptide](#)).

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-cN-1A-Autoantikörper

► [Autoantikörper gegen Mup44](#)

## Anti-Cyclin I

- ▶ Autoantikörper gegen PCNA

## Anti-Cyclin-2

- ▶ Autoantikörper gegen CENP-F

## Antidepressiva, trizyklische

C. Vidal und W.-R. Külpmann

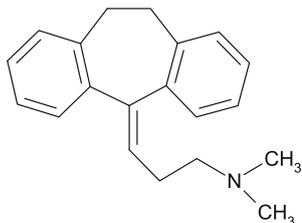
**Synonym(e)** TCA

**Englischer Begriff** tricyclic antidepressants

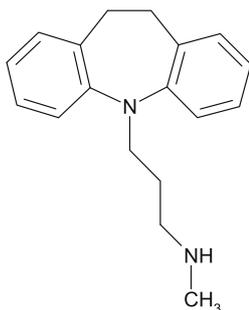
**Definition** Pharmaka mit 3-Ring-Struktur und antidepressiver Wirkung.

**Struktur** Zu den TCA im engeren Sinne gehören Amitriptylin (s. Abbildung), Clomipramin, Desipramin (s. Abbildung), Dosulepin (Dothiepin), Doxepin, Imipramin (s. Abbildung), Lofepramin, Nortriptylin (s. Abbildung), Protriptylin. Molmassen s. Tabelle. Maprotilin und Mianserin gehören zu den tetrazyklischen Antidepressiva.

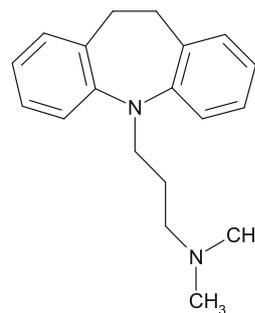
Strukturformel Amitriptylin:



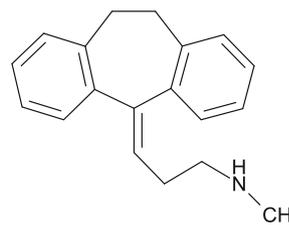
Strukturformel Desipramin:



Strukturformel Imipramin:



Strukturformel Nortriptylin:



**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** Molmassen, Plasmahalbwertszeiten ( $t_{1/2}$ ) und Plasmakonzentrationen:

	Molmasse [g]	$t_{1/2}$ [h]*	Plasmakonzentrationen [mg/L]		
			Therapeutisch*	Toxisch*	Komatös-letal**
Amitriptylin	277,4	10–28	0,08–0,2	>0,3	>1,5–2
Clomipramin	314,9	16–60	0,23–0,45	>0,45	>1–2
Desipramin	266,4	15–18	0,1–0,3	>0,3	>3
Dosulepin	295,5	18–21	0,045–0,1	>0,2	>1
Doxepin	279,4	15–20	0,05–0,15	>0,3	>2–4
Imipramin	280,4	11–25	0,175–0,3	>0,3	>1,5–2,0
Nortriptylin	263,4	30	0,07–0,17	>0,3	>1–3
Protriptylin	263,4	50–200**	0,05–0,3**	>0,5**	>1,0

\*Nach Hiemke et al. 2012

\*\*Nach Schulz et al. 2012

**Funktion – 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 (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 393–453
- Hiemke C et al (2012) AGNP-Konsensus-Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011. Psychopharmakotherapie 19:91–122
- Schulz M et al (2012) Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. Crit Care 16(4):R136

## Antidermatitisfaktor

- **Pantothensäure**

## Anti-DFS70-Antikörper

- **Autoantikörper gegen DFS70**

## Antidiabetika, orale

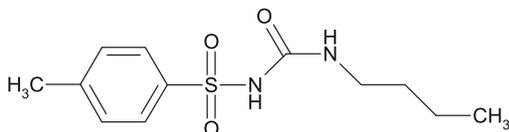
C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** oral antidiabetics

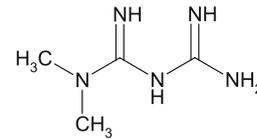
**Definition** Oral wirksame Antidiabetika.

**Struktur** Sulfonylharnstoffderivate, z. B. Tolbutamid (s. Abbildung), Glibenclamid; Biguanide, z. B. Metformin (s. Abbildung).

Strukturformel Tolbutamid:



Strukturformel Metformin:



**Molmasse** Tolbutamid: 270,35 g; Metformin: 129,17 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Bei oraler Gabe von Glibenclamid 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** Molmassen, Plasmahalbwertszeiten ( $t_{1/2}$ ) und Plasmakonzentrationen:

	Molmasse (g)	$t_{1/2}$ (h)	Plasmakonzentrationen (mg/L)		
			Therapeutisch	Toxisch	Komatös-letal
Glibenclamid	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

## Funktion – Pathophysiologie

Glibenclamid Hypoglykämie kann auftreten bei

- Überdosierung,
- verlangsamtem Abbau von Glibenclamid bedingt durch Konkurrenz um die entsprechenden Enzyme bei Komedikation,
- Freisetzung aus der Proteinbindung (>98 % gebunden) durch andere Medikamente (z. B. Sulfonamide, Phenylbutazon, Phenprocoumon),
- verlangsamter renaler Elimination.

Metformin:

Metformin senkt die Blutglukose bis zur Normoglykämie bei Anwesenheit von Insulin. Es besteht die Gefahr der Laktatacidose, u. a. bei Niereninsuffizienz, Hypoxie, gestörter Leber- und Pankreasfunktion, Alkoholismus.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Plasma.

**Analytik** HPLC; s. Tabelle.

**Diagnostische Wertigkeit** Verdacht auf Intoxikation, Prüfung der Compliance. In der Regel wird die Einstellung anhand 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 (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 613–621

## Antidiuretisches Hormon

M. Bidlingmaier

**Synonym(e)** ADH; Adiuretin; Vasopressin; Arginin-Vasopressin (AVP)

**Englischer Begriff** vasopressin; arginine vasopressin (AVP)

**Definition** Aus 9 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon aus dem Hypothalamus. ADH stimuliert über renale V2-Rezeptoren die Rückresorption von Wasser in den Sammelrohren.

**Struktur** Ringförmiges Nonapeptid mit einer intramolekularen Disulfidbindung.

**Molmasse** 1080 Da.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** In hypothalamischen Kernen (Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis) wird ein 143 Aminosäuren langes Pr-Prohormon synthetisiert und neuronal zum Hypophysenhinterlappen transportiert. Beim Transport entstehen äquimolar die Moleküle ADH, Neurophysin II und ► **Copeptin**. ADH wird im Hypophysenhinterlappen gespeichert. Die Ausschüttung von ADH wird durch 2 Mechanismen stimuliert: Osmorezeptoren im Hypothalamus reagieren auf einen Anstieg der Plasmaosmolalität (► **Osmolalität**), Barorezeptoren im rechten Vorhof und im Aortenbogen auf Volumenmangel. Das ausgeschüttete ADH stimuliert dann an der Niere über V2-Rezeptor-vermittelte Einlagerung von Aquaporinen an den Sammelrohren die Rückresorption von Wasser, was zu Dilution des Blutes und Anstieg des Volumens führt.

Neben den V2-Rezeptoren sind 5 weitere, in unterschiedlichen Geweben unterschiedlich exprimierte Rezeptoren beschrieben. So vermitteln V1a-Rezeptoren die vasokonstriktorische Wirkung an der glatten Muskulatur. Ein weniger bekannter Effekt des ADH, die Stimulation der Freisetzung von ACTH (► **Adrenokortikotropes Hormon**) am Hypophysenvorderlappen, wird durch V1b-Rezeptoren vermittelt. Hierdurch ist ADH auch Teil der endokrinen Stressantwort.

Die ADH-Wirkung setzt sehr rasch ein und ist aufgrund der sehr kurzen biologischen Halbwertszeit auch kurzdauernd und rasch reversibel. Die Elimination erfolgt im Wesentlichen durch renale Filtration.

**Halbwertszeit** Ca. 3 Minuten.

**Pathophysiologie** Klinisch am bedeutsamsten ist das Fehlen von ADH, das z. B. bei Hirntumoren, nach Schädel-Hirn-Trauma oder auch als Folge einer Hypophysenoperation auftreten kann. Die physiologische Funktion von ADH kann im Körper nicht anderweitig kompensiert werden, bei Fehlen von ADH kommt es zum Diabetes insipidus mit massiv erhöhter Ausscheidung von Wasser und lebensbedrohlicher Dehydratation.

Die ektopische Produktion von ADH ist bei einer Reihe maligner Tumoren (Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Pankreaskarzinom etc.) beschrieben. Hierbei kommt es zum Anstieg des intravasalen Volumens und zur Hyponatriämie (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH).

**Untersuchungsmaterial** Plasma unter Zusatz von Proteaseinhibitoren.

**Probenstabilität** ADH ist extrem instabil, Peptidasen beschleunigen den Abbau.

**Präanalytik** Es wird empfohlen, Blutproben in vorgekühlte Röhrchen abzunehmen und innerhalb von 30 Minuten zu verarbeiten und einzufrieren. Bei der Blutentnahme ist auf die ausgeprägte zirkadiane Rhythmik mit hohen Werten in der Nacht zu achten. Alkohol inhibiert, Nikotin stimuliert die ADH-Sekretion. Daher ist eine mindestens 24-stndige Karenz erforderlich.

**Analytik** Immunoassay nach Extraktion, meist kommen kompetitive Radioimmunoassays zum Einsatz.

**Konventionelle Einheit** ng/L.

**Internationale Einheit** pmol/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit** 1 ng/L = 0,93 pmol/L.

**Referenzbereich** Die Referenzbereiche sind stark vom verwendeten Assay abhängig. Jedoch liegen die ADH-Konzentrationen beim Gesunden oft unter der Nachweisgrenze der verfügbaren Assays, eine Untergrenze des Normbereichs ist nicht festzulegen.

**Indikation** Differenzialdiagnose von Störungen des Wasserhaushalts, insbesondere bei Polyurie. Hierbei ist die Bestimmung im Durstversuch indiziert. Selten als Tumormarker (ektope Sekretion).

**Interpretation** S. Pathophysiologie und Referenzbereich.

**Diagnostische Wertigkeit** Die sehr kurze Halbwertszeit, die Anfälligkeit für Störfaktoren und Einflussgrößen in der Präanalytik sowie methodische Probleme und geringe Verfügbarkeit der biochemischen Analytik haben die klinische Nutzbarkeit der ADH-Bestimmung stark limitiert. Aufgrund der geringen Sensitivität eignen sich die meisten Assays nicht für die differenzialdiagnostische Unterscheidung einer psychogenen Polydipsie bzw. eines renalen Diabetes insipidus mit normalen ADH-Werten und einem zentralen Diabetes insipidus mit erniedrigtem ADH. Diagnostisch hilfreich sind stark erhöhte Werte bei ektopter Sekretion oder aber das Fehlen eines ADH-Anstiegs im Durstversuch.

Die Verfügbarkeit einfacher, reproduzierbarer Bestimmungsmethoden für das wesentlich stabilere Copeptin könnte jedoch die Bedeutung der biochemischen Analytik bei entsprechenden Erkrankungen steigern.

## Literatur

Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG (2017) Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med* 282(4):284–297

---

## Anti-DNA-Topoisomerase-I-Antikörper

► Autoantikörper gegen Scl-70

---

## Anti-DPPX-Antikörper

► Autoantikörper gegen DPPX (Dipeptidyl-Peptidase-like Protein-6)

---

## Anti-D-Prophylaxe

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** Rhesus-Prophylaxe

**Englischer Begriff** anti-D prophylaxis

**Definition** Anti-D-Prophylaxe bezeichnet die Gabe eines Anti-D-Immunglobulins an Frauen mit negativem ► **Rhesus-Faktor** (Rh) während der Schwangerschaft und nach der Geburt eines Kindes mit positivem Rhesusfaktor. Dadurch wird einer Bildung von Rhesusantikörpern gegen die kindli-

chen Erythrozyten, die eine Gefahr für eine erneute Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind bildet, vorgebeugt.

**Beschreibung** Die Bildung von Blutgruppenantikörpern gegen kindliche rote Blutkörperchen erfolgt in der Schwangerschaft im ► **AB0-Blutgruppensystem** und vor allem im ► **Rhesus-Blutgruppensystem**. Im Rh-System unterscheidet man Rhesus-positive (Rh-pos., D-pos. oder D+) von denen ohne das D-Merkmal (Rh-neg., D-neg. oder D-). Rhesus-D-negative Mütter können bei einem Rh-positiven Vater ein Rhesus-D-positives Kind bekommen.

Gelangen Erythrozyten von einem Rhesus-positiven Kind in das Blut der Mutter, erkennt das mütterliche Immunsystem die Rhesusmerkmale auf den Erythrozyten des Kindes als fremdes Antigen und bildet ► **Antikörper** dagegen (Rhesusunverträglichkeit). Diese mütterlichen Rh-Antikörper können dann über die Plazenta in den kindlichen Kreislauf gelangen und dort zu einem Abbau der Erythrozyten des Kindes führen.

Die Übertragung von kindlichem Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf erfolgt auch im geringeren Maße während der Schwangerschaft, aber intensiver während des Geburtsvorgangs. 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 (Rhesussensibilisierung).

Findet eine Rhesussensibilisierung während der Schwangerschaft statt, sind die Auswirkungen auf die bestehende Schwangerschaft fast immer sehr gering. Möglicherweise werden auch hier in geringem Maße durch mütterliche Antikörper Erythrozyten im Kind zerstört, sodass eine typischerweise nach der Geburt auftretende leichte Gelbsucht verstärkt werden kann.

Wesentlich schwerwiegender sind die Folgen für nachfolgende Schwangerschaften. Hat eine Rhesussensibilisierung der Mutter stattgefunden, wird bei einer nachfolgenden Schwangerschaft die Bildung mütterlicher Rh-Antikörper verstärkt (Boosterung) und die vermehrt gebildeten Antikörper gelangen während der Schwangerschaft über die Plazenta in den Blutkreislauf des Kindes.

Ist das Kind Rhesus-D-positiv, führen diese Antikörper zum Abbau der Erythrozyten im Kind. Die Folge kann die Ausprägung eines Morbus haemolyticus neonatorum (s. ► **Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum**) mit Blutarmut, Gelbsucht, Wassersucht, Krämpfe oder sogar schwere Missbildungen sein.

Deshalb wird vorbeugend Rhesus-D-negativen Schwangeren in der 28.–30. Schwangerschaftswoche eine Dosis Anti-D-Immunglobulin (Anti-D-Antikörper, 300 µg) verabreicht. Das Ziel dieser Therapie ist die Eliminierung kindlicher Erythrozyten mit einem Rhesus-D-Merkmal beim Übertritt in den Kreislauf der Mutter, bevor das Immunsystem der Mutter aktiviert wird.

Eine Anti-D-Prophylaxe ist erforderlich nach jeder Geburt eines Rhesus-D-positiven Kindes, nach Fehlgeburten, extrauteriner Gravidität, Schwangerschaftsabbruch und jedem anderen Eingriff, der zu einem Übertritt von fetalen Erythrozyten in den Kreislauf der Mutter führen kann. Das Immunglobulin soll innerhalb 2–72 Stunden nach der Geburt appliziert werden, aber auch noch nach Ablauf von 72 Stunden wird eine Anti-D-Gabe empfohlen.

## 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, Zweite Richtlinienanpassung 2010, Deutscher Ärzteverlag, Köln

## Anti-dsDNA-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA

## Anti-ENA

- ▶ Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene

## Anti-Endomysium-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase

## Anti-F-Actin-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen F-Actin

## Anti-Flotillin-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Flotillin

## Anti- $\alpha$ -Fodrin-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen  $\alpha$ -Fodrin

## Anti-GABA<sub>B</sub>-Rezeptor-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren

## Anti-GBV-C

- ▶ Hepatitis G-Virus (HGV/GBV-C)

## Antigen

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** Immunogen

**Englischer Begriff** antigen

**Definition** Molekül, das über die Stimulation von B- oder T-Zellen eine Immunantwort auslöst und mit deren Produkten (Immunglobulin, T-Zell-Rezeptor) reagiert.

**Beschreibung** 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-Zell-Rezeptor eine Immunantwort aus.
- **Erkennung als „fremd“:** Die Präsentation prozessierter Antigene über den T-Zell-Rezeptor hilft dem Organismus, diese als eigen oder fremd zu erkennen. Über klonale Selektion auf der Ebene der immaturren 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 antigenpräsentierenden 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 den 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 V $\beta$ -Elemente exprimieren können. Beispiele für Superantigene sind: Staphylokokken-Exotoxine A, G, TSST-1, aber auch Toxine von anderen Bakterien. Auch einige virale Proteine mit Superantigenaktivität sind beschrieben (z. B. HIV 1).

## Literatur

Cruise JM, Lewis RE (1999) Atlas of immunology. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

## δ-Antigen

- ▶ [delta-Antigen](#)

## Antigen Capture Assay

T. Arndt

**Englischer Begriff** antigen capture assay

**Definition** Variante des heterogenen Immunoassays zum Nachweis von Antigenen.

**Beschreibung** 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 radioaktiven Isotop oder mit einer fluoreszierenden oder chemilumineszierenden Gruppe) Antikörper zugegeben.

Dieses Prinzip ist in vielen ▶ [Immunoassays](#) verwirklicht, z. B. dem immunoradiometrischen 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 Waschschriffe 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 Substratumsatz eine Änderung der Farbe oder der Farbintensität des Reaktionsansatzes herbeizuführen (ELISA). Diese ist, wie die Radioaktivität (▶ [Radioimmunoassay](#)), die ▶ [Chemolumineszenz](#) oder die ▶ [Fluoreszenz](#) direkt proportional zur Menge des zu bestimmenden Antigens.

## Literatur

Marja E. Koivunen, Richard L. Krogsrud, (2006) Principles of Immunochemical Techniques Used in Clinical Laboratories. Laboratory Medicine 37(8):490–497

## Antigen D-Related HLA-DR-aktivierte Blut-Lymphozyten

- ▶ [Zelluläre Immunüberwachung des ZNS \(HLA-DR+ Lymphozyten\)](#)

## Antigene Determinante

- ▶ [Epitop](#)

## Antigen-Mimikry

- ▶ [Mimikry, molekulares](#)

## Antigenpräsentierende Zelle

H. Renz und 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.

**Beschreibung** Zu den antigenpräsentierenden Zellen zählen die dendritischen Zellen, Makrophagen und B-Lymphozyten.

*Dendritische Zellen* Zu den wichtigen physiologischen Funktionen von dendritischen Zellen (► [dendritische Zelle](#)) 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- \$\alpha\$](#) ). 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 epitheliale 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 Fremdantigen in Verbindung mit MHC-Molekül/T-Zell-Rezeptor (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.

*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- $\gamma$ , IL-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.

*B-Zellen* B-Zellen erkennen Antigene über membranständige Immunglobuline. Dabei reichen geringe Antigenkonzentrationen 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 (CD28, CD40) 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.

**Querverweise** ► [Dendritische Zelle](#)

## Literatur

- Klein J, Horejsi V (1997) Immunology, 2. Aufl. Blackwell Sciences, Oxford, S 466–468
- Miriam Merad, Priyanka Sathe, Julie Helft, Jennifer Miller, Arthur Mortha, (2013) The Dendritic Cell Lineage: Ontogeny and Function of Dendritic Cells and Their Subsets in the Steady State and the Inflamed Setting. Annual Review of Immunology 31(1):563–604

---

## Antigenüberschuss

► [Heidelberger-Kurve](#)

---

## Anti-Gliadin

► [Antikörper gegen Gliadin](#)

---

## Anti-Gliadin-Antikörper

► [Antikörper gegen Gliadin](#)

---

## Anti-Glia-nukleäre-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei

---

## Antiglobulinserum

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** AHG; Antihumanglobulin; Coombs-Serum

**Englischer Begriff** Anti-human globulin

**Definition** Antiglobulinserum wird im Antihumanglobulin-test (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 Pathol 26:255–266

---

## Anti-GLR-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Glycinrezeptoren

---

## Anti-Glycinrezeptor-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Glycinrezeptoren

---

## Anti-β2-Glykoprotein-I-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen β2-Glykoprotein I

---

## 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

- ▶ Hepatitis A-Virus (HAV)

---

## Anti-HAV-Antikörper

- ▶ Hepatitis A-Virus (HAV)

---

**Anti-HBcV**

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

---

**Anti-Hbe**

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

---

**Anti-Hbs**

- ▶ Hepatitis B-Virus (HBV)

---

**Anti-HCV**

- ▶ Hepatitis C-Virus (HCV)

---

**Anti-HCV-Antikörper**

- ▶ Hepatitis C-Virus (HCV)

---

**Anti-HDV**

- ▶ Hepatitis D-Virus (HDV)

---

**Anti-HDV-Antikörper**

- ▶ Hepatitis D-Virus (HDV)

---

**Anti-Heparin/PF4**

- ▶ Antikörper gegen Heparin/PF4

---

**Anti-HEV**

- ▶ Hepatitis E-Virus (HEV)

---

**Anti-HEV-Antikörper**

- ▶ Hepatitis E-Virus (HEV)

---

**Anti-HGV-Antikörper**

- ▶ Hepatitis G-Virus (HGV/GBV-C)

---

**Anti-Histon-Antikörper**

- ▶ Autoantikörper gegen Histone

---

**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

---

**Anti-Hu-Autoantikörper**

- ▶ Autoantikörper gegen Hu

---

**Antihumanglobulin**

- ▶ Antiglobulinserum

---

## Anti-IFA

- ▶ Autoantikörper gegen Intrinsic-Faktor

---

## Anti-IF-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Intrinsic-Faktor

---

## Anti-IFN- $\beta$ -Antikörper

- ▶ Antikörper gegen Interferon- $\beta$

---

## Anti-IgA

- ▶ Autoantikörper gegen IgA

---

## Anti-IgLON5-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen IgLON5

---

## Anti-ITPR1-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen ITPR1 (Inositol-1,4,5-trisphosphat Rezeptor Typ 1)

---

## 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.

**Beschreibung** 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. Heparinisertes Plasma kann sofort nach der Entnahme separiert werden und eignet sich daher für Notfalluntersuchungen. Heparinisertes 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 kolorimetrische 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 et al. 1994). Dagegen führt EDTA nicht zu der für Citrat bekannten Erythrozytenschwundung (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 Schwundung der Erythrozyten führt. Dennoch ist der Einsatz von Citratplasma sinnvoll, wenn EDTA-induzierte Antikörper zu 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-

**Antikoagulanzen in vitro, Tab. 1** Konzentrationen und Anwendungsbereiche

Antikoagulans	Konzentration	Buchstaben-Code	Farb-Codes	Anwendungsbereiche
EDTA Salze der Ethyldiamintetraessigsäure 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. Proteohormonmessung und in der molekulardiagnostischen Virus diagnostik)
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, (lila)	Für Gerinnungsuntersuchungen wird eine Mischung von 1 Volumenanteil Citrat mit 9 Volumenanteilen Blut empfohlen; zur Bestimmung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit werden 1 Volumenanteil Citrat mit 4 Volumenanteilen Blut gemischt
Heparinate Natrium-, Lithium- oder Ammoniumsalze von unfraktioniertem Heparin (Molmasse von 3–30 kDa)	10–30 internationale Einheiten/ mL Blut zur Gewinnung von Heparinplasma. Für die Bestimmung von ionisiertem Kalzium wird Kalziumtitriertes Heparin empfohlen in einer Konzentration von 40–60 IU/mL Blut bei Trockenheparinisierung und 8–12 IU/mL Blut bei Flüssigheparinisierung	NH LH	Dunkelgrün (ohne Gel), Hellgrün (mit Gel), (Orange)	Klinisch chemische Untersuchungen, ionisiertes Kalzium
Hirudin Ein Antithrombin aus Blutegeln, das gentechnisch in reiner Form als Antikoagulans erprobt wird, bindet Thrombin zu einem 1:1-Hirudin- Thrombin-Komplex	10 mg/L		kein Farb code festgelegt	Alternative für Heparinate, Thrombozytenfunktionsdiagnostik
Oxalat/Fluorid-Mischung von K <sub>2</sub> - oder NH <sub>4</sub> -Oxalat (FX) mit Na-Fluorid, EDTA(FE), Heparinat (FH) oder Citronensäure (FC)	2–3 g/L Blut Oxalat mit 2 g/L Fluorid	FX, FE, FH, FC	Grau (FX, FE, FH), (Gelb), Rosa (FC)	Kombination zur Hemmung der Glykolyse (Glukose und Lactat)

Plasma repräsentativen Referenzbereiche anwenden zu können. Wird anstelle von reiner Citratlösung eine ACD-Mischung als Antikoagulans verwendet, tritt der Schrumpfungseffekt nicht auf (Rosenblum 1968). Da Citrat nicht zur Inaktivierung von Gerinnungsfaktoren führt, ist es das für Gerinnungsuntersuchungen zu bevorzugende Antikoagulans.

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:

$$S = \frac{V \cdot (1 - HK)}{6,4 - HK}$$

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. Biochemist 222:41–48
- CLSI Document H1-A6 (2010) Tubes and additives for venous and capillary blood specimen collection; approved standard ISO, EN/DIN 6710 (2004) Gefäße zur einmaligen Verwendung für die venöse Blutabnahme beim Menschen. Berlin: Beuth-Verlag
- EN/DIN 14820 (2004) Gefäße zur einmaligen Verwendung für die venöse Blutabnahme beim Menschen. Beuth-Verlag, Berlin
- 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

## Antikörper

H. Renz und 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.

**Beschreibung** ► 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 Antigennachweis 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.

## Antikörper, heterophile

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** HAMA; Human anti-mouse antibodies

**Englischer Begriff** heterophilic antibodies; HAMA

**Definition** Humane Antikörper, die mit Immunglobulinen anderer Spezies reagieren.

**Beschreibung** 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 und B. Gierten

**Englischer Begriff** production of monoclonal antibodies

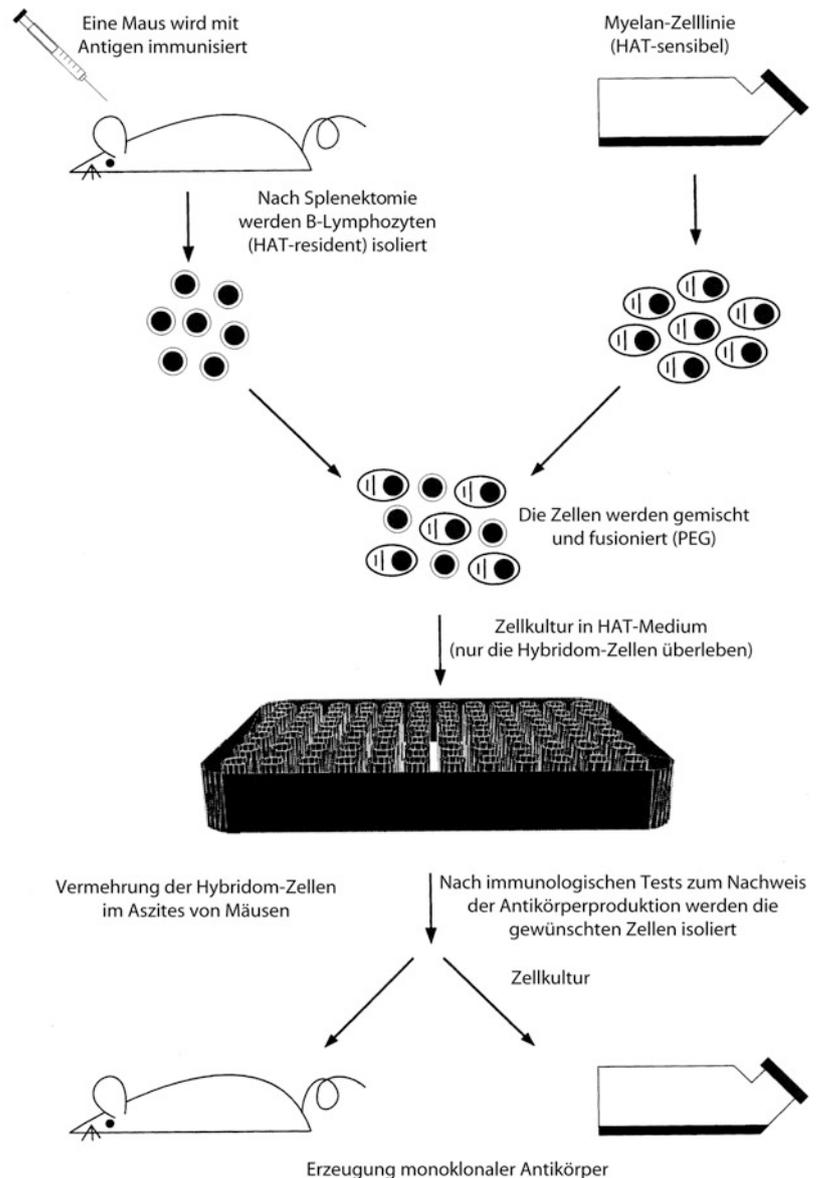
**Definition** Von einem B-Zell-Klon produzierte monoklonale Antikörper (Abb. 1).

**Beschreibung** 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 Jean Franz; ► Milstein, Cesar). Anschließend werden Plasmazellen dieses Tieres isoliert und mit Zellen einer nicht antikörperproduzierenden Myelomzelllinie 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 wei-

### Antikörper, monoklonale Erzeugung, Abb. 1

Schematische Darstellung der Erzeugung monoklonaler Antikörper. *HAT*, Hypoxanthin, Aminopterin, Thymidin; *PEG*, Polyethylenglycol



teren Schritt müssen die proliferierenden immortalisierten (antikörperproduzierenden) Zellen von den übrigen getrennt werden. Dazu kultiviert man sie in einem speziellen Zellkulturmedium, das Hypoxanthin, Aminopterin und Thymidin (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 Knockout-Mäusen, denen die Gene zur endogenen Produktion von Immunglobulinen fehlen. Integriert 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 der (humanen) Immunglobulinmoleküle kodieren, werden Antikörpergene 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

- Janeway CA et al (2001) Immunobiology, 5. Aufl. Churchill Livingstone, London, S 626  
 Köhler G, Milstein C (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 256:495–497  
 McClatchey KD (2002) Clinical laboratory medicine. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 1350

## Antikörper, polyklonale

### ► Antikörper

## Antikörper, präzipitierende

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** Allergenspezifisches IgG

**Funktion – 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 bronchoalveolären 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 IgG<sub>4</sub>) beruhen, werden häufig durch Insektengifte ausgelöst. Dabei zeigen sie lediglich eine immunologische Sensibilisierung mit unklarer klinischer Relevanz an.

In nachfolgender Tabelle sind ausgewählte Allergene, deren Vorkommen und das Krankheitsbild bei exogen allergischer Alveolitis zusammengestellt:

Allergen	Vorkommen	Krankheitsbild
<b>Bakterien</b>		
<i>Saccharopolyspora</i>	Schimmeliges Heu	Farmerlunge
Thermolatente Bakterien	Klimaanlagen	Befeuchterlunge
<i>Thermoactinomyces</i>	Schimmeliges Zuckerrohr	Bagassosis
<i>Bacillus subtilis</i>	Waschmittelenzym	Waschmittellunge
<i>Botrytis cinerea</i>	Weintrauben	Winzerlunge
<b>Tierische Proteine</b>		
Vogelkot	Tauben, Hühner, Wellensittiche	Vogelhalterlunge
Fischmehl	Fische	Fischmehlarbeiterlunge
<b>Pilze</b>		
<i>Aspergillus</i>	Schimmeliges Getreide oder Obst	Malzarbeiter- oder Obstbauerlunge
<i>Penicillium casei</i>	Schimmelige Käserinde	Käsewäscherlunge
<b>Chemikalien</b>		
Isozyanate	Chemische Industrie	Isozyanatlung
Kupferulfat	Winzer	Weinbergspritzerlunge

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum.

**Analytik** ► **Immunelektrophorese**, Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz, indirekte**), Doppelimmundiffusion 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 Determinaten enthalten sein müssen.

## Literatur

Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1121 f

---

## 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 Acetaldehyddukte

▶ [Alkoholmissbrauchskenngrößen](#)

---

## Antikörper gegen $\gamma$ -Aminobuttersäure-Typ-B-Rezeptoren

▶ [Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren](#)

---

## Antikörper gegen carbamylierte Proteine

▶ [Anti-CarP-Antikörper](#)

---

## Antikörper gegen carbamyliertes Protein

▶ [Autoantikörper gegen carbamyliertes Protein](#)

---

## Antikörper gegen desamidierte Gliadinpeptide

▶ [Antikörper gegen Gliadin](#)

---

## Antikörper gegen endokrines Pankreasgewebe

▶ [Autoantikörper gegen Pankreasinseln](#)

---

## Antikörper gegen Gliadin

W. Stöcker

**Synonym(e)** Anti-Gliadin-Antikörper; Zöliakie-assoziierte Anti-Gliadinfragmente-Antikörper (Z-AGFA)

**Englischer Begriff** antibodies to gliadin

**Definition** Antikörper gegen (Gewebs-transglutaminase-modifiziertes) Gliadin sind eng mit der Gluten-sensitiven Enteropathie (Kleinkinder: Zöliakie; Erwachsene: einheimische Sprue) und der Dermatitis herpetiformis Duhring (DHD) assoziiert. Sie werden in der Regel parallel zu den Autoantikörpern gegen Gewebs-transglutaminase 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.

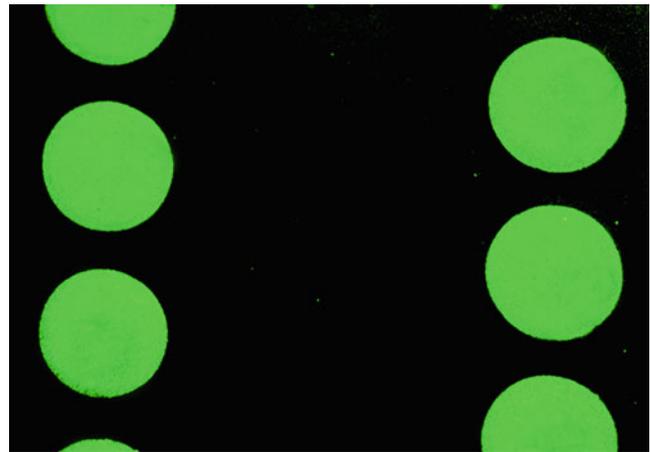
**Funktion – Pathophysiologie** Bei Patienten mit einer Gluten-sensitiven Enteropathie wird durch Verzehr glutenhaltiger Getreideprodukte eine Schädigung der Dünndarmschleimhaut hervorgerufen. Es kommt zu einer Zottenatrophie und zu funktionellen Störungen. Das klinische Bild ist geprägt von Diarrhoe 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 (nicht invasive!) Untersuchung der Antikörper gegen Zöliakie-assoziierte Gliadinfragmente und Endomysium (► [Autoantikörper gegen Gewebs-transglutaminase](#)) 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 Gewebs-transglutaminase, die diese desamidiert (Glutamin zu Glutaminsäure).

**Analytik** Antikörper gegen Gliadin lassen sich durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) (Einstiegsverdünnung 1:10, Substrat: auf Objektträger gespottetes Antigen (s. Abbildung) oder Ausstriche Antigenbeschichteter Erythrozyten, nach Stern und Grüttner) oder durch ELISA (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)) und CLIA (Chemilumineszenz-Immunoassay) untersuchen. Allerdings ist die Bestimmung der Antikörper gegen natives Vollgliadin mit herkömmlichen Tests für die Diagnose Zöliakie nutzlos, da ein Viertel der Normalbevölkerung positiv reagiert (vor allem für IgG).

Für die Bestimmung der Antikörper gegen Gliadin werden daher heute „Designerantigene“ eingesetzt, beispielsweise ein rekombinantes „Gliadin-analoges Fusionspeptid“ (GAF-3X; s. Abbildung), das nahezu ausschließlich bei Patienten mit Zöliakie und DHD eine positive Reaktion zeigt, nicht aber bei Gesunden oder Patienten mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen.

Antikörper gegen Gliadin, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat desamidiertes Gliadinantigen (GAF-3X):



Das Fusionspeptid besteht aus 2 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 Nonapeptidabschnitt 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** Gemäß der Leitlinie der „European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition“ (ESPGHAN, 2012) stützt sich die Diagnose der Zöliakie auf den Nachweis der Antikörper gegen desamidierete Gliadinfragmente und Endomysium/Gewebs-transglutaminase sowie auf eine molekulargenetische HLA-Diagnostik (► [HLA-DQ2/8](#)), den histologischen Nachweis einer Enteropathie in einer Dünndarmbiopsie und die Klinik.

Während Antikörper der Klasse IgA gegen desamidiertes Gliadin und Gewebs-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 vollständig miteinander korreliert.

Abgesehen von der Rolle der Z-AGFA bei der Primärdiagnose einer Gluten-sensitiven Enteropathie eignet sich ihr Nachweis zur Verlaufskontrolle und Überwachung einer Gluten-freien Diät oder eines Glutenbelastungstests.

Der Nachweis der Antikörper gegen desamidiertes Gliadin und gegen Gewebs-transglutaminase sichert die klinische Diagnose ab, wird aber auch bei Verwandten von Zöliakie-

Patienten durchgeführt, um eine Disposition für die Zöliakie aufzudecken. Zeigen sich bei Verdacht auf eine Glutensensitive Enteropathie keine IgA-Antikörper gegen Gliadin oder Endomysium/Gewebstransglutaminase im Serum, sollte an die Möglichkeit eines IgA-Mangels gedacht und das Gesamt-IgA bestimmt werden. Selektiver IgA-Mangel tritt überdurchschnittlich häufig bei Gluten-sensitiver Enteropathie auf. In diesem Fall treten Antikörper der Klasse IgG in den Vordergrund. Solche Patienten sind vor Transfusionen zu warnen.

**Interpretation** Im Verlauf einer Therapie mit Gluten-freier Diät fallen die Z-AGFA innerhalb weniger Monate auf niedrige Werte ab. Permanent hohe Antikörperspiegel sprechen dafür, dass eine Gluten-freie Diät nicht eingehalten wird. Unter Glutenbelastung kommt es im Falle eines Rezidivs innerhalb weniger Tage zu einem Anstieg der Z-AGFA.

**Diagnostische Wertigkeit** In einem Zöliakiekollektiv von Prause et al. (2009) ergab sich mit einem auf rekombinant hergestelltem Designergliadin 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 Glutensensitiven Enteropathie sind meist Antikörper der Klassen IgA und IgG nachweisbar. Von ihnen besitzen die Antikörper der Klasse IgA eine deutlich höhere Krankheitsspezifität. Antikörper der Klasse IgM spielen diagnostisch keine Rolle.

## Literatur

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP, ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2012) European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54(1):136–160
- 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
- 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). In: 6th International Congress on Autoimmunity in Porto, Portugal

## Antikörper gegen HCV

- ▶ Hepatitis C-Virus (HCV)

## Antikörper gegen Heparin/PF4

W. Stöcker und C. 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 – 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 Neopeptide, 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen Heparin/PF-4 werden mittels ELISA (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**) oder Partikel-Agglutinationstest (▶ **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 Plättchenaggregationstest (► [Thrombozytenaggregation und -aktivierung](#)), der Serotoninfreisetzungstest (► [Serotonin Release Assay](#)) und der Heparin-induzierte Thrombozytenaktivierungsassay (HIPA).

Die funktionellen Tests sind spezifischer als der ELISA, aber wesentlich weniger sensitiv. Da es keinen „Goldstandard“ 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 Heparinexposition führt nur bei einer Subpopulation von 0,3–3 % der behandelten Patienten zur Bildung von Heparin/PF4-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 Thrombozytopenie nach 5 Tagen Heparinabgabe und/oder eine der anderen klinischen Manifestationen vorliegen.

Ein negativer Antikörpertest 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, Hedde NM (2003) Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2:148–157

---

## Antikörper gegen Hepatitis-A-Virus

► [Hepatitis A-Virus \(HAV\)](#)

---

## Antikörper gegen Hepatitis-C-Virus

► [Hepatitis C-Virus \(HCV\)](#)

---

## Antikörper gegen Hepatitis-Delta-Virus-Antigen

► [Hepatitis D-Virus \(HDV\)](#)

---

## Antikörper gegen Hepatitis-D-Virus

► [Hepatitis D-Virus \(HDV\)](#)

---

## Antikörper gegen Hepatitis-E-Virus

► [Hepatitis E-Virus \(HEV\)](#)

---

## Antikörper gegen Hepatitis-G-Virus

► [Hepatitis G-Virus \(HGV/GBV-C\)](#)

---

## Antikörper gegen Interferon-β

W. Stöcker und C. Krüger

**Synonym(e)** [Anti-IFN-β-Antikörper](#); [Interferon-β-Antikörper](#); [Autoantikörper gegen Interferon-β](#)

**Englischer Begriff** antibodies to interferon-β

**Definition** IFN-β ist ein Glykoprotein aus 166 Aminosäuren, das Zellen zur Infektionsabwehr bilden. Die Antikörperbildung kann sowohl durch endogenes als auch im Rahmen einer Therapie verabreichtes IFN-β induziert werden.

**Analytik** Antikörper gegen Interferon-β werden mit ELISA- (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)) und ► [Immunoblot](#)-Techniken nachgewiesen.

**Indikation** In einigen Fällen lassen sich Anti-IFN-β-Antikörper bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) nachweisen.

Weitere Autoimmunkrankheiten mit spontan auftretenden Autoantikörpern gegen IFN- $\beta$  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
- Slavikova M, Schmiesser H, Kontsekova E, Mateicka F, Borecky L, Kontsek P (2003) Incidence of autoantibodies against type I and type II interferons in a cohort of systemic lupus erythematosus patients in Slovakia. *J Interf Cytokine Res* 23(3):143–147

## Antikörper gegen MOG

- ▶ Autoantikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein

## Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin

- ▶ Autoantikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin

## Antikörper gegen NonA-NonB-Hepatitis

- ▶ Hepatitis C-Virus (HCV)

## Antikörper gegen PM-1

- ▶ Autoantikörper gegen PM-Scl

## Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*

W. Stöcker

**Synonym(e)** *Anti-Saccharomyces-cerevisiae*-Antikörper; *Anti-Mannan*-Antikörper; ASCA

**Englischer Begriff** anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies

**Definition** *Saccharomyces cerevisiae* wird auch Back- oder Bierhefe genannt und wird unter anderem zur Herstellung von Wein, Essig und Ethanol eingesetzt. ASCA reagieren insbesondere mit einem Polysaccharid (Mannan) in der Zellwand der Hefezellen.

**Funktion – Pathophysiologie** Bei Patienten mit Morbus Crohn werden häufiger als bei gesunden Personen Antikörper gegen Mikroorganismen der Darmflora gefunden. Main et al. (1988) haben 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.

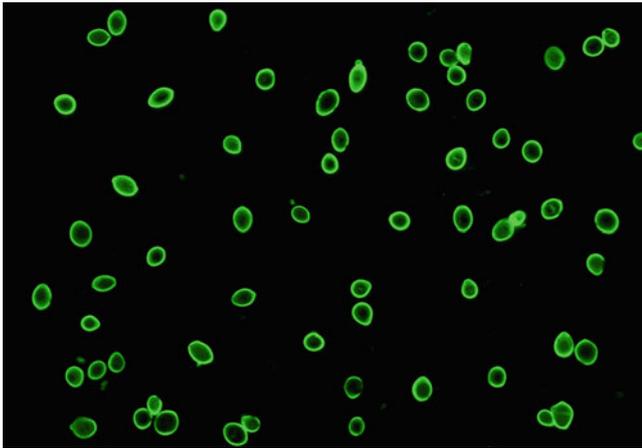
Es wird angenommen, dass die bei Morbus Crohn pathogenetisch maßgebliche Autoimmunität gegen einen Sekretbestandteil des Pankreas (▶ Autoantikörper gegen Pankreassekret) für Auslösung und Unterhaltung der Darmentzündung verantwortlich ist und eine Adjuvanswirkung entfaltet, sodass sich die Patienten verstärkt gegen Keime der Darmflora immunisieren. Es finden sich auch vermehrt Antikörper gegen Pektin, Agar-Agar sowie andere Polysaccharide, und es wurden auch wegen entsprechend hoher Antikörperprävalenzen Mykobakterien und andere Erreger mit der Pathogenese des Morbus Crohn in Zusammenhang gebracht.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** ASCA können sowohl durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ Immunfluoreszenz, indirekte) an *Saccharomyces cerevisiae*-Ausstrichen (Bäcker- oder Bierhefe) als auch im ELISA (▶ Enzyme-linked Immunosorbent Assay) (an der festen Phase: aus *Saccharomyces cerevisiae* isoliertes Mannan) diagnostiziert werden (s. Abbildung).

Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Pilzausstrich:



Ausgangsverdünnung für die Immunfluoreszenz ist 1:100 für IgA und 1:1000 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), ► [Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen](#) (pathognomonisch für Colitis ulcerosa) sowie ► [Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma](#) (pANCA).

## Literatur

- 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
- Kotze LM, Nisihara RM, Utiyama SR, Kotze PG, Theiss PM, Olandoski M (2010) Antibodies anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) do not differentiate Crohn's disease from celiac disease. *Arq Gastroenterol* 47(3):242–245
- 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, Humbel 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

## 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 – Pathophysiologie** Autoantikörper gegen Spermatozoen werden gelegentlich bei Infertilität immunologischer Genese festgestellt.

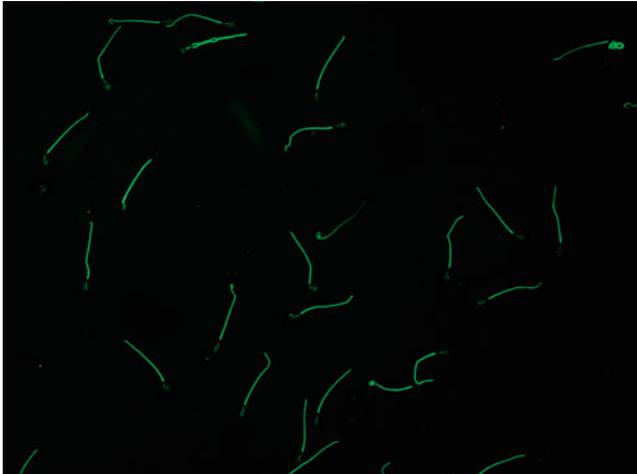
Bei etwa 10 % unfruchtbarer Männer treten Autoantikörper gegen Spermatozoen auf. Erstmals können diese Antikörper bei Jungen in der Pubertät mit z. B. urogenitalen Erkrankungen in Erscheinung treten. Die höchste Prävalenz ist für Personen im Reproduktionsalter zu verzeichnen, mit weiter zunehmendem Alter 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, indirekter Immunfluoreszenz-Test (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**; s. Abbildung), 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).

Antikörper gegen Spermatozoen, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat humane Spermatozoen:



Serumantikörper gehören hauptsächlich der Klasse IgG (vermehrt IgG1 und IgG3) an, während im Sperma lokal produzierte Oberflächenantikörper der Klasse IgA (IgA2) überwiegen.

**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 Spermatozoenantigene 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 Spermatozoenstrukturen 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; AS-LO; 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 – 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 3 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 Minuten zur Agglutination der Latexpartikel.

Beim Hämolyse-Hemmtest (Mikro-ASO) wird geprüft, bis zu welcher Verdünnung des Patientensersums die Erythrozyten-lyserende Wirkung einer zugesetzten Menge von Streptolysin O durch Antikörper im Serum gehemmt wird. Nach Kalibration mithilfe internationaler Standardseren (WHO) entspricht die höchste Serumverdünnung, die keine Hämolyse zeigt, dem Antikörpertiter 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 Polyarthritis, 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 Streptokokken-Infektionen (Tonsillitis/Pharyngitis, Hautinfektionen etc.) keine Rolle. Hier erfolgt der Erregernachweis kulturell. Darüber hinaus erfolgt ein Antikörperanstieg erst nach 1–3 Wochen. Wie bei anderen serologischen Reaktionen ist erst ein Titeranstieg um mindestens 2 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 Hämolysine 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 \(HCV\)](#)

## Antikörperbeschichtung von Reaktionsgefäßen

► [Coating](#)

## Antikörper-capture-Assay

► [Antibody Capture Assay](#)

## Antikörperdifferenzierung

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** [Antikörperidentifizierung](#)

**Englischer Begriff** antibody differentiation; antibody identification

**Definition** Die Antikörperdifferenzierung bezeichnet die Ermittlung der Antigenspezifität eines Blutgruppenantikörpers mithilfe eines ausgewählten, blutgruppendefinierten Erythrozytenpanels. In der Regel wird die Antikörperdifferenzierung als Anschlussuntersuchung an einem positiv ausgefallenen, unspezifischen ► [Antikörpersuchtest](#) durchgeführt.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** 1 mL Plasma oder Serum; Blutentnahme kann zu jedem Zeitpunkt erfolgen. Die Blutprobe sollte innerhalb von 30 Minuten 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 haltbar.

**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	PI	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

**Funktion – Pathophysiologie** Das Testprinzip der Antikörperdifferenzierung ist dem des Antikörpersuchtests ähnlich. Im Unterschied zum Antikörpersuchtest wird jedoch für eine Differenzierung ein Panel von 8 oder mehr Erythrozytentestzellen eingesetzt. Die eingesetzten Testzellen unterscheiden und ergänzen sich im Antigenmuster. Die zu untersuchende Probandenprobe (Serum/Plasma) reagiert mit der einzelnen Testzelle abhängig von deren Antigenmuster. So entsteht ein Reaktionsmuster des Testzellpanels (Antigenmuster aller benutzten Erythrozyten), das für definierte Blutgruppenantikörper charakteristisch ist (Tab. 1).

Eine Sonderform der Antikörperdifferenzierung liegt vor, wenn im Rahmen des Antikörpersuchtests zunächst ausschließlich die ▶ **autologe Kontrolle** (Eigenansatz) positiv ist. Eine Antikörperdifferenzierung erfolgt in diesem Fall als Anschlussuntersuchung nach vorheriger ▶ **Elution erythrozytärer Antikörper**. Durch die Einführung löslicher rekombinanter Blutgruppenproteine ist der Nachweis erythrozytärer Antikörper insbesondere gegen hochfrequente Antigene auch in einem weniger spezialisierten Labor möglich.

Zum Erkennen einer Agglutination im Rahmen einer Antikörperdifferenzierung werden verschiedenen Techniken benutzt (▶ **Säulenagglutinations-Test**, ▶ **Röhrchentest**, Mikrotiterplattentest [s. ▶ **Mikrotiterplatte**]). In der Regel wird der indirekte Antihumanglobulintest (Coombs-Test) eingesetzt. Außerdem 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 in Tab. 1 gezeigten Beispiel ist ein irregulärer erythrozytärer Antikörper der Spezifität Anti-K (Anti-Kell) wahrscheinlich. Dieser Verdacht wird in der Regel mit einem weiteren Differenzierungspanel (anderes Antigenmuster) verifiziert. Als ergänzende Spezifikation des Alloantikörpers ist auch ein fehlender Nachweis des korrespondierenden Blutgruppenantigens auf den Erythrozyten des Probanden erforderlich. In dem gewählten Beispiel ist das Kell-Antigen nicht vorhanden.

**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

(s. ▶ **Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum**) sein können, werden semiquantitativ in Titerstufen (▶ **Antikörpertiter**) unter Berücksichtigung der verwendeten Methode angegeben.

**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

- Eckstein R, Zimmermann R (2015) Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin. Urban & Fischer/Elsevier Verlag
- Heuft, H-G 2015 Stellenwert löslicher rekombinanter Blutgruppenproteine im immunhämatologischen Labor. Transfusionsmedizin 5, 74–79. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 4. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Antikörperidentifizierung

- ▶ [Antikörperdifferenzierung](#)

---

## Antikörper-Screeningtest

- ▶ [Antikörpersuchtest](#)

---

## Antikörpersuchtest

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** [Antikörper-Screeningtest](#); [Suchzellen](#)

**Englischer Begriff** antibody screening test; antibody test

**Definition** Der Antikörpersuchtest ist ein Suchtest mit dem 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 Minuten 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 haltbar.

**Funktion – Pathophysiologie** Im Antikörpersuchtest reagiert das Probenmaterial (Serum/Plasma) mit 2 oder 3 Testzellen (Testerythrozyten), die sich in ihrem Antigenmuster ergänzen, um die relevanten Antikörper zu erfassen. An die verwendeten Testzellen im Antikörpersuchtest ist die transfusionsmedizinische Bedingung geknüpft, dass sie insgesamt 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 einige 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. Eine ► **autologe Kontrolle** (Eigenansatz mit den Probandenerythrozyten) ist fakultativer Bestandteil des Antikörpersuchtests. Reagiert im Antikörpersuchtest mindestens eine der benutzten Testzellen positiv, ist das Vorliegen eines irregulären erythrozytären Antikörpers wahrscheinlich (Tab. 1). Ein positives Ergebnis wird durch eine ► **Antikörperdifferenzierung** weiter abgeklärt.

Als eine empfindliche Nachweismethode der Antikörper gegen Erythrozytenantigene wird der indirekte Antihumanoglobulintest (Coombs-Test) eingesetzt. Auch andere Methoden, die nach dem jeweiligen Stand des Wissens eine vergleichbare analytische Sensitivität und Spezifität aufweisen, können angewandt werden.

Die Angabe der Agglutinationsstärken erfolgt in der Regel semiquantitativ in der folgenden abgestuften Graduierung:

- Negativ: – oder 0
- Diskret positiv: (+) oder 0–1
- Schwach positiv: + oder 1
- Deutlich positiv: ++ oder 2

- Stark positiv: +++ oder 3
- Maximal positiv: ++++ oder 4

Das Beispiel in Tab. 1 zeigt einen positiven Antikörpersuchtest: Die 3 Testzellen sind mit den vorbestimmten Antigenen horizontal angeordnet. Das Ergebnis des Antikörpersuchtests von Zelle 1 und 2 ist negativ. Zelle 3 ist stark positiv. Die Antikörperspezifität in einem Suchtest kann nicht eindeutig geklärt werden. Allerdings sind erste Hinweise auf eine Spezifität möglich, wenn insbesondere die Blutgruppenantigene des Probanden (z. B. Rh-Merkmale) bekannt sind und aus ihrem Fehlen auf eine Immunisierungsbereitschaft geschlossen werden kann. In diesem Beispiel lässt sich ein Verdacht auf einen irregulären erythrozytären Antikörper der Spezifität Anti-K und/oder Anti-Kp(a) ableiten. Die eindeutige Antigenspezifität wird anschließend mittels einer Antikörperdifferenzierung abgeklärt.

**Indikation** Der Antikörpersuchtest ist ein notwendiger Bestandteil der ► **Blutgruppenbestimmung**, serologischen Verträglichkeitsprobe (► **Kreuzreaktivität**) und Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchung.

Er gehört zur Blutgruppenbestimmung und 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, meist 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 Transfusion zellulärer Bestandteile stattgefunden hat und innerhalb von 3 Monaten keine Schwangerschaft bekannt war. Der transfundierende Arzt ist auch für die Dokumentation in der Krankenakte zuständig.

**Interpretation** Ein positives Ergebnis des Antikörpersuchtest hat in der Regel eine Antikörperdifferenzierung zur Folge, mit dem Ziel, durch eine Ermittlung der Spezifität des Antikörpers die vielfältige klinische Relevanz abzuklären.

**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

## Literatur

Eckstein R, Zimmerman R (2015) Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin. Urban & Fischer/Elsevier Verlag, München  
 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 4. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

Aufgestellt gemäß Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut, Zweite Richtlinienanpassung 2010. Deutscher Ärzteverlag, Köln  
 Eckstein R, Zimmermann R (2015) Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin. Urban & Fischer/Elsevier Verlag, München  
 Mueller-Eckhardt C, Kiefel V (Hrsg) (2010) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 4. Aufl. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

## Antikörpertiter

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Englischer Begriff** antibody titration

**Definition** Als Titer bezeichnet man in der Immunhämatologie die Verdünnungsstufe des Blutserums/-plasmas bei der ein vorhandener Blutgruppenantikörper gerade noch seine spezifische Wirkung entfaltet. In der Regel werden geometrische Verdünnungsstufen (▶ [Verdünnungsreihe](#), [geometrische](#)) in Zweierstufen (1:2, 1:4, 1:8 etc.) erstellt. Das Ergebnis wird meist als Verdünnungsstufe (Titer 1/x), bei der noch ein positives Ergebnis, z. B. eine Agglutinationsreaktion, nachweisbar ist, oder als Kehrwert davon (Titer x) angegeben.

**Funktion – Pathophysiologie** Die Angabe des Antikörpertiters transfusionsrelevanter ▶ [Alloantikörper](#) mit der verwendeten Methode wird in den Richtlinien der Bundesärztekammer gefordert und besitzt klinische Relevanz vor allem

- bei der Beurteilung der Bildungsprogredienz eines Alloantikörpers bei Erstexposition mit einem erythrozytären Fremdantigen nach Transfusion,
- bei der 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 und
- zur Beurteilung eines HTLA-Antikörpers (s. ▶ [HTLA-Antikörper](#)), der einen Titerverlauf zeigt, der nicht einer klassischen Verdünnungsreihe entspricht. (Bei HTLA-Antikörper werden häufig über mehrere Titerstufen gleichmäßig schwache Reaktionen beobachtet.)

## Literatur

American Association of Blood Banks (2014) Technical manual, 18. Aufl  
 Bundesärztekammer (2005) Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Hämotherapie),

## Anti-Ku (p70/p86)-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Ku](#)

## Anti-La-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen SS-B](#)

## Anti-Leber/Pankreas-Antigen

- ▶ [Autoantikörper gegen SLA](#)

## Anti-LEDGF/p75-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen DFS70](#)

## Anti-MAG-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein](#)

## Anti-Mannan-Antikörper

- ▶ [Antikörper gegen \*Saccharomyces cerevisiae\*](#)

## Anti-MCV

- ▶ [Autoantikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin](#)

## Anti-Mi-2-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Mi-2](#)

---

## Antimitochondriale Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Mitochondrien

---

## Anti-Mitosin

- ▶ Autoantikörper gegen CENP-F

---

## Anti-MOG-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein

---

## Antimon

D. Meißner und T. Arndt

### 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 121,760. Es gehört zu den nicht essenziellen Spurenelementen.

**Beschreibung** 3-wertiges Antimon ist zu einem großen Anteil in Erythrozyten gebunden, 5-wertiges liegt eher im Blutplasma vor. Die Bewertung einer Antimonbelastung sollte deshalb anhand von Vollblutanalysen erfolgen. Referenzwerte für nicht exponierte Personen sind: Vollblut <3 µg/L, Urin etwa 0,5 µg/L (Bencze 1994); Kinder Urin <0,3 µg/L (Blaurock-Busch 2014); Grenzwert im Trinkwasser 5 µg/L (Trinkwasser-VO 2016).

Antimonverbindungen werden seit Langem als parenteral applizierte Antiparasitika eingesetzt, so z. B. zur Behandlung der Leishmaniose. Im Arbeitsumfeld finden sich Antimonverbindungen in Farbpigmenten, Schleifmitteln, Feuerfeststoffen, Antimon selbst in Legierungen (Baselt 2014). Auch im täglichen Leben begegnet man Antimon zunehmend, z. B. in PET-Flaschen, Textilien oder Bremsbelägen (Großkopf et al. 2011). Eine Antimonexposition erfolgt gewöhnlich über die

Inhalation von antimonhaltigen Stäuben. Überdosierungen von antimonhaltigen Pharmaka (s. o.) wurden beschrieben.

Lösliche 3- und 5-wertige Antimonverbindungen werden schnell absorbiert und hauptsächlich über den Urin, weniger den Stuhl, ausgeschieden; 5-wertiges Antimon schneller als 3-wertiges und unlösliche Verbindungen langsamer als lösliche. Die Leber zeigte (unter Antimontherapie) den höchsten Antimongehalt, wobei sie offenbar in der Lage ist, 5-wertiges Antimon zu 3-wertigem zu reduzieren (Baselt 2014). 3-wertiges Antimon steht wiederum im Verdacht, Krebs zu erregen (Großkopf et al. 2011).

Antimonvergiftungen ähneln der Arsenvergiftung mit Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Dermatitis und Sehstörungen. Antimon scheint sich unter chronischer Exposition weniger im Körper zu akkumulieren als andere Schwermetalle.

Wässrige Lösungen 3-wertigen Antimons waren 30 Tage bei 20 °C oder 3 °C stabil, bei -20 °C wurde ein Verlust von ca. 40 % beobachtet. 5-wertiges Antimon war unter den 3 Temperaturen 30 Tage stabil. Im Urin war 3-wertiges Antimon bei 3 °C 5 Tage stabil, 5-wertiges Antimon zeigte unter diesen Bedingungen einen Verlust von ca. 60 %. Nach einer anderen Quelle zitiert in Baselt (2014) war Antimon (ohne Valenzangabe) im unkonservierten Urin bei 5 °C oder -5 °C 65 Tage stabil.

### Literatur

- Baselt RC (2014) Disposition of toxic drugs and chemicals in man, 10. Aufl. Biomedical Publications, Seal Beach, S 143–145
- Bencze K (1994) Antimony. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H (Hrsg) Handbook on metals in clinical and analytical chemistry. Marcel Dekker, New York/Basel/Hong Kong, S 227–236
- Blaurock-Busch E (2014) Labornachweis umweltbedingter Metallbelastungen. umwelt medizin gesellschaft 27:22–29
- Großkopf C et al (2011) Toxikologische Aspekte des Ultraspurenelementes Antimon. In: Schwerdtle T, Ebert F, Hartwig A (Hrsg) Mikronährstoffe. Herbert Utz Verlag, München, S 68–72
- Trinkwasser-VO (2016) Trinkwasserverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 10.03.2016. [https://www.gesetze-iminternet.de/trinkwv\\_2001/TrinkwV\\_2001.pdf](https://www.gesetze-iminternet.de/trinkwv_2001/TrinkwV_2001.pdf). Zugegriffen am 09.08.2017

---

## Anti-MPO-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Myeloperoxidase

---

## Anti-Müller-Faktor

- ▶ Anti-Müller-Hormon

## Anti-Müller-Hormon

M. Bidlingmaier

**Synonym(e)** AMH; Anti-Müller-Faktor; Anti-Müller-Substanz; MIF; MIH; MIS

**Englischer Begriff** anti-Müllerian hormone (AMH); Müllerian-inhibiting hormone (MIH); Müllerian-inhibiting-factor (MIF); Müllerian-inhibiting-substance (MIS)

**Definition** Glykoprotein aus der TGF- $\beta$ -Familie („transforming growth factor- $\beta$ “), das beim männlichen Feten die Rückbildung der Müller-Gänge induziert und damit zur Entwicklung des männlichen Genitales führt.

**Struktur** Es handelt sich um ein aus 2 identischen, über Disulfidbrücken verbundenen Untereinheiten bestehendes Glykoprotein (Homodimer). Synthetisiert wird zunächst ein 560 Aminosäuren langes Präkursormolekül, von dem noch eine Signalsequenz abgespalten wird.

**Molmasse** 140 kDa (glykiertes Hormon).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Beim Mann wird AMH von den Sertoli-Zellen des Hodens gebildet. Bei Frauen wird AMH ab der Pubertät von den Granulosazellen der heranwachsenden, präantralen und kleinen antralen Follikeln des Ovars gebildet. Das AMH-Molekül kann noch proteolytisch gespalten werden, ein kürzeres C-terminales Fragment ist ebenfalls biologisch aktiv. In Zirkulation findet sich eine Mischung von molekularen Isoformen. Die Ausscheidung erfolgt hepatisch und renal.

**Halbwertszeit** Ca. 28 Stunden.

**Pathophysiologie** Die pathophysiologische Bedeutung des AMH ist wie seine physiologische Rolle bei beiden Geschlechtern unterschiedlich.

**Männer** Das im embryonalen Hoden ab der 7. Gestationswoche gebildete AMH führt zur Regression der Müller-Gänge. Es verbleibt als morphologisches Korrelat die Appendix testis (Morgagni-Hydattide). AMH ist damit neben **Testosteron** das wichtigste Hormon, das die normale Entwicklung des männlichen Genitales steuert. Über die gesamte Kindheit bleibt AMH bei Jungen ein guter Indikator der Sertoli-Zell-Aktivität. Normale AMH-Konzentrationen sprechen bei Knaben mit Kryptorchismus, vermuteter Anorchie oder bei einer

Reihe von Erkrankungen der sexuellen Entwicklung und Reifung („disorders of sex development“, DSD) sehr für das Vorhandensein von Hodengewebe, während niedriges oder nicht messbares AMH auf eine Hodendysgenese oder Anorchie hinweist. Mit Einsetzen der Pubertät kommt es unter dem Einfluss der **Androgene** zur Suppression der AMH-Konzentrationen. Die Rolle des AMH im späteren Leben des Mannes ist unklar, es scheint kein Bezug zur Fertilität zu bestehen.

**Frauen** Anders als beim männlichen fehlt beim weiblichen Feten AMH. Die Müller-Gänge entwickeln sich daher zu Eileiter, Gebärmutter und zum oberen Teil der Vagina des weiblichen inneren Genitales. Ab der 36. Gestationswoche ist eine AMH-Bildung nachgewiesen, jedoch sind die Konzentrationen bei weiblichen Neugeborenen sehr niedrig. Höhere AMH-Konzentrationen sprechen für das Vorhandensein von Hodengewebe. Erst ab der Pubertät erreichen bei Mädchen die Konzentrationen des dann von den Granulosazellen der präantralen und frühen antralen Follikel gebildeten AMH annähernd die Werte postpubertärer Jungen. Physiologisch inhibiert AMH die Follikelrekrutierung und -selektion. Fehlt bei der Frau AMH oder besteht aufgrund von AMH-Rezeptormutationen eine Insensitivität, kommt es zum akzellierten Follikelverlust. Mit fortschreitendem Lebensalter und damit fortschreitendem Follikelverlust kommt es zum Abfall der AMH-Konzentrationen. Dieser Abfall ist biochemisch deutlich vor dem menopausalen Anstieg des FSH (**Follikelstimulierendes Hormon**) nachweisbar.

Die spezifische Bildung des AMH in den frühen Formen potenziell reifungsfähiger Follikeln macht es zum idealen Marker der ovariellen Funktionsreserve. Dies erklärt auch die zunehmende Bedeutung für die biochemische Analytik im Umfeld der assistierten Reproduktion. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass AMH zwar Aussagekraft für die ovarielle Reserve, nicht aber für den Erfolg der Schwangerschaft hat. Offensichtlich korrelieren Follikelanzahl und Follikelqualität nicht immer.

Beim polyzystischen Ovar sind die AMH-Konzentrationen teilweise stark erhöht. Es ist damit zu rechnen, dass die AMH-Bestimmung in zukünftigen Leitlinien zum PCOS (polyzystisches Ovarialsyndrom) die traditionellen diagnostischen Kriterien ergänzt oder aber ersetzt. Die Beeinträchtigung der ovariellen Funktion durch Chemotherapie, aber auch ihre Erholung lässt sich ebenfalls an den AMH-Konzentrationen ablesen. Massiv erhöhte AMH-Konzentrationen finden sich bei von Granulosazellen ausgehenden ovariellen Tumoren. Es kann in diesen Fällen auch als sensitiver Marker im Monitoring von Therapie und Krankheitsverlauf eingesetzt werden.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Die Stabilität wird für unterschiedliche Assays und von unterschiedlichen Autoren verschieden bewertet. Allgemein ist mit längerer Lagerungsdauer bei Raumtemperatur mit falsch hohen Werten zu rechnen (+20 % in 4 Tagen), während Langzeitlagerung bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  zu erniedrigten Werten führt. Empfohlen wird die Langzeitlagerung bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Präanalytik** Keine besonderen Maßnahmen erforderlich. Bemerkenswert ist, dass AMH kaum zyklusabhängig ist und auch nicht durch orale Kontrazeptiva beeinflusst wird.

**Analytik** Immunoassay.

**Konventionelle Einheit** ng/mL.

**Internationale Einheit** pmol/L.

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit**  $1\text{ ng/mL} = 7,1429\text{ pmol/L}$ .

**Referenzbereich – Erwachsene** Die Referenzbereiche sind stark vom verwendeten Assay abhängig.

Männer 2–14 ng/mL, Frauen (fertil) 1–8 ng/mL.

Werte unter 1 ng/mL sprechen für eine deutlich reduzierte Follikelzahl und damit für eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft.

**Referenzbereich – Kinder** Die Referenzbereiche sind stark vom verwendeten Assay abhängig.

Jungen bis zur Pubertät: 42–154 ng/mL.

Jungen nach der Pubertät: 2–16 ng/mL.

Neugeborene: nicht messbar bis 2,2 ng/mL.

Mädchen: 0,7–8,4 ng/mL.

**Indikation** Männer

- Diagnose von Störungen der Sexualentwicklung („disorders of sex development“, DSD) bei Neugeborenen (nicht eindeutige Genitalien, bilateraler Kryptorchismus)
- Indikation in der Fertilitätsdiagnostik fraglich

Frauen

- Beurteilung der ovariellen Reserve
- Prognostischer Faktor in der Indikationsstellung für In-vitro-Fertilisation (IVF)
- Vorhersage der Antwort auf kontrollierte ovarielle Stimulation
- Einschätzung des Risikos eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms (OHSS)
- Diagnose von Störungen der Sexualentwicklung („disorders of sex development“, DSD) bei Neugeborenen

- Prämatüre Ovarialinsuffizienz
- Überprüfung der Ovarialfunktion bei Chemotherapie
- Monitoring von Granulosazelltumoren
- Polyzystisches Ovarialsyndroms („polycystic ovary syndrome“, PCOS)
- Vorhersage des Zeitpunktes der Menopause

**Interpretation** S. Pathophysiologie und Referenzbereiche.

**Diagnostische Wertigkeit** Insbesondere die spezifische und enge Korrelation mit der Anzahl potenziell reifungsfähiger Follikel, die relativ geringen Schwankungen über den Zyklus und die fehlende Beeinflussung durch Kontrazeptiva machen AMH zu einem wertvollen Parameter im Rahmen der Kinderwunschbehandlung.

## Literatur

- Anckaert E, Öktem M, Thies A, Cohen-Bacrie M, Daan NM, Schiettecatte J, Müller C, Topcu D, Gröning A, Ternaux F, Engel C, Engelmann S, Milczynski C (2016) Multicenter analytical performance evaluation of a fully automated anti-Müllerian hormone assay and reference interval determination. *Clin Biochem* 49(3):260–267. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.10.008>. Epub 21 Oct 2015
- Griesinger G, Dafopoulos K, Buendgen N, Cascorbi I, Georgoulas P, Zavos A, Messini CI, Messinis IE (2012) Elimination half-life of anti-Müllerian hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 97(6):2160–2163. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1070>. Epub 22 Mar 2012
- Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Johannsen TH, Main KM, Picard JY, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Juul A (2013) Anti-müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. *Int J Endocrinol* 2013:198698
- Zarek SM, Mitchell EM, Sjaarda LA, Mumford SL, Silver RM, Stanford JB, Galai N, White MV, Schliep KC, DeCherney AH, Schisterman EF (2015) Is anti-Müllerian hormone associated with fecundability? findings from the EAGeR trial. *J Clin Endocrinol Metab* 100(11):4215–4221. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2474>

---

## Anti-Müller-Substanz

- ▶ [Anti-Müller-Hormon](#)

---

## Anti-Mup44-Autoantikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Mup44](#)

---

## Anti-nDNA-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA](#)

---

## Antineuritisches Vitamin

- ▶ Vitamin B<sub>1</sub>

---

## Anti-Neurochondrin-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Neurochondrin

---

## Antineuronale Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen neuronale Antigene

---

## Antineuronale nukleäre Antikörper Typ 1

- ▶ Autoantikörper gegen Hu

---

## Antineuronale nukleäre Antikörper Typ 2

- ▶ Autoantikörper gegen Ri

---

## Antineuronale nukleäre Antikörper Typ 3

- ▶ Autoantikörper gegen neuronale Antigene

---

## Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma

---

## Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren 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

- ▶ Tumorsuppressorgen

---

## Antionkoneuronale Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen neuronale Antigene

---

## Antioxidantien

H. Fiedler

**Synonym(e)** Antioxidanzien; Antioxidationsmittel

**Englischer Begriff** antioxidants

**Definition** Antioxidantien sind chemische Verbindungen, die eine Oxidation anderer Substanzen verhindern oder verlangsamen und dabei selbst oxidiert werden und/oder Radikale abfangen. Im Organismus sollen reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS, ▶ **Reaktive Sauerstoffspezies** und ▶ **Reaktive Stickstoffspezies**) inaktiviert werden, bevor der oxidative und nitrosative Stress (▶ **Stress, oxidativer** und ▶ **Stress, nitrosativer**) Schäden anrichtet. Reduktionsmittel, wie Ascorbinsäure oder Glutathion, werden eher oxidiert als die zu schützende Substanz. Antioxidationssynergisten regenerieren verbrauchte Antioxidantien, so wie durch Komplexierung von Metallionen oder Schaffung eines oxidationshemmenden pH-Wertes.

**Beschreibung** Die Beseitigung des oxidativen Stresses in Zellen und Organen erfordert primär endogene antioxidative Enzyme. Superoxiddismutasen enthalten redoxaktive Schwermetalle (Isoenzyme mit Cu und Zn im Zytosol und Mn in Mitochondrien) und überführen Superoxidanionen in  $O_2$  und  $H_2O_2$ , letzteres wird in Peroxisomen durch Katalase oder Glutathionperoxidase zu  $H_2O$  und  $O_2$  abgebaut. Peroxiredoxine reduzieren  $H_2O_2$ , organische Hydroperoxide und Peroxynitrit. ▶ **Thioredoxine** reduzieren und beseitigen ROS durch Thiol-Disulfid-Austausch und werden selbst durch Thioredoxinreduktasen wieder reduziert. Für die Aktivität vieler Enzyme ist ▶ **Selen** notwendig, sodass Mangelzustände zu erheblichen Schäden führen können. Paraoxonase (Isoform 1) (s. ▶ **Paraoxonasen**) inhibiert die Oxidation von HDL-Cholesterin und die Fettsäureperoxidation von LDL, bei Mangel oder Inaktivität des Enzyms werden Atherosklerose und diabetische Retinopathien verstärkt. In dem wichtigen antioxidativen ▶ **Glutathion**-System zerstören selenhaltige Glutathionperoxidasen (s. ▶ **Glutathionperoxidase**) Wasserstoffperoxid und Lipidhydroperoxide, letztere werden auch durch ▶ **Glutathion-S-Transferasen** angegriffen und ausgeschleust. Das Koenzym NADP muss in hydrierter Form vorhanden sein, sodass der Pentosephosphatweg (▶ **Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase**), Isozitrat- und Glutamat-Dehydrogenase und metabolische Krankheiten mit antioxidativen Vorgängen assoziiert sind. Antioxidative Enzyme und Proteine werden durch basische Leuzinzipper-Transkriptionsfaktoren, wie Nrf2 („nuclear factor erythroid 2-related factor 2“), hochreguliert, indem sie an „antioxidant response elements“ in der Promoterregion von antioxidativen Genen binden (NADPH-Chinon-Oxidoreduktase, Sulfiredoxin 1 und Thioredoxin-Reduktase 1). Glutathionreduktase wird in Zellen mit oxidativem Stress, besonders Erythrozyten, hochreguliert und sorgt dafür, dass Glutathion zu 90 % in reduzierter Form vorliegt. Die Bestimmung der Glutathionreduktase durch NADPH-Verbrauch oder GSH-Bildung ist ein Indikator für (anti)oxidativen Stress.

Wasserlösliche antioxidative Metabolite wirken vorwiegend im Zytosol und Plasma. Dazu zählen ▶ **Chelate** (▶ **Transferrin**, ▶ **Laktoferrin**, ▶ **Coeruloplamin**), da sie die

Beteiligung von Übergangsmetallen (Fe, Cu) an Oxidationsvorgängen hindern. Plasma-Albumin bindet etwa 80 % der freien Radikale. ▶ **Glutathion** in reduzierter Form ist infolge seiner hohen intrazellulären Konzentration (1-10 mmol/L, Redoxpotential -240 mV) eines der wichtigsten Antioxidantien und sorgt auch für die Erhaltung der aktiven SH-Form von Enzymen (Glutathionperoxidase, Glutaredoxin) und anderer Metabolite (Ascorbinsäure, ▶ **Vitamin C**). ▶ **Metallothionein** bindet Superoxid und Hydroxylradikal. Weitere hydrophile Metabolite sind ▶ **Harnsäure** (konzentrationsabhängig), ▶ **Melatonin** (passiert die Blut-Hirn-Schranke und neutralisiert Wasserstoffperoxid, Superoxid und Peroxynitrit im Gehirn), ▶ **Bilirubin**/▶ **Biliverdin** (der Redoxzyklus verstärkt die Wirkung 100fach), sowie konzentrationsabhängig  $\alpha$ -Liponsäure, ▶ **Carnitin**/▶ **Carnosin** und (Hypo) ▶ **Taurin**.

Lipid-lösliche Antioxidantien, wie Ubichinon und ▶ **Vitamin E** und ▶ **Vitamin A**, schützen Membranen vor Oxidation, indem sie mit Lipidradikalen reagieren und durch andere Antioxidantien, wie Ascorbinsäure oder Ubichinol, regeneriert werden. Tierexperimente und erste klinische Studien verweisen auf molekularen Wasserstoff als Radikalfänger ( $\cdot OH$  und  $ONOO\cdot$ ), Antioxidans bzw. Regulator von antioxidativen Genen und soll immunsuppressive und antiallergische Wirkungen besitzen.

Exogene Antioxidantien werden mit der Nahrung oder als Nahrungsergänzungsmittel zugeführt: Vitamine E/A und C, Karotinoide, Polyphenole in Gemüse und Obst, Olivenöl, grüner Tee und viele andere. Die Zufuhr von größeren Mengen von einzelnen Antioxidantien oder Multivitaminen zur Prävention von Krankheiten und Karzinomen oder zur Lebensverlängerung hat in klinischen Studien nicht die gewünschten Ergebnisse gebracht. Einige Studien gehen von einem antioxidativen Stress aus (Reduzierung von oxidativem burst und der Immunantwort von Th1-Zellen und/oder Stärkung der Th2-Zellen) und sehen Assoziationen mit atopischen Krankheiten und Asthma. Deshalb sind Empfehlungen (teilweise auch in den Leitlinien) auf eine ausgewogene und energiebeschränkte Ernährung ausgerichtet. Die darin enthaltenen Antioxidantien können sich untereinander positiv oder negativ beeinflussen und besitzen funktionell auch noch andere (pleiotrope) Wirkungen. Die Bioverfügbarkeit der nutritiven Antioxidantien ist oft an den Orten des oxidativen Stresses zu gering, denn die oralen Supplemente verteilen sich nach der Resorption zunächst systemisch und sind nicht in den betroffenen Organen und Zellen konzentriert. Außerdem haben viele ROS, besonders die Radikale, so kurze Halbwertszeiten, dass ihre schädigenden Wirkungen oft bereits eingetreten sind, bevor die Antioxidantien sie ausschalten können. Weiterhin kann ein redoxaktives Antioxidans in spezieller intrazellulärer Umgebung (pH-Wert, Fenton-Reaktion durch Übergangsmetalle, veränderte Proteine) zu prooxidativen Reaktionen führen.

Therapeutisch werden Radikalfänger als Radioprotektoren angewendet (erstmalig bei den Atombombenversuchen). Zugelassen ist das phosphorylierte 2-[(3-Aminopropyl)amino]-ethan-1-thiol (Amifostin), das in normalen Zellen schneller zur Wirkform dephosphoryliert wird als in Krebszellen. Das Monitoring erfolgt mit Elektronenspinresonanz, ES-MS oder einem Comet-Assay. In klinischen Studien werden modifizierte Antioxidantien erprobt: Superoxiddismutase-Mimetika sind Mn-, Fe- oder Cu-Komplexe mit längerer Halbwertszeit und höherer In-vivo-Stabilität. Durch Kopplung von Ubichinon an lipophile Kationen wird MitoQ in Mitochondrien ca. 100-fach angereichert und kann deren oxidative Schädigung reduzieren.

Die **Messung** des antioxidativen Status erfolgt in mehreren Stufen:

- Die Aktivitäten und Konzentrationen der antioxidativen Enzyme werden im Plasma oder Gewebe mit bekannten und standardisierten Methoden gemessen.
- Ebenso sind Methoden zur Bestimmung der Konzentrationen von antioxidativen Metaboliten, Vitaminen, Spurenelementen und einigen sekundären Pflanzenstoffen in Urin, Plasma und Gewebe gut bekannt. Erniedrigte Werte sind ein Hinweis auf Mangelzustände und/oder Schädigungen und sollten unter Kontrolle supplementiert werden.
- Im Hinblick auf die exogenen Antioxidantien wurden besonders von der Lebensmittelchemie zahlreiche Methoden für die gesamte **antioxidative Kapazität** entwickelt („total antioxidant capacity“). „Total peroxyl radical-trapping antioxidant parameter“ (TRAP) und „oxygen radical absorbance capacity“ (ORAC) messen die Verhinderung der Oxidation einer fluoreszierenden Sonde. Weitere Tests: FRAP (ferric reducing ability of plasma), CUPRAC (Cu-Neocuprein-Reagenz) und ImAnOx-Assay (Verbrauch von Wasserstoffperoxid in einer bestimmten Zeit). Eine zweite Gruppe der Methoden prüft, wie effektiv eine Probe selbst eine Sonde reduzieren kann, wie in der „trolox equivalent antioxidant capacity“ (TEAC mit dem Vitamin-E-Analogon Trolox als Standard) oder mit dem crocin bleaching assay. Die Peroxidation von polyungesättigten Fettsäuren in LDL oder Liposomen beginnt erst, wenn die Antioxidantien verbraucht sind. Die gemessene „lag-time“ bis zum Anstieg der Absorption bei 234 nm ist umso kürzer, je niedriger die antioxidative Kapazität der LDL ist und korreliert mit fortschreitender Sklerose der Koronarien und Karotiden. Mittels Photolumineszenz kann das Abfangen des Superoxidanionradikals durch eine Probe quantifiziert werden. Das Folin-Ciocalteu-Reagenz wird für In-vitro-Assays von (poly)phenolischen Antioxidantien verwendet, erfasst aber auch Thiole, Vitamine, Guanin und Triosen. Diese Methoden ermöglichen nur eine grobe Einschätzung über den Redoxstatus des Plasmas oder Systems, erlauben aber keine Aussage über die

Prävention oxidativer Schädigungen. Nichtinvasiv kann an spezifischen Hautarealen der antioxidative Status (z. B. der Karotinoide) mit Raman-Spektroskopie oder Reflexionsspektroskopie gemessen werden.

## Literatur

- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C (2012) Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 14(3):CD 007176
- Empfehlung des Robert Koch-Instituts (2008) Oxidativer Stress und Möglichkeiten seiner Messung aus umweltmedizinischer Sicht. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 51:1464–1482
- Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG et al (2015) Antioxidants in cardiovascular therapy: panacea or false hope? *Front Cardiovasc Med* 2:29
- Jansen EHJM, Ruskovska T (2014) Comparative analysis of serum (anti)oxidative status parameters in healthy persons, *Int J Mol Sci* 14:6106–6115
- Pinchuk I, Shoval H, Dotan Y, Lichtenberg D (2012) Evaluation of antioxidants: scope, limitations and relevance of assays. *Chem Phys Lipids* 165:638–647

---

## Antioxidanzien

- ▶ [Antioxidantien](#)

---

## Antioxidationsmittel

- ▶ [Antioxidantien](#)

---

## Antioxidative Kapazität

A. C. Sewell

**Synonym(e)** TEAC; Trolox-Äquivalent

**Englischer Begriff** trolox equivalent; antioxidative capacity

**Definition** Parameter der antioxidativen Kapazität.

**Beschreibung** Mithilfe des Trolox-Äquivalents kann die antioxidative Kapazität einer Probe unterschiedlicher Herkunft (z. B. Blutplasma, Lebensmittel) 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

---

## Antiperniziosa-Faktor

- ▶ Vitamin B<sub>12</sub>

---

## Antiphospholipid-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Phospholipide

---

## Anti-PLA<sub>2</sub>R-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren

---

## Anti-PLA-Rezeptor-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren

---

## $\alpha_2$ -Antiplasmin

T. Stief

**Synonym(e)** Plasmininhibitor; PI;  $\alpha_2$ AP

**Englischer Begriff** antiplasmin; serpin F2

**Definition**  $\alpha_2$ -Antiplasmin ist der wichtigste physiologische Inaktivator von Plasmin. In der Zirkulation bindet  $\alpha_2$ AP schlagartig freies Plasmin in einen inaktiven Komplex. Ein ausgeprägter  $\alpha_2$ AP-Mangel (homozygoter Gendefekt) geht mit einer ausgeprägten Blutungsneigung einher, vergleichbar mit einer Hämophilie A oder B.

**Beschreibung**  $\alpha_2$ AP ist ein Serin-Proteaseninaktivator (Serpine).  $\alpha_2$ AP unterscheidet sich durch zusätzliche N- und C-terminale Sequenzen von anderen Serpinen. Der N-Terminus ist Substrat für den aktivierten ▶ **Gerinnungsfaktor XIII** (F13a), der  $\alpha_2$ AP mit dem entstehenden ▶ **Fibrin** vernetzt. Der C-Terminus interagiert mit Plasmin.

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 ca. 70  $\mu$ g/mL (ca. 1  $\mu$ M) im Plasma. Zum Vergleich, Plasminogen hat eine Plasmakonzentration von annähernd ca. 2  $\mu$ M, d. h., bei vollständiger Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin ist ca. 50 % des Plasmins vom Antiplasmin inaktiviert und ca. 50 % zirkulieren als aktives Plasmin. Die Assoziationsrate von  $\alpha_2$ AP mit Plasmin ist sehr hoch; vergleichbar der Bindung von ▶ **Antithrombin-3** – in Gegenwart von Heparin – an ▶ **Thrombin**. Die Bindung von Antiplasmin an Plasmin führt zu einem irreversiblen Enzym-Serpine-Komplex (PAP).

Der homozygote Mangel an  $\alpha_2$ AP ist mit einer schweren Blutungsneigung assoziiert. 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  $\alpha_2$ -Makroglobulin-Interferenz zu messen. PAP kann durch ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** bestimmt werden, das Blut muß dann aber sofort nach Entnahme mit Arginin stabilisiert werden, um eine in-vitro-Generierung von Plasmin zu verhindern (auch die Antigen-Capture Phase des ELISA muß in Arginin-Anwesenheit durchgeführt werden).

**Normalbereich** 70–120 % der Norm (Citratplasma)

## Literatur

Coughlin PB (2005) Antiplasmin. The forgotten serpin. FEBS J 272:4852–4857  
Stief TW, Richter A, Bündler R, Maisch B, Renz H (2006) Monitoring of plasmin- and plasminogen-activator-activity in blood of patients under fibrinolytic treatment by reteplase. Clin Appl Thromb Hemost 12:213–218

## Anti-PM-1

- ▶ Autoantikörper gegen PM-Scl

## Anti-PML-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen PML

## Anti-PM-Scl

- ▶ Autoantikörper gegen PM-Scl

## Anti-PM-Scl-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen PM-Scl

## Anti-PM-Scl-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen PM-Scl

## Anti-PR3-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Proteinase 3

## Anti-Proteinasen

- ▶ Proteinaseinhibitoren

## Anti-Prothrombinase

- ▶ Lupus-Antikoagulans

## Antipyrin

- ▶ Phenazon

## Antipyrin-clearance-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

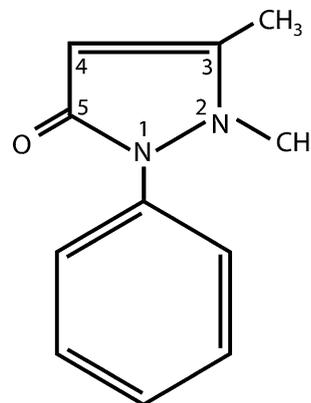
**Synonym(e)** Antipyrin-Eliminationstest

**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 Stunden serielle Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasmahalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) und Berechnung der Clearance unter Berücksichtigung des Verteilungsvolumens.

**Funktion – 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. Strukturformel Antipyrin:



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 Stunden, bei Leberkranken kann sie bis auf 30 Stunden verlängert sein.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum, Plasma.

**Präanalytik** Patient sollte 12 Stunden 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, substrat-überlappende Cytochrom-P450-abhängige Oxigenasen 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

## Antipyrin-Eliminationstest

- ▶ Antipyrin-clearance-Test

## Antirachitisches Vitamin

- ▶ Vitamin D

## Anti-Ri

- ▶ Autoantikörper gegen Ri

## Antiribosomale Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Ribosomen

## Anti-Ro

- ▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Anti-Ro60

- ▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Anti-Ro60-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Anti-Ro-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Anti-RPP-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine

## Anti-Sa-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Sa

## Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper

- ▶ Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*

## Anti-Scl-70-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Scl-70

---

## Antisense-Strang

J. Arnemann

**Synonym(e)** Gegenläufiger Strang

**Englischer Begriff** antisense string

**Definition** Der Antisense-Strang ist der zum kodierenden DNA-Strang komplementäre und gegenläufige DNA-Strang.

**Beschreibung** Wird der komplementäre DNA-Strang transkribiert, so entsteht die sog. Antisense- oder aRNA, die mit der regulären mRNA aufgrund der Basenpaarung binden und somit die Translation unterbinden kann. Es sind einige Gene, wie z. B. der Insulin-Growth-Factor-Receptor 2 (IGFR2), beschrieben, die zur eigenen Regulation der Genexpression z. B. über einen zweiten Promotor im 3'-Bereich des Gens ein Antisense-Transkript synthetisieren, das die Translation hemmt.

Antisense-Transkripte werden auch in der pharmakologischen Forschung und Entwicklung eingesetzt, beispielsweise bei der Produktion von Virostatika gegen RNA-Viren.

### Literatur

Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München

---

## Antiseptis

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Keimarmut (Maßnahmen zur)

**Englischer Begriff** antiseptis

**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. Im Gegensatz hierzu ist die Asepsis durch vollständige Keimfreiheit definiert.

**Beschreibung** 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 Antiseptis wie Reinigung und Desinfektion von Geräten, Oberflächen, Materialien und Gegenständen von elementarer Bedeutung sowohl für das hier arbeitende Personal (Personenschutz) als auch für die Unversehrtheit des Anteils keimfreien menschlichen Untersuchungsgutes (Objektschutz). Eine gegenwärtig häufig eingesetzte Substanz zur Haut-, Wund- und Munddesinfektion ist Chlorhexidin. 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.

### Literatur

Privitera GP, Costa AL, Brusaferrò S et al (2017) Skin antiseptis with chlorhexidine versus iodine for the prevention of surgical site infection. A systematic review and meta-analysis. Am J Infect Control 45(2):180–189

---

## Anti-Sjögren-Syndrom-Antigen A

► [Autoantikörper gegen SS-A](#)

---

## Anti-Sjögren-Syndrom-Antigen B

► [Autoantikörper gegen SS-B](#)

---

## Anti-Sjögren-Syndrom-Antigen-B-Antikörper

► [Autoantikörper gegen SS-B](#)

---

## Anti-SLA/LP-Antikörper

► [Autoantikörper gegen SLA](#)

---

## Anti-Sm

► [Autoantikörper gegen Sm](#)

## Anti-Sm-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Sm

## Anti-smooth-muscle-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen glatte Muskulatur

## Anti-SS-A

- ▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Anti-SS-A-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen SS-A

## Anti-SS-B-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen SS-B

## Anti-ssDNA-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Einzelstrang-DNA

## Anti-Synthetase-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

## Anti-TG-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Thyroglobulin

## Antithetische Antigene

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Englischer Begriff** antithetical antigens

**Definition** Sich einander vertretende (griech. antithesis = Gegensatz) Antigene bei Polymorphismen eines Strukturgens.

**Beschreibung** Zwei oder mehr Antigene (s. ▶ [Antigen](#)) 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

T. Stief

**Synonym(e)** AT-3; Antithrombin III

**Englischer Begriff** antithrombin-3

**Definition** Antithrombin-3 (AT-3) ist ein Serinproteinasen-Inaktivator (Serpine), der zusammen mit seinem Kofaktor Heparin (sulphatiertes Glykosaminoglycan = SGAG) die Aktivität der beiden wichtigen Serinproteasen der gemeinsamen Endstrecke im humanen Gerinnungssystem reguliert: Thrombin (F2a) und aktivierter ▶ [Gerinnungsfaktor X](#) (F10a). Ein weiteres bedeutendes Antithrombin ist Antithrombin-1, ein anderer Name für Fibrin oder quervernetztes Fibrin. Insbesondere in der Analytik gilt es, den störenden Einfluss von Antithrombin-1 zu minimieren.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Das reife AT-3 hat eine Molmasse von 58 kDa und setzt sich aus 432 Aminosäuren zusammen. 6 Cysteinreste bilden 3 intramolekulare Disulfidbrücken aus. Fehlt die N-Glykosylierung am Asn135, entsteht eine Isoform ( $\beta$ -Antithrombin) mit erhöhter Affinität für Heparin. Die tertiäre Struktur des Antithrombin-3 wird bestimmt durch eine fünfsträngige Faltblattstruktur und eine D-Helixstruktur, an die Heparin bindet. Im reaktiven Zentrum (P1-P1') von AT-3 befindet sich Arg-Ser, d. h., das aktive Zentrum (His, Asp, Ser) der Serinprotease bindet mittels der negativ geladenen Carboxylgruppe von Asp an die positiv geladene Guanidinogruppe von Arg (P1 des AT-3). Die Leber synthetisiert AT-3. Das Gen, das für AT-3 kodiert, ist auf dem langen Arm des Chromosom 1 (q23–25) lokalisiert. AT-3 ist kein Akute-Phase-Protein (▶ [Akute-Phase-Proteine](#)), wird also nicht bei Inflammation

hochreguliert. Die biologische Halbwertszeit beträgt 43 h, die Thrombin-AT3-Komplexe (TAT) werden u. a. in Abhängigkeit von der Hepatozytenfunktion innerhalb von wenigen Minuten aus der Zirkulation eliminiert.

**Funktion – Pathophysiologie** Antithrombin-3 bildet (typisch für Serpine) einen kovalenten 1:1-Komplex mit den Serinproteasen F10a oder Thrombin. Die reaktive Seite ähnelt den Substraten für Thrombin oder F10a, also Fibrinogen oder Prothrombin. Die Bindung von Heparin an die D-Helixstruktur von AT-3 aktiviert AT-3 ca. 1000-fach. Sobald die Zielpolypeptidase die reaktive Seite von AT-3 spaltet, wird sie kovalent an den Inaktivator gebunden und es entsteht ein inaktiver Protease-AT3-Komplex; ein Vorgang, der als „suicide substrate inhibition“ bezeichnet wird. Pentasaccharide sind die kleinsten SGAG, die die Konformation von AT-3 ändern und dadurch die Inaktivierung von F10a 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 Protease wieder dissoziieren und erneut an ein AT-3 binden. Die Aktivierung von AT-3 erfolgt in vivo wahrscheinlich durch Bindung an Heparansulfatproteoglykane auf der Endotheloberfläche. Die AT-3 Konzentration im Plasma ist 112–140 mg/L. Von größerem klinischen Interesse ist jedoch die Funktion (insbesondere die erniedrigte Funktion), die in Prozent der Norm angegeben wird (Normalbereich: ca.  $100 \pm 20$  %; erhöhte Funktion hat keine pathophysiologische Bedeutung).

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 und beim Typ IIb ein Defekt der Heparinbindungsseite vor. Typ-IIc-Mutationen betreffen die Faltblattstruktur 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 ca. 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 Darm-erkrankungen, bei ausgedehnten Verbrennungen, in der Schwangerschaft und unter Therapie mit Ovulationshemmer.

Einen erhöhten Verbrauch oder Verlust findet sich bei der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), schweren Transfusionsreaktionen, Asparaginasetherapie und beim nephrotischen Syndrom.

**Untersuchungsmaterial** Citratplasma.

**Präanalytik** Asparaginasetherapie führt zu niedrigerer AT-3-Konzentration (thromboembolisches Risiko erhöht), Abfall unter Heparintherapie.

**Analytik** Methode der Wahl ist die funktionelle Bestimmung der AT-3-Aktivität mit einem chromogenen Substrat. Bei diesen Assays wird Patientenplasma mit einem Überschuss an Thrombin oder F10a (weniger Interferenz mit Antithrombin-1) in Gegenwart von Heparin inkubiert und die Restaktivität der Proteasen durch die Spaltung von p-Nitroanillin vom Peptidsubstrat photometrisch quantifiziert. Der Interassay-VK liegt in der Regel bei 3–5 %. Die Verwendung von F10a oder sehr kurze Inkubationszeiten schließt die Miterfassung der Heparin-Kofaktor-II-Aktivität aus, der Einsatz von F10a ermöglicht auch die Bestimmung vom AT-3 in Gegenwart von rHirudin. Fibrin-Polymerisationsinhibitoren wie Arginin können die Interferenz von Antithrombin-1 gegenüber Thrombin insbesondere im nahezu unverdünnten Plasma ausschalten. AT-3 ist ein bedeutender Störfaktor bei der Messung der Endotoxin-Limulus-Kaskade (Faktor Ca, Faktor Ba, Faktor Ga, Faktor Aa): um Lipopolysaccharid- oder  $\beta(1 \rightarrow 3)$ D-Glukan-Reaktivität im EDTA-Plasma zu quantifizieren, muss AT-3 durch starke (Singlet-Oxygen-freisetzende) Oxidation mittels Chloramin zerstört werden.

**Referenzbereich – Erwachsene** Citratplasma: AT-3-Aktivität: 80–120 % der Norm.

**Referenzbereich – Kinder** Bei Säuglingen physiologischerweise vermindert: Median 66 % (42–80 %).

### Indikation

- Thrombophilie-Diagnostik
- Nichtansprechen einer Heparintherapie
- Verdacht auf eine systemische Gerinnungsaktivierung (DIC)

**Interpretation** Schon eine Aktivitätsminderung auf um die 70 % der Norm ist prothrombotisch; bei stark erniedrigten Aktivitäten wie bei schwerer disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) sollte die Infusion von therapeutischem AT-3 (hoher Reinheit) in Kombination mit einem geeigneten SGAG (z. B. Enoxaparin) erwogen und mittels eines ultraspezifischen Thrombingenerierungstests überwacht werden.

**Diagnostische Wertigkeit** AT-3 ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der Gerinnungsinhibition/Gerinnungsaktivierung.

**Literatur** Bock SCC (2001) Antithrombin III and Heparin Cofactor II. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al (Hrsg) Hemostasis and thrombosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, S 321–333  
Kottke-Marchand K, Duncan A (2002) Antithrombin deficiency. Arch Pathol Lab Med 126:1326–1336  
Stief TW (2008) Antithrombin III determination in nearly undiluted plasma. Lab Med 39:46–48

---

## Antithrombin III

- ▶ Antithrombin-3

---

## Antithrombozytäre Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Thrombozyten

---

## Anti-THSD7A-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen THSD7A (thrombospondin type 1 domain containing 7A)

---

## Anti-TPO

- ▶ Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase

---

## Anti-Tr/DNER-Autoantikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Tr/DNER

---

## Anti-tRNS-Synthetase-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

---

## $\alpha_1$ -Antitrypsin

H. Fiedler

**Synonym(e)**  $\alpha_1$ -AT;  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor;  $\alpha_1$ -PI; Pi

**Englischer Begriff**  $\alpha_1$ -antitrypsin; alpha-1 proteinase inhibitor

**Definition**  $\alpha_1$ -Antitrypsin ( $\alpha_1$ -AT) ist ein Serumglykoprotein, das zu den Serinproteinaseinhibitoren (Serpine; s. ▶ [Proteinaseinhibitoren](#)) gehört, und ▶ [Trypsin](#), ▶ [Chymotrypsin](#), Leukozyten- und Pankreaselastase (▶ [Elastase](#), [pankreasspezifische](#)) hemmt.  $\alpha_1$ -AT übernimmt mehr als 80 % der Proteinaseinhibitoraktivität 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. Mangelzustände sind häufig (1:2000 bis 1:5000) und haben eine hohe Dunkelziffer.

**Struktur**  $\alpha_1$ -AT besteht aus einer Polypeptidkette mit 3 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 Serinproteinasen 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, sodass nur 15 % der PiZZ-Variante sezerniert werden. Es handelt sich um eine Proteinfehlfaltungskrankheit (▶ [Proteinfaltung](#)), die endoplasmatischen Retikulumstress (▶ [Endoplasmatischer Retikulumstress](#)) und Proteotoxizität/Proteopathie in der Leberzelle 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 einer ▶ [Akute-Phase-Reaktion](#) (bis 3-fach) und hohen Estrogenkonzentrationen (Ovulationshemmer, Schwangerschaft) gesteigert. Wichtig für Diagnostik und Klinik ist der ausgeprägte genetische Polymorphismus von  $\alpha_1$ -AT. Substitution von Glutaminsäure durch Lysin in Position 342 (Z-Allel mit hohem isoelektrischen Punkt und einer ▶ [Prävalenz](#) von etwa 4 %) führt bei Homozygoten (PiZZ, Prävalenz 0,03 %) zu einer Verminderung der  $\alpha_1$ -AT-Konzentration im Serum um

85–90 % gegenüber der nativen Variante PiMM. Die Substitution von Glutaminsäure durch Valin in Position 264 liegt der S(slow)-Variante zugrunde und bewirkt in homozygoter Form (PiSS) eine Verminderung der Serumkonzentration um 40 %. Klinisch bedeutsam wird diese Mutation durch Kombination mit der Z-Variante (PiSZ). Nullmutanten mit komplettem Fehlen von  $\alpha_1$ -AT sind sehr selten, aber beeinflussen die Leber nicht. Pi Pittsburgh (Met 358 Arg) wirkt als Antithrombin (Tab. 1).

Die Konzentrationen im Serum und in der interstitiellen Flüssigkeit sind annähernd gleich. Die Halbwertszeit liegt zwischen 6 und 7 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. Aufgrund seiner Antiproteinasewirkung wird es nicht degradiert und kann im Stuhl bestimmt werden (►  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor-Clearance, fäkale).

**Funktion – Pathophysiologie**  $\alpha_1$ -AT wirkt vorwiegend auf epithelialen und serösen Oberflächen. Die von aktivierten Granulozyten freigesetzte Peroxidase und reaktive Sauerstoffspezies (► **Reaktive 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 reduziert Gewebsschädigungen besonders in der Lunge.

Bei  $\alpha_1$ -AT-Mangel unter 35 % des Mittelwertes vom nativen 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 (Tab. 1). 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 im aktiven Zentrum (Position 358) verstärkt wird. Diese Zusammenhänge wurden bereits im Jahr 1963 als Laurell-Eriksson-Syndrom beschrieben. Die Krankheitsaktivität kann auch mit dem Biomarker Aa-Val360 der Fibrinogenspaltung geprüft werden. 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. In den Hepatozyten können periportal PAS-positive Granula nachgewiesen werden.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Serum oder Heparinplasma für Konzentrationsmessungen, EDTA-Blut für PCR-Analytik, 24- oder 72-Stunden-Sammelstuhl für  $\alpha_1$ -AT-Clearance bei exsudativer Enteropathie.

Stabilität im Serum bei 4–6 °C 5 Monate. Stuhl beim Sammeln bei 4 °C aufbewahren, danach sofort bestimmen.

#### Analytik

- Konzentrationsbestimmung
- ► **Immunnephelometrie**, ► **Immunturbidimetrie**, ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, radiale Immundiffusion (► **Immundiffusion, radiale nach Mancini, Carbonara und Heremans**) (35–40 % höhere Werte), Screening mit Trockenblut (Alpha-Kit)
- Phänotypisierung
- ► **Isoelektrische Fokussierung** in Polyacrylamidgel mit einem pH-Gradienten von 4,2–4,9
- Genotypisierung
- ► **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)**

**Umrechnungsfaktor** g/L  $\times$  19,6 =  $\mu$ mol/L.

**Referenzbereich – Erwachsene** Referenzbereiche im Serum (nach CRM 470 Standard): 0,90–1,8 g/L (18–35  $\mu$ mol/L).

**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/oder chronische obstruktive Lungenerkrankung im frühen Erwachsenenalter

**$\alpha_1$ -Antitrypsin, Tab. 1**  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel

Genotyp	Risiko Emphysem/Hepatitis (E/H)	Relative Konzentration (%)	Prävalenz (%)
PiMM	Kein	100	91,1
PiMS (Träger)	Kein	80	6,6
PiMZ (Träger)	Mild (E)	60	1,9
PiSS (Homozygot)	Leicht (E)	60	0,3
PiSZ (Heterozygot)	Leicht bis erhöht (E) H möglich	40	0,1
PiZZ (Homozygot)	Hoch (E/H)	10–15	0,01
Pi00	Sehr hoch (E) Keine Leberbeteiligung	0	Extrem selten

- Nekrotisierende Pannikulitis, besonders an Stamm und oberen Extremitäten
- Erniedrigte  $\alpha_1$ -Fraktion in der ▶ [Serumprotein-Elektrophorese](#) (Verdacht, kein Beweis auf  $\alpha_1$ -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. 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 Pankreatitis 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 auf <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

- Biedermann A, Köhnlein T (2006) Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – eine versteckte Ursache der COPD. Dtsch Arztebl 103:A1828–A1832
- Carter RI, Ungurs MJ, Pillai A, Mumford RA, Stockley RA (2015) The relationship of the fibrinogen cleavage biomarker Aa-Val360 with disease severity and activity in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. Chest 148:382–388
- 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
- Rachelefsky G, Hogath DK (2008) Issues in the diagnosis of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. J Allergy Clin Immunol 121:833–838

## $\alpha_1$ -Antitrypsin-Clearance, fäkale

- ▶  $\alpha_1$ -Proteinaseinhibitor-Clearance, fäkale

## Anti-tTG-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase](#)

## Anti-VGKC-Komplex-Autoantikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Kaliumkanäle](#)

## Antivitamine

H. Jomaa

**Synonym(e)** Vitaminantagonisten

**Englischer Begriff** antivitamin; vitamin antagonist

**Definition** Antivitamine können die Vitaminwirkung eines Stoffes abschwächen oder aufheben. Zu den Antivitaminen zählen verschiedene Stoffklassen, deren Größe von nieder- (<500 Da) bis hochmolekular (>60 kDa) reicht.

**Beschreibung** Das breite Spektrum der Wirkmechanismen der Antivitamine umfasst:

- Hemmung der Synthese des Vitamins (Beispiel: Sulfamethoxazol hemmt als kompetitiver Inhibitor der Dihydropteroat-Synthetase die ▶ [Folsäure](#)-Synthese in Bakterien)
- Irreversible Degradation des Vitamins (Beispiel: Das Enzym Thiaminase kommt in bestimmten Bakterien, Fischen und Pflanzen vor und kann das Vitamin Thiamin (▶ [Vitamin B<sub>1</sub>](#)) aus Nahrungsmitteln irreversibel zerstören)
- Hemmung der enteralen Resorption (Beispiel: Avidin aus dem Eiklar bindet das Vitamin ▶ [Biotin](#) und verhindert dessen enterale Absorption; Avidin wird durch Erhitzen inaktiviert, sodass die Antivitaminwirkung nur bei einer starken einseitigen Ernährung mit Rohei eine Rolle spielt)
- Unterbrechung der Aufnahme in die Zielzelle
- Direkte Hemmung der biochemischen Prozesse, an denen das Vitamin beteiligt ist (Beispiel: Inhibition der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase durch ▶ [Cumarine](#) und die Inhibition der Dihydrofolatreduktase durch ▶ [Methotrexat](#))

Antivitamine führen erst bei stark einseitiger Ernährung zu einem Vitaminmangel. Viele Antivitamine wie Sulfamethoxazol (Antibiotikum), Methotrexat (Immunsuppressivum) und Cumarine (orale Antikoagulanzen) finden in der Arzneimitteltherapie Anwendung. In der Biotechnologie wird au-

Berdem das Antivitamin Streptavidin in diversen Aufreinigungs- oder Analyseprotokollen eingesetzt, in denen die Streptavidin-Biotin-Komplexbindung (► [Biotin-Streptavidin-Technik](#)) genutzt wird.

## Literatur

Zelder F, Sonnay M, Prieto L (2015) Antivitamins for medicinal applications. *Chembiochem* 16:1264–78

## Anti-VPZ

► [Autoantikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen](#)

## Anti-Xa-Aktivität

T. Stief

**Englischer Begriff** anti-factor 10a assay

**Definition** Der Test misst in der Regel die Heparin-beschleunigte Hemmung von ► [Gerinnungsfaktor X](#) (F10a) durch Antithrombin-3. In Gegenwart von einem Überschuss an ► [Antithrombin-3](#) ist die Menge an neutralisiertem F10a direkt der Heparinkonzentration proportional. Der Test misst i. d. R. die Blutkonzentrationen von sulphatierten Glycosaminoglykanen (SGAG) wie niedermolekularen Heparinen („low-molecular weight heparin“, LMWH), Danaparoid (Orgaran) und nichtfraktioniertem Heparin (► [Heparin und Heparinoide](#)). Abwandlungen des Tests sind gegebenenfalls geeignet, direkte F10a-Inhibitoren zu messen.

**Physikalisch-chemisches Prinzip** Patientenplasma wird zu einer im Überschuss vorliegenden Menge an F10a und Überschuss an ► [Antithrombin-3](#) zugegeben. Die SGAG im Plasma binden an Antithrombin-3 und beschleunigen so die Hemmung von F10a. Die Menge des verbliebenen F10a ist umgekehrt proportional zu der Menge an SGAG im Plasma des Patienten. Die F10a-Aktivität wird durch Zugabe eines chromogenen Peptidsubstrats gemessen, das in seiner Sequenz der Spaltstelle im Prothrombin (das natürliche Substrat von F10a) ähnelt. F10a setzt durch die Spaltung des synthetischen Peptids ein gelbes Chromophor (p-Nitroanilin) frei, das bei 405 nm photometrisch erfasst wird. Das Ergebnis wird in Anti-10a IE/mL (IE = Internationale Einheit) angegeben.

**Einsatzgebiet** Überwachung der Antikoagulationstherapie mit LMWH (gegebenenfalls Danaparoid oder anderen F10a-

Inhibitoren) bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Schwangeren, Kindern, stark unter- oder übergewichtigen Patienten oder Patienten mit hohem Risiko einer Blutung oder Thrombose. Überwachung der Therapie mit nichtfraktioniertem Heparin, Vorliegen eines Lupusantikoagulans, Faktorenmangel (F12), kombinierte Warfarin-Heparin-Therapie. Moderne ultraspezifische F10a/F2a-Generierungstests (wie EXCA oder INCA) sind der Messung der Anti-Xa-Aktivität überlegen, da sie die Wirkung einer Anti-F10a-Substanz, d. h. die Hemmung der physiologischen Generierung von F10a/Thrombin, widerspiegeln und nicht nur die aktive Plasmakonzentration einer Anti-F10a-Substanz.

**Untersuchungsmaterial** Citratplasma.

**Spezifität** In einem Bereich von 35–150 % beeinflussen Schwankungen der AT3-Funktion nicht das Ergebnis. Vermehrtes Freisetzen des Polykations Thrombozytenfaktor 4 (PF4) beeinflusst evtl. das Ergebnis über Komplexierung des Polyanions SGAG.

**Messbereich** 0–2,0 IE/mL.

**Fehlermöglichkeit** Probenentnahme zum falschen Zeitpunkt (>4 h nach s.c. Injektion von LMWH, >6 h nach s.c. Danaparoidgabe). 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 (all.)** 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
- Stief TW (2007) The efficiency of anti-factor Xa and anti-factor IIa anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis* 18:265–269
- Stief TW (2012) Determination of the anti-F10a or anti-F2a generation action of rivaroxaban or dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 23:619–621

## Anti-Yo-Antikörper

► [Autoantikörper gegen Yo](#)

---

## Anti- $\beta$ -Rezeptoren-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen herzspezifische Antigene

---

## Antwortzeit, gesamte

- ▶ Turnaround-Time

---

## ANuA

- ▶ Autoantikörper gegen Nukleosomen

---

## Anulozyt

H. Baum

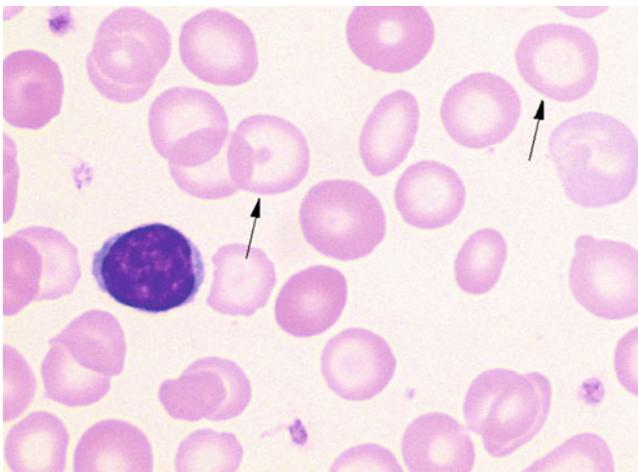
**Synonym(e)** Leptozyt

**Englischer Begriff** anulocytosis

**Definition** Erythrozyt mit maximal herabgesetztem Hämoglobingehalt.

**Beschreibung** 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.

In folgender Abbildung sind Anulozyten (*Pfeile*; 1000 $\times$ , May-Giemsa-Grünwald-Färbung) dargestellt:



---

## Literatur

Koeppen KM, Heller S (1991) Differentialblutbild (panoptische Färbung). In: Boll I, Heller S (Hrsg) Praktische Blutzellidiagnostik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 173

---

## Anwender

- ▶ User

---

## Anwendungsprogramm

- ▶ Software

---

## Anwendung

- ▶ Software

---

## Anzeige

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** indication

**Definition** Von einem Messgerät oder ▶ [Messsystem](#) gelieferter Größenwert (▶ [Größe](#)) (BIPM et al. 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

---

## $\alpha_2$ AP

- ▶  $\alpha_2$ -Antiplasmin

## β-AP

- ▶ β-Amyloidpeptide

## APA

- ▶ Autoantikörper gegen Phospholipide

## APACHE-Score

A. M. Gressner und 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.

**Beschreibung** 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 3 Komponenten mit einer Gesamtpunktzahl von 0–299 zusammen:

- Akuter Physiologie-Score (0–252 Punkte) mit folgenden labormedizinischen Kenngrößen: Blutgase (▶ [Blutgasanalyse](#)), ▶ [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 Krankheitsschwere eingeführt.

## Literatur

Chen Y-C, Chen C-Y, Hsu H-H, Yang C-W, Fang J-T (2002) APACHE III Scoring system in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. Dial Transplant 31:222–233

## Apache-Server

O. Colhoun

**Englischer Begriff** Apache

**Definition** Webserver-Software (s. ▶ [Server](#)), die weltweit am häufigsten eingesetzt wird.

**Beschreibung** Der Apache-Webserver entstand im Jahr 1995 aus dem bis dahin meistgenutzten Webserver NCSA httpd des National Center for Supercomputing Applications der University of Illinois. 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-Webservers veröffentlicht. Freigabe der ersten „Produktionsversion“ 2.035 im April 2002. Aktuelle stabile Version (März 2018): 2.4.33.

Die Software läuft unter verschiedenen Betriebssystemen, z. B. unter Unix und Windows.

## Apatit-Karbonatapatit

- ▶ [Apatit-Kristalle](#)

## Apatit-Karbonatapatit (Dahllit)

- ▶ [Apatit-Kristalle](#)

## Apatit-Kristalle

W. G. Guder

**Synonym(e)** [Apatit-Karbonatapatit \(Dahllit\)](#); [Hydroxylapatit](#); [Struvit-Carbonatapatit](#)

**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:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4\text{CO}_3)_6(\text{OH},\text{CO}_3)_2$ .

**Beschreibung** Sie kommen aber auch in Zahnschmelz, Prostatasteinen und Speichelsteinen vor. Im Harnstein meist gemischt mit ▶ **Calciumphosphat-Stein** (▶ **Struvit**) mit Karbonaten (Karbonatapatite, Dahllit), die typischerweise bei Infekten der ableitenden Harnwege im Nierenbecken entstehen.

Apatitkristalle entstehen vermischt mit anderen Formen der Phosphat- und Karbonatkristalle typischerweise bei Infekten der ableitenden Harnwege im Nierenbecken. Sie entstehen aus der Ammoniak- und Karbonatbildung 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

- Asper A (1982) Harnsteinanalytik. Habilitationsschrift. Medizinische Fakultät, Zürich  
 Hesse A, Claßen A, Röhle G (1989) Labordiagnostik bei Urolithiasis. WVG, Stuttgart

## APC

- ▶ Antigenpräsentierende Zelle

## APCI

- ▶ Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie)
- ▶ Massenspektrometrie

## APCR

- ▶ Protein-C-Resistenz, aktivierte

## APC-Resistenz

- ▶ Protein-C-Resistenz, aktivierte

## A $\beta$ -Peptid

- ▶  $\beta$ -Amyloidpeptide

## A $\beta$ 1-42-Peptid im Liquor

- ▶ Liquor-AB<sub>1-42</sub>-Peptid

## API

- ▶ Atmospheric pressure ionisation

## AP-Isoenzyme

- ▶ Phosphatase, alkalische

## apL-Antikörper

- ▶ Autoantikörper gegen Phospholipide

## APLI

- ▶ Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie)

## apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1)

- ▶ Adiponectin

## APO1

- ▶ Fas-Rezeptor

## APO1-Rezeptor

- ▶ Fas-Rezeptor

## ApoA-I

- ▶ Apolipoprotein A-I

---

**ApoA-II**

- ▶ Apolipoprotein A-II

---

**ApoA-IV**

- ▶ Apolipoprotein A-IV

---

**ApoA-V**

- ▶ Apolipoprotein A-V

---

**ApoB**

- ▶ Apolipoprotein B

---

**ApoB, familiär defektes**

- ▶ Apolipoprotein B-3500-Mutation

---

**ApoB-3500**

- ▶ Apolipoprotein B-3500-Mutation

---

**ApoB Arg3500Gln**

- ▶ Apolipoprotein B-3500-Mutation

---

**ApoC-I**

- ▶ Apolipoprotein C-I

---

**ApoC-II**

- ▶ Apolipoprotein C-II

---

**ApoC-III**

- ▶ Apolipoprotein C-III

---

**ApoD**

- ▶ Apolipoprotein D

---

**ApoE**

- ▶ Apolipoprotein E

---

**ApoF**

- ▶ Apolipoprotein F

---

**ApoH**

- ▶ Apolipoprotein H

---

**ApoJ**

- ▶ Apolipoprotein J

---

**Apolipoprotein**

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** apolipoprotein

**Definition** Proteinkomponenten der Lipoproteinpartikel

**Beschreibung** 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 und D. Peetz

**Synonym(e)** ApoA-I

**Englischer Begriff** apolipoprotein A-I

**Definition** Hauptapolipoprotein der High Density Lipoproteine (HDL; ▶ **High Density Lipoprotein**).

**Struktur** 243 Aminosäuren; geringe, nicht vollständige posttranslationale Modifikation durch Acylierung und Phosphorylierung.

**Molmasse** 28,4 kDa.

**Halbwertszeit** 3,5–5 Tage.

**Funktion – Pathophysiologie** HDL und insbesondere ▶ **Prä-β1-HDL** gilt als wichtiges Akzeptorpartikel für zelluläres ▶ **Cholesterin**. Insgesamt ist ApoA-I neben ▶ **Apolipoprotein E** 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 und 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; s. ▶ **High Density Lipoprotein**) mit der höchsten Serumkonzentration.

**Struktur** Homodimer aus 2 identischen 77 Aminosäuren langen Peptiden, die über eine Disulfidbrücke kovalent verknüpft sind; teilweise glykosyliert.

**Molmasse** Monomer 8,7 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** ApoA-II wird vorwiegend in der Leber, aber auch im Dünndarm als 100 Aminosäuren langes Präproprotein synthetisiert. Kointranslational 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 – 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 (▶ [Lipase, hepatische](#)) 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 und D. Peetz

**Synonym(e)** [ApoA-IV](#)

**Englischer Begriff** apolipoprotein A-IV

**Definition** Apolipoprotein der ▶ [Chylomikronen](#), ▶ [Very low density Lipoprotein](#) und High Density Lipoproteine (s. ▶ [High Density Lipoprotein](#)).

**Beschreibung** 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 ▶ [Cholesterin-Transport](#) wird postuliert.

## Literatur

Wang F, Kohan AB, Lo CM et al (2015) Apolipoprotein A-IV: a protine intimately involved in metabolism. *J Lipid Res* 56:1403–1418

---

## Apolipoprotein A-V

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** [ApoA-V](#)

**Englischer Begriff** apolipoprotein A-V

**Definition** Apolipoprotein der ▶ [Chylomikronen](#), ▶ [Very low density Lipoprotein](#) und High Density Lipoproteine (s. ▶ [High Density Lipoprotein](#)).

**Beschreibung.** ApoA-V ist ein 41 kDa schweres ▶ [Apolipoprotein](#), das vorwiegend in der Leber synthetisiert wird. Es ist in den Katabolismus triglyzeridreicher ▶ [Lipoproteine](#) über die Aktivierung der Lipoproteinlipase involviert. Verschiedene Mutationen des ApoA-V sind mit Hypertriglyzeridämien und dem kardiovaskulären Risiko assoziiert, wobei die Kausalität noch offen ist. Auch eine kausale Beziehung zur familiär kombinierten Hyperlipoproteinämie wird diskutiert. Die Serumkonzentrationen sind mit ca. 25–400 µg/L niedriger als die anderer Apolipoproteine. Ihre Bestimmung erfolgt derzeit nur in klinischen Studien.

## Literatur

Musunuru K, Kathiresan S, Surprises from genetic analyses of lipid risk factors for atherosclerosis (2016) Apolipoprotein A5 and triglyceridemia. Focus on the effects of the common variants. *Circ Res* 118:579–585

## Apolipoprotein B

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** ApoB

**Englischer Begriff** apolipoprotein B

**Definition** Hauptapolipoprotein von ▶ [Very low density lipoprotein](#), ▶ [Intermediate density lipoprotein](#) und ▶ [Low density lipoprotein](#) (ApoB-100) und der ▶ [Chylomikronen](#) (ApoB-48).

**Struktur** ApoB kommt im Plasma in 2 Formen vor, ApoB-100 ist ein 4536 Aminosäuren langes Protein mit ca. 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 Stunden; ApoB 100 etwa 1–2 Tage.

**Funktion – 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](#), ▶ [Immunephelometrie](#), ▶ [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. Konzentrationen >120 mg/dL gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher. Werte <80 mg/dL werden als günstig angesehen. Zu beachten ist, dass eine breite epidemiologische Datenbasis wie für das LDL-Cholesterin nicht verfügbar ist und ApoB deshalb keinen Eingang in Leitlinien gefunden hat.

**Diagnostische Wertigkeit** S. oben.

### 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 und 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 3500 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, dazu gezählt, die ebenfalls zur Hypercholesterinämie führt.

**Funktion – Pathophysiologie** Arginin 3500 ist offenbar durch Interaktion mit Tryptophan 4369 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 3531, allerdings ist hier der Effekt auf die 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 ▶ [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#).

**Referenzbereich – Erwachsene** Keine Mutation; Arg3500.

**Referenzbereich – Kinder** S. Erwachsene.

**Indikation** Differenzialdiagnose autosomal dominanter Hypercholesterinämien.

---

## Apolipoprotein C-I

K. J. Lackner und 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; s. ▶ [High Density Lipoprotein](#)).

**Funktion – Pathophysiologie** ApoC-I ist ein ca. 6,7 kDa großes Protein, das als 83 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber und gering auch im Dünndarm synthetisiert wird.

Im Plasma überwiegend an ▶ [Very low density Lipoprotein](#) 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 und D. Peetz

**Synonym(e)** ApoC-II

**Englischer Begriff** apolipoprotein C-II

**Definition** ApoC-II ist ein Apolipoprotein der triglyzeridreichen ▶ [Lipoproteine](#) und High Density Lipoproteine (s. ▶ [High Density Lipoprotein](#)).

**Molmasse** 8,9 kDa.

**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 – Pathophysiologie** ApoC-II ist ein obligater Kofaktor der ▶ [Lipoproteinlipase](#). Genetische Defekte führen zur autosomal rezessiv vererbten familiären Chylomikronämie und sind phänotypisch nicht von Lipoproteinlipasedefekten zu unterscheiden. ApoC-II aktiviert die LCAT.

Bei Chylomikronämien wird ApoC-II im Rahmen der Lipoproteinlipaseanalytik in einer Stufendiagnostik mit untersucht.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** ▶ [Lipoproteinlipase](#).

**Analytik** ▶ [Isoelektrische Fokussierung](#), 2D-Gelelektrophorese (s. ▶ [Gelelektrophorese](#)), DNA-Sequenzierung.

**Indikation** Bei V. a. familiäre Chylomikronämie und Ausschluss eines Lipoproteinlipasedefekts kann ein ApoC-II-Defekt durch die o. g. Methoden gesichert werden.

## Literatur

Schwandt P, Parhofer KG (2007) Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, 3. Aufl. Schattauer Verlag, Stuttgart, S 156–185

## Apolipoprotein C-III

K. J. Lackner und 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 (s. ▶ [High Density Lipoprotein](#)).

**Funktion – Pathophysiologie** ApoC-III ist ein ca. 8,8 kDa großes Glykoprotein, das als 99 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber synthetisiert wird. Im Plasma überwiegend an ▶ [Very low density Lipoprotein](#) 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. Ein genetischer Mangel oder Defekte von ApoC-III gehen mit einem verminderten kardiovaskulären Risiko einher.

### Literatur

Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A (2014) Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 371:32–41

## Apolipoprotein D

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** ApoD

**Englischer Begriff** apolipoprotein D

**Definition** ApoD ist ein Apolipoprotein der High Density Lipoproteine (s. ▶ [High Density Lipoprotein](#)).

**Beschreibung** ApoD ist ein ca. 19 kDa schweres Glykoprotein, das zur Familie der ▶ [Lipopaline](#) 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 Disulfidheterodimere mit ▶ [Apolipoprotein A-II](#). ApoD bindet Bilin und eine Reihe anderer kleiner Moleküle; möglicherweise Radikalfänger. Die genaue Funk-

tion ist nicht geklärt. ApoD wird von verschiedenen Tumoren produziert. Eine Rolle in der zerebralen Lipidhomöostase wird postuliert.

## Apolipoprotein E

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** ApoE

**Englischer Begriff** apolipoprotein E

**Definition** ApoE ist ein Apolipoprotein der triglyzeridreichen ▶ [Lipoproteine](#) (▶ [Chylomikronen](#), ▶ [Very low density Lipoprotein](#), ▶ [Intermediate density Lipoprotein](#)) und High Density Lipoproteine (HDL; s. ▶ [High Density Lipoprotein](#)).

**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 3 Allelen  $\epsilon_2$ ,  $\epsilon_3$  und  $\epsilon_4$ . Dabei hat ApoE2 Cys112/Cys158; ApoE3 Cys112/Arg158 und ApoE4 Arg112/Arg158. Die Allelfrequenz beträgt ca. 0,1; 0,7 und 0,2. Daneben wurden eine Reihe seltener Varianten beschrieben.

**Molmasse** Ca. 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 3 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 – 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. Der  $\epsilon_4$  Genotyp geht mit höherem LDL-

Cholesterin einher als  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 2$ . 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 des Lipoproteinstoffwechsels keine zusätzliche Information.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** EDTA-Blut; Serum, EDTA- oder Heparinplasma.

**Analytik** SNP-Analytik mittels ▶ [PCR \(Polymerase-Kettenreaktion\)](#); ▶ [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 Dysbetalipoproteinämie (Typ-III-Hyperlipoproteinämie). Die Kombination aus E2-Homozygotie, gemischter Hyperlipidämie und einem cholesterinreichen VLDL-Partikel ( $\beta$ -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 (2016) Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J Mol Med* 94:739–746

---

## Apolipoprotein F

K. J. Lackner und D. Peetz

**Synonym(e)** ApoF

**Englischer Begriff** apolipoprotein F

**Definition** ApoF ist ein Apolipoprotein der High Density Lipoproteine (s. ▶ [High Density Lipoprotein](#)).

**Beschreibung** ApoF ist ein ca. 31 kDa schweres Protein, das als 308 Aminosäuren langes Proprotein in der Leber synthetisiert wird. Im Plasma an HDL gebunden. Die 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 und D. Peetz

**Synonym(e)** [Activated protein C binding protein](#); [ApoH](#);  [\$\beta\_2\$ -Glykoprotein I](#)

**Englischer Begriff** apolipoprotein H; beta-2-glycoprotein I

**Definition** ApoH ist ein Apolipoprotein der High Density Lipoproteine (HDL; s. ▶ [High Density Lipoprotein](#)).

**Beschreibung** ApoH ist ein ca. 54 kDa schweres 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 ▶ [Autoantikörper gegen Phospholipide](#) (▶ [Autoantikörper gegen  \$\beta\_2\$ -Glykoprotein I](#)) bekannt. Wird dazu auch diagnostisch genutzt.

---

## Apolipoprotein J

K. J. Lackner und 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 Lipoprotein**-Fraktion gefunden wird.

**Beschreibung** 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. Kotranslational 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 Zytotoxikation zusammenhängen. ApoJ/Clusterin wird u. a. von Prostatakarzinomzellen unter Behandlung mit Docetaxel produziert, was zu einer Resistenz gegenüber dieser Substanz führt. Ob ApoJ/Clusterin diagnostische Relevanz in der Tumorthherapie erlangt, bleibt abzuwarten.

## Literatur

Jones SE, Jomary C (2002) Clusterin. *Int J Biochem Cell Biol* 34:427–431

Magadoux L, Isambert N, Plenchette S et al (2014) Emerging targets to monitor and overcome docetaxel resistance in castration resistant prostate cancer. *Int J Oncol* 45:919–928

## Apolipoprotein J, Sialinsäure-defizientes

T. Arndt

**Synonym(e)** Sialinsäure-defizientes Apolipoprotein J

**Englischer Begriff** apolipoprotein J, sialic acid-deficient; apolipoprotein J, sialic-acid index; SIJ

**Definition** Jene Isoformen des Apolipoproteins J (Apo-J), die unter chronischem Alkoholmissbrauch in erhöhter Konzentration im Plasma vorliegen.

**Beschreibung** ► **Apolipoprotein J** ist Bestandteil der ► **High Density Lipoprotein** (HDL). Es ist physiologisch etwa 7-mal stärker sialyliert als ► **Transferrin**. Eine durch Alkoholkonsum induzierte Sialylierungsstörung des Apo-J könnte deshalb chronischen Alkoholmissbrauch (► **Alkoholmissbrauchskenngrößen**) 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 und D. Peetz

**Synonym(e)** ApoM

**Englischer Begriff** apolipoprotein M

**Definition** Apolipoprotein der High Density Lipoproteine (HDL; s. ► **High Density Lipoprotein**).

**Beschreibung** ApoM ist ein ca. 21 kDa großes Apolipoprotein, das vorwiegend in HDL aber auch in ► **Low density lipoprotein** 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. Wegen der Bindung von Sphingosin-1-Phosphat an ApoM wird eine Rolle von ApoM in verschiedenen inflammatorischen Prozessen wie z. B. der rheumatoiden Arthritis diskutiert. 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-I** liegt. Validierte Testsysteme sind nicht verfügbar. Die Analytik erfolgt derzeit nur zu wissenschaftlichen Zwecken.

## Literatur

Borup A, Christensen PM, Nielsen LB, Christoffersen C (2015) Apolipoprotein M in lipid metabolism and cardiometabolic diseases. *Curr Opin Lipidol* 26:48–55

Wolfgram 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

---

## Apolipoprotein(a)

K. J. Lackner und D. Peetz

**Englischer Begriff** apolipoprotein(a)

**Definition** Hochpolymorphes Strukturprotein des ▶ [Lipoprotein\(a\)](#), Molmasse: 300–700 kDa.

**Beschreibung** 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 Proteasedomäne von ▶ [Plasminogen](#). 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

▶ [Alkoholmissbrauchskenngrößen](#)

---

## ApoM

▶ [Apolipoprotein M](#)

---

## Apoprotein

H. Fiedler

**Englischer Begriff** apoprotein

**Definition** Apoproteine sind in zusammengesetzten Proteinen („conjugated proteins“, Proteide, Holoenzyme) die reinen Proteinkomponenten, die relativ leicht von den Nichtproteinkomponenten getrennt werden können.

**Beschreibung** Am besten bekannt sind die Apolipoproteine (s. ▶ [Apolipoprotein](#)), die eine amphipatische 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 entstehen nach Entfernung der Metalle aus Metalloproteinen (s. ▶ [Metalloproteine](#)), wie ▶ [Ferritin](#), ▶ [Transferrin](#), ▶ [Coeruloplasmin](#) und 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 (s. ▶ [Coenzym](#)) bzw. prosthetische Gruppen (s. ▶ [prosthetische Gruppe](#)) zur Bildung des aktiven Holoenzym.

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.

**Beschreibung** 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 4 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. Charakteris-

tisch 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 also 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

## A posteriori odds

R.-D. Hilgers, N. Heussen und S. Stanzel

**Synonym(e)** [Nachtst 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.

**Beschreibung** Das a posteriori odds wird üblicherweise geschätzt durch den Quotienten

$$\frac{\frac{a}{a+b}}{1 - \frac{a}{a+b}}$$

(Bezeichnungen s. Tabelle im Stichwort ► [Vierfeldertafel](#)).

## Literatur

Hilgers R-D, Bauer P, Scheiber V (2002) Einführung in die Medizinische Statistik. Springer, 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-Computern

**Beschreibung** Apps sind spezifisch für bestimmte Umgebungen programmiert (etwa iOS [iPhone, iPad], Android) und werden über Downloadportale der jeweiligen Hersteller bezogen (Apple App Store, Google Play 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, Prüfungstutorials 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 erlangt rasch zunehmende Bedeutung, 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 (s. ► [Befund](#)), Laborwerte, bildgebender Diagnostik etc. via ► [WLAN](#) am Patientenbett (► [Patientennahe Sofordtdiagnostik](#)) unterstützen.

**Querverweise** ► [Akute-Phase-Proteine](#)

## APPI

► [Ionisationsmethoden \(Massenspektrometrie\)](#)

---

## Apple PC-Betriebssystem

- ▶ MacOS

---

## Application

- ▶ App

---

## APR

- ▶ Akute-Phase-Reaktion

---

## APRI

- ▶ Wai-Index

---

## A priori odds

R.-D. Hilgers, N. Heussen und 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.

**Beschreibung** Der Begriff wird häufig im Zusammenhang mit diagnostischen Tests (▶ [Test, diagnostischer](#)) verwendet. Das a priori odds wird üblicherweise geschätzt durch den Quotienten

$$\frac{\frac{a+c}{n}}{1 - \frac{a+c}{n}}$$

(Bezeichnungen s. Tabelle 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-Phosphoribosyltransferase

---

## aPS/PT

- ▶ Autoantikörper gegen Prothrombin

---

## aPT

- ▶ Autoantikörper gegen Prothrombin

---

## Aptamere

C. 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.

**Beschreibung** Die Gewinnung hochspezifischer Aptamere erfolgt über In-vitro-Selektion aus einer komplexen Nukleinsäurebibliothek. Bei dem als SELEX bezeichneten Verfahren („systematic evolution of ligands by exponential enrichment“) dienen repetitive Zyklen aus Selektion und Amplifikation (s. ▶ [Gen-Amplifikation](#)) zur Anreicherung der gesuchten Nukleinsäure. Während der Synthese können die Oligonukleotide gezielt durch den Einsatz von Fluoreszenzfarbstoffen, Affinitäts-Tags oder chemisch modifizierten Nukleotiden der gewünschten Funktionalität angepasst werden.

Bislang wurden Aptamere gegen verschiedene Zielstrukturen erzeugt, wie gegen ▶ [Aminosäuren](#), Nukleotide, biologische Kofaktoren, ▶ [Oligosaccharide](#), Farbstoffe, Antibio-

tika, 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 und Therapie zum Einsatz. Zahlreiche Aptamere befinden sich derzeit in präklinischer und klinischer Entwicklung. Als erster zugelassener Wirkstoff auf Basis eines Aptamers gilt Pegaptanib, das sich hochspezifisch (► **Spezifität, diagnostische**) an den Wachstumsfaktor VEGF (► **Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor**) bindet.

## Literatur

- Bunka DH, Stockley PG (2006) Aptamers come of age – at last. *Nat Rev Microbiol* 4(8):588–596
- Ellington AD, Szostak JW (1990) In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 346:818–822
- Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Adamis AP (2006) Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 5(2):123–132
- Tuerk C, Gold L (1990) Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science* 249:505–510

## Apt-Downey-Test

- **Apt-Test**

## aPTT

- **Thromboplastinzeit, partielle aktivierte**

## Apt-Test

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** **Apt-Downey-Test**

**Englischer Begriff** Apt-Downey test; alkali denaturation 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.

**Beschreibung** Der US-amerikanische Pädiater und Ophthalmologe Leonard Apt (1922–2013) beschrieb 1955 zusammen mit W.S. Downey folgendes Nachweisverfahren: Der Überstand einer mit Wasser aufgenommenen, zentrifugierten Stuhlprobe wird mit 1 %iger NaOH versetzt und der Farbumschlag registriert: Farbumschlag zu braungelb innerhalb von 2 Minuten zeigt adultes ► **Hämoglobin** an, unveränderte rosarote Farbe zeigt alkaliresistentes fetales Hämoglobin an. Der Nachweis von adultem Hämoglobin (braungelb) 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

## AQP1

- **Colton-Blutgruppensystem**

## AQP4-Autoantikörper

- **Autoantikörper gegen Aquaporin 4**

## Aquaporin 1

- **Colton-Blutgruppensystem**

## Äquibrierung

T. Arndt

**Synonym(e)** **Gleichgewichtseinstellung**

**Englischer Begriff** equilibration

**Definition** Spezialfall der ► **Kalibrierung**, bei dem es darum geht, einen Gleichgewichtszustand herzustellen und aufrecht zu erhalten.

**Beschreibung** Äquilibration bezeichnet das Verfahren, mit dem das Äquilibrium (Gleichgewicht) angestrebt wird. Der Begriff wird in seiner jeweilig spezifischen Definition universell in den Natur- und Gesellschaftswissenschaften angewandt. In der Analytik bezeichnet Äquilibration 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.

**Beschreibung** 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 ca. 80 kDa bzw. 80.000 g/mol) eingewogen werden müssten.

---

## Äquivalent

► [Val](#)

---

## Äquivalentgewicht

► [Val](#)

---

## Äquivalenzbereich

H. Renz und B. Gierten

**Synonym(e)** [AG/AK-Reaktion](#)

**Definition** Konzentrationsbereich, in dem alle ► [Antigene](#) durch die vorliegenden Antikörper gebunden sind. Es liegen unlösliche ► [Immunkomplexe](#) vor.

**Beschreibung** Der Begriff „Äquivalenzbereich“ beschreibt bezogen auf immunochemische 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 immunochemischen 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 (► [Heidelberger-Kurve](#)).

## Literatur

Thomas L (Hrsg) (2005) Labor und Diagnose, 6. Aufl. TH-Books, Frankfurt am Main, S 1918 f

---

## 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.

**Beschreibung** 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/Spektroskopie](#)) und elektrochemische Methoden erfolgen.

## Literatur

Latscha HP, Linti GW, Klein HA (2004) Analytische Chemie. Chemie – Basiswissen III. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Aquocobalamin

- ▶ Vitamin B<sub>12</sub>

---

## AR

- ▶ Autosomal-rezessive Vererbung

---

## β1-AR-Ak

- ▶ Autoantikörper gegen β1-Adrenorezeptor

---

## Aräometer

- ▶ Urometer

---

## Arbeitsanweisung

- ▶ Standardarbeitsanweisung

---

## Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

A. M Gressner und 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.

**Beschreibung** 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

Uhierstr. 20

D-40223 Düsseldorf

Tel.: 0211 31282.

Fax: 0211 31681.

AWMF-Geschäftsstelle Berlin

Birkenstr. 67

D-10559 Berlin

Tel.: 030 20097777

Internet: [www.awmf.org](http://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.

**Beschreibung** 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.

**Beschreibung** 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

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** [MAK-Wert](#); [Maximale Arbeitsplatzkonzentration](#)

**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 Stunden im Allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt (z. B. durch ekelerregenden Geruch).

**Beschreibung** 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 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 (2016) MAK- und BAT-Werte-Liste 2016. Wiley-VCH, Weinheim  
Die Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Gefahrstoffverordnung – GefStoffV) (2010) Bundesgesetzblatt I, S 1643

---

## Arbeitsplatzliste

► [Arbeitsliste](#)

---

## Arbeitsschutz

W. Stöcker und 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.

**Beschreibung** Gesunde und motivierte Beschäftigte garantieren den Erfolg eines Unternehmens. Daher ist Arbeits-

schutz 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 im „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 der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über die Durchführung von Maßnahmen des Arbeitsschutzes zur Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Beschäftigten bei der Arbeit (Arbeitsschutzgesetz – ArbSchG). Ausfertigungsdatum: 7. August 1996, zuletzt geändert durch Artikel 427 der Verordnung vom 31. August 2015

Bundesministerium für Arbeit und Soziales. <http://www.bmas.de>

## Arbeitsstoff-Referenzwert, biologischer

D. Meißner und T. Arndt

**Synonym(e)** BAR-Wert; BAR

**Englischer Begriff** biological reference value for workplace substances

**Definition** Der BAR-Wert beschreibt die Hintergrundbelastung einer Referenzpopulation im erwerbsfähigen Alter, die nicht beruflich gegenüber dem Arbeitsstoff exponiert ist. BAR-Werte orientieren sich an der 95 %-Perzentile ohne Bezug auf gesundheitliche Effekte. Sie können u. a. von Alter, Geschlecht, Sozialstatus, Wohnumfeld, Lebensstil oder der geografischen Lage beeinflusst werden.

## Literatur

DFG (2016) Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 52. MAK- und BAT-Werte-Liste 2016. Wiley-CVH, Weinheim

## Arbeitsstoff-Toleranzwert, biologischer

C. Vidal und 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.

**Beschreibung** 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 (2016) MAK- und BAT-Werte-Liste 2016. Wiley-VCH, Weinheim Die Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Gefahrstoffverordnung – GefStoffV) (2010) Bundesgesetzblatt I, S 1643

---

## Archivierung

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Dateiablage](#)

**Englischer Begriff** archiving

**Definition** Sicherung von Daten der [Labor-EDV](#) durch elektronische Ablage mit der Möglichkeit, bei Bedarf darauf zurückgreifen zu können.

**Beschreibung** Zur Archivierung eignen sich Datenträger wie beschreibbare CD/DVD oder Festplatten. Die zu sichernden Dateien der Labor-EDV sind mit einem Archivattribut versehen, das 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 jahrzehntelange 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 Alterung der [► Datenträger](#) unbrauchbar wird.

---

## Arcus-Sinus-Transformation

[► Transformation, Arcus-Sinus-](#)

---

## ARG

[► Arginin](#)  
[► Autoradiographie](#)

---

## Argentum

[► Silber](#)

---

## 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](#) 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 Kreatinsynthese.

**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 Plasmakonzentrationen finden sich bei Arginasmangel, 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 Hyperammoniämie unterschiedlicher Ursachen. Überwachung von Patienten mit einer angeborenen Harnstoffzyklusstörung.

## Literatur

- Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 53–90
- Flynn NE, Meininger CJ, Haynes TE et al (2002) The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy. Biomed Pharmacother 56:427–438

## Argininobbernsteinsäure

A. C. Sewell

**Synonym(e)** [ASA](#)

**Englischer Begriff** argininosuccinic acid

**Definition** Marker eines Argininosuccinatlyasemangels.

**Beschreibung** ASA ist normalerweise in menschlichen Körperflüssigkeiten nicht vorhanden. Patienten mit Argininosuccinatlyasemangel (angeborene ▶ [Harnstoff](#) zyklusstörung) weisen jedoch erhöhte Plasma- und Urinkonzentrationen auf.

## Literatur

- Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore
- Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 53–90

## Arginin-Provokationstest

▶ [Arginin-Test](#)

## Arginin-Test

K. J. Lackner und 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 ca. 30 Minuten) führt zur Stimulation der Wachstumshormonsekretion. Dieser Effekt beruht vermutlich auf einer Potenzierung der Wirkung vom ▶ [Wachstumshormon-Releasinghormon](#) (GHRH). Glukose und ▶ [Wachstumshormon](#) werden vor Infusion und nach 30, 60 und 90 Minuten bestimmt. Stimulation nur mit Arginin ist diagnostisch weniger zuverlässig und wird sehr stark vom ▶ [Body-Mass-Index](#) (BMI) beeinflusst. Bei Erwachsenen soll der Test deshalb nur kombiniert mit GHRH-Gabe (1 µg/kg KG als Bolus) durchgeführt werden. Der kombinierte Test wird als Alternative zum ▶ [Insulin-Hypoglykämie-Test](#) angesehen, der bei vielen Patienten wegen der Hypoglykämien kontraindiziert ist. Eine normale Stimulierbarkeit wird im kombinierten Test ab folgenden Zielwerten angenommen: BMI <25 kg/m<sup>2</sup> – maximale Konzentration des Wachstumshormons (GH<sub>max</sub>) >11 µg/L; BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup> – GH<sub>max</sub> >8 µg/L; BMI >30 kg/m<sup>2</sup> – GH<sub>max</sub> >4 µg/L. Insgesamt bleibt die Funktionsdiagnostik des Wachstumshormonmangel anspruchsvoll und sollte spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Zur Bestimmung von ▶ [Glukose](#) und ▶ [Wachstumshormon](#) s. dort.

## Literatur

- Ho KK (2007) Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II. Eur J Endocrinol 157:695–700

## Arginin-Vasopressin (AVP)

▶ [Antidiuretisches Hormon](#)

## ARH (autosomal recessive hypercholesterolemia)-Protein

▶ [Low density lipoprotein receptor adapter protein 1](#)

---

## Arithmetischer Mittelwert

- ▶ Mittelwert, arithmetischer

---

## Arithmetisches Mittel

- ▶ Mittelwert, arithmetischer

---

## Arneth-Index

- ▶ Arneth-Index der neutrophilen Granulozyten

---

## Arneth-Index der neutrophilen Granulozyten

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Arneth-Index; Arneth-Zahl

**Englischer Begriff** Arneth's count

**Definition** Heute nicht mehr gebräuchliche quantitative Subdifferenzierung der polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten auf Basis der Zahl ihrer Kernsegmente ( $n = 1-5$ ).

**Beschreibung** 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 (▶ [Granulozytopenie](#)). Der Index hat heute keinen diagnostischen Stellenwert mehr.

## Literatur

Arneth J (1904) Die neutrophilen weissen Blutkörperchen bei Infektions-Krankheiten. Fischer-Verlag, Jena

---

## Arneth-Zahl

- ▶ Arneth-Index der neutrophilen Granulozyten

---

## 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 (▶ [Androgene](#)) zu den Estrogenen (▶ [Estrogene](#)).

**Beschreibung** 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 (▶ [Immunoassay](#)) 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

Shaw ND, Srouji SS, Welt CK et al (2015) Compensatory increase in ovarian aromatase in older regularly cycling women. J Clin Endocrinol Metab 100:3539–3547

## Aromate

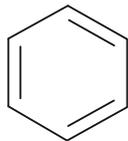
C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** BTEX

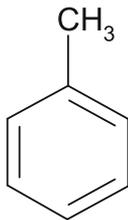
**Englischer Begriff** aromatics

**Definition** Aromatische Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Benzol (s. Abbildung), Toluol (s. Abbildung), Ethylbenzol und Xylole (s. Abbildung "BTEX"), die in Kraftstoff sowie Lackverdünnern und Pinselreinigern häufig vorkommen.

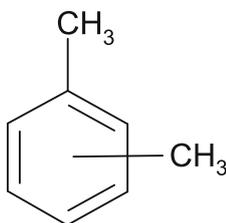
Strukturformel Benzol:



Strukturformel Toluol:



Strukturformel Xylol:



**Molmasse** S. Tabelle.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Benzol: Benzol wird überwiegend per Inhalation 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 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.

Xylole: Aufnahme ähnlich Benzol. Anreicherung im Fettgewebe. In der Leber werden die Xylole oxidiert und durch anschließende Konjugation mit Glyzin in ▶ Methylhippursäuren umgewandelt. Außerdem entstehen Dimethylphenole, Methylbenzoesäure und Xylenole. Xylole werden unverändert abgeatmet, die Metabolite renal eliminiert.

**Funktion – 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 Monozytenleukämie. Benzol gilt als genschädigend und karzinogen.

Toluol: ähnlich wie Benzol, besonders bei Schnüfflern beliebt.

Ethylbenzol: Schleimhautreizungen.

Xylole: narkotische Wirkung, Atemwegsreizung, Funktionsstörung von Herz, Leber und Niere.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Blut, Urin.

**Analytik** Gaschromatographische Dampfdruckanalyse (Headspace GC; ▶ Gaschromatographie) mit Flammenionisationsdetektor (▶ Flammenemissionsspektrometrie); Gasprüfröhrchen (Asservate).

**Referenzbereich – Erwachsene** 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*	108,14	Urin	<0,5 mg/L
Ethylbenzol	106,2	Blut	<0,5 µg/L
Xylole	106,2	Blut	<3,0 µg/L
Methylhippursäure*	193,2	Urin	<10 mg/L

\* Zugehörige Messgröße im Urin

**Indikation** Kontrolle bei (beruflicher) Exposition und Verdacht auf Vergiftung.

## Interpretation

- Benzol: 22,5 g Benzol/m<sup>3</sup> Raumluft sollen nach ca. 30 Minuten 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 Xylole: keine bzw. wenige dokumentierte Fälle.

S. a. ▶ [Hippursäure](#) (Toluolmetabolit) und ▶ [Methylhippursäuren](#) (Xylolmetabolite).

## Literatur

Degel F (2009) Aromatics (BTEX). In: Külpmann WR (Hrsg) Clinical toxicological analysis. Wiley-VCH, Weinheim, S 523–531

---

## ARPA

- ▶ [Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine](#)

---

## ARQ

- ▶ [Aldosteron-Renin-Quotient](#)

---

## Array-Analyse

- ▶ [Array-CGH](#)

---

## Array-CGH

J. Arnemann

**Synonym(e)** [Array-Analyse](#)

**Englischer Begriff** array CGH (array-based comparative genome hybridisation)

**Definition** Die Array-CGH ist eine Methode, Verluste oder Zugewinne in einer Patienten-DNA zu detektieren.

**Beschreibung** Auf einer Trägermatrix, dem eigentlichen Chip, sind Tausende von humanen DNA-Sonden arretiert, auf die eine 1:1 ausgewogene Mischung aus fluoreszenzmarkierter Patienten-DNA und einer mit anderem Fluoreszenzfarbstoff markierter Kontroll- oder Referenz-DNA hybridisiert wird. Der hybridisierte Chip bzw. die hybridisierten DNA-Sonden werden mittels hochauflösendem Fluoreszenzscanner analysiert, und farbliche Unterschiede in der kompetitiven Hybridisierung der Sonden werden je nach überwiegender Fluoreszenzfarbstoff als definierte Verluste oder Zugewinne im Genom des Patienten ausgewertet.

Die Array-CGH ist im weitesten Sinne eine Umkehrung der FiSH-Analyse (s. a. ▶ [Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung \(FiSH\)](#)). Ziel ist es, Verluste oder Zugewinne an genomischer DNA beim Patienten zu identifizieren.

Tausende bis Hundertausende von DNA-Sonden sind auf einer Trägermatrix, dem sog. Chip, arretiert und als solche kommerziell zu erwerben. Die DNA-Sonden reflektieren das gesamte Genom und – angereichert – die humanen Gene. Die Anzahl der Sonden ist dabei proportional zur sog. Auflösung des Chips, d. h., je mehr Sonden vorhanden sind, desto kleiner sind die Abstände zwischen den Sonden auf der genomischen DNA und desto feiner kann man DNA-Verluste oder Zugewinne detektieren. Dies ist relevant für die klinische Fragestellung. Auch genomische Abschnitte, die relativ arm an Genen sind, werden durch DNA-Sonden in regelmäßigen Abständen abgedeckt und helfen das sog. „Rückgrat“ („backbone“) des Chips zu definieren. Für die eigentliche Analyse werden gleiche Mengen an Patienten-DNA und einer normalen Kontroll- oder Referenz-DNA mittels Oligolabelling jeweils mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen (Rot und Grün) markiert und gemeinsam für 12–24 Stunden auf die Sonden des Chips hybridisiert. Der Chip wird anschließend mit einem hochauflösenden Fluoreszenzscanner detailliert analysiert. Die unterschiedlich markierten DNA-Fragmente des Patienten und der Kontroll-DNA haben kompetitiv an die Sonden gebunden und geben bei gleicher Bindung ein überlagertes intermediäres (gelbes) Signal. Liegt jedoch eine vorherrschende rote oder grüne Fluoreszenz bei definierten Sonden auf dem Chip vor, so können diese als definierte Verluste oder Zugewinne im Genom des Patienten bewertet werden. Durch Auflistung der auffälligen Sonden und Vergleich mit der chromosomalen Lokalisation lassen sich die durch Zugewinn oder Verlust betroffenen Abschnitte im Patientengenom bestimmen. Dies gibt dem Kliniker die Möglichkeit, Genotyp und Phänotyp des Patienten bezüglich Vorliegens eines Syndroms zu vergleichen. Grundlage einer pathologischen Diagnosestellung sollte jedoch immer die gezielte Überprüfung, z. B. durch FiSH-Analyse, von Verlust oder Zugewinn bei den Eltern sein, um mögliche CNVs („copy number variations“) auszuschließen.

## Literatur

Bejjani BA, Theisen AP, Ballif BC et al (2005) Array-based comparative genomic hybridization in clinical diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 5:421–429

## Arsen

D. Meißner und T. Arndt

### 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 Oxidationsstufen  $-3$  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. Anorganische Arsenverbindungen sind Sulfide wie Auripigment ( $\text{As}_2\text{S}_3$ ) und Realgar ( $\text{As}_4\text{S}_4$ ) oder Sulfiderze, z. B. Arsennickelkies ( $\text{Ni}[\text{AsS}]$ ) und Glanzkobalt ( $\text{Co}[\text{AsS}]$ ) bzw. Oxide wie Arsenik ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) und Arsensäure ( $\text{H}_3\text{AsO}_4$ ). Zu den organischen Arsenverbindungen zählen Arsenocholin- und Arsenobetain, Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure (MMAA, DMAA) (Abb. 1).

**Molmasse** Relative Atommasse: 74,9216.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Die Aufnahme von Arsen erfolgt hauptsächlich über Nahrungsmittel und Getränke. So können z. B. marine Einzeller sowie essbare Algen Arsen in Form von Arsenozuckern und Arsenolipiden 1000-fach im Vergleich zum umgebenden Wasser anreichern und so hohe Arsenmengen in die menschliche Nahrungskette eintragen. Die Aufnahme von Arsen über

Inhalation und die Haut spielt eine untergeordnete Rolle. Die tolerierbare Aufnahme pro Tag beträgt  $0,1 \mu\text{g}$  Arsen/kg Körpermasse.

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. Die Langzeitspeicherung erfolgt vorwiegend in Haaren, Nägeln, Zähnen, Knochen und Haut. In Knochen wird Arsen hauptsächlich als As(V), in den anderen Organen und Geweben als As(III) gespeichert.

Anorganische Arsenverbindungen werden zunächst in der Leber größtenteils zu Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure methyliert und anschließend renal eliminiert, wobei die individuelle Methylierungskapazität von Alter, Geschlecht und Arsenexposition sowie dem Glutathion-S-Transferase-Genotyp abhängig ist.

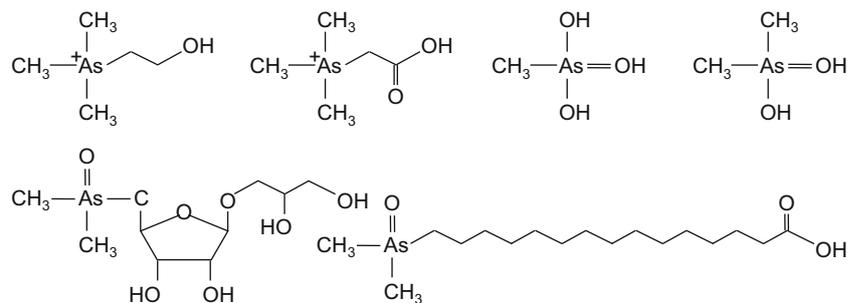
Die Ausscheidung verläuft in 3 Phasen über die Nieren und ist von der Art der Arsenverbindung abhängig. Über Fisch und Meeresfrüchte aufgenommene organische Arsenverbindungen wie Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure, Trimethylarsenoxid und Arsenobetain werden mit Eliminationshalbwertszeiten von ca. 20 Stunden innerhalb von 2–3 Tagen über die Niere ausgeschieden. In Algen enthaltene Arsenzucker haben eine etwas längere Eliminationshalbwertszeit. Im Urin liegen 10–20 % As(III) und As(V), 15–25 % Monomethylarson- und 30–60 % Dimethylarsinsäure vor. Bei starker Intoxikation wird ein Teil des Arsens über die Galle eliminiert.

Arsen passiert die Plazentaschranke.

**Halbwertszeit** Wegen der dreiphasigen Ausscheidungskinetik werden 3 Halbwertszeiten von 2 Tagen (66 %), 9 Tagen (30 %) und 38 Tagen (4 %) angenommen. Bei Arsenverbindungen marinen Ursprungs liegt die Halbwertszeit bei 20 Stunden.

**Funktion – 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.

**Arsen, Abb. 1** Strukturen von Arsenocholin, Arsenobetain, Monomethylarson- und Dimethylarsinsäure (oben v. l. n. r.), einem Arsenozucker (unten links) und einem Arsenolipid (unten rechts) (Schroeder und Arndt 2015)



Anorganische Arsenverbindungen haben oral und inhalativ eine hohe akute und chronische Toxizität. Sie betrifft faktisch alle Organsysteme wie Haut, Lunge, Leber, Niere, das Immun-, Nerven-, Hämatopoese-, Hämostase- und Reproduktionssystem. As(III) ist ca. 60-fach toxischer als As(V). Organische Arsenverbindungen gelten als gering toxisch, sie besitzen jedoch eine zell- und DNA-schädigende Wirkung. Toxizität von Arsenverbindungen:  $\text{AsH}_3 > \text{As(III)} > \text{As(V)} > \text{Organoarsen}$ .

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. Die Behandlung der As-Vergiftung erfolgt mit Chelatbildnern wie Dimercaprol (syn. British Anti-Lewesite-BAL) oder DMPS bzw. mit 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 6 Monate.

**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 Abnahmeggeräte und Sammel- bzw. Transportgefäße verwenden. Matrixeinflüsse können erheblich sein, deshalb ist Mineralisation der Probe oder Reduktion zu  $\text{AsH}_3$  nötig.

**Analytik** Flammenatomabsorptionsspektrometrie, Hydrid-AAS, elektrochemische Methoden, ICP-MS („inductively coupled plasma mass spectrometry“, ► [Massenspektrometrie](#)), Neutronenaktivierungsanalyse, ► [Speziationsanalyse](#) im Urin mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie/Hydrid-AAS.

**Konventionelle Einheit**  $\mu\text{g/L}$ ,  $\mu\text{g/d}$ ,  $\mu\text{g/g}$  Kreatinin,  $\mu\text{g/g}$ .

**Internationale Einheit**  $\text{nmol/L}$ ,  $\text{nmol/d}$ ,  $\text{nmol/g}$  Kreatinin,  $\mu\text{mol/kg}$ .

**Umrechnungsfaktor zw. konv. u. int. Einheit**  $\text{nmol/L (d, g)} = 13,347 \times \mu\text{g/L (d,g)}$ ,  $\mu\text{g/L (d,g)} = 0,074922 \times \text{nmol/L (d,g)}$ .

**Referenzbereich – Erwachsene** Blut  $<12 \mu\text{g/L}$ , Urin  $<15 \mu\text{g/L}$ , Haare  $<0,5 \mu\text{g/g}$ , Nägel  $<1,2 \mu\text{g/g}$  (Schroeder und Arndt 2015).

**Referenzbereich – Kinder**  $<15 \mu\text{g/L}$  Urin (Schroeder und Arndt 2015), s. Erwachsene (altersabhängige Daten fehlen).

**Indikation** Akute Intoxikation: Blut, Serum; chronische Intoxikation: Urin, Haare, Nägel.

**Interpretation** Die Interpretation der gemessenen Arsenkonzentrationen ist abhängig von individuellen Faktoren (Geschlecht, Alter), dem Lebensstil (Ernährung) und regional bedingten Aspekten (Luft, Wasser, Böden). Hierbei muss eine geringfügige Überschreitung des Referenzbereiches nicht automatisch eine Gefahr für die Gesundheit darstellen, zeigt jedoch, dass die untersuchte Person stärker als die Vergleichsgruppe gegenüber Arsen exponiert ist. Trotzdem gilt für Arsen ein Minimierungsgebot. Bei erhöhten Arsenwerten wird eine Kontrolluntersuchung empfohlen (Probenahme frühestens 3, besser 5–6 Tage nach dem letzten Fisch- bzw. Meeresfrüchtekonsum). Bei Werten  $>50 \mu\text{g/L}$  Blut,  $>60 \mu\text{g/L}$  Urin oder  $>2 \mu\text{g/g}$  Haare wurden klinische Symptome beobachtet. Ggf. muss anschließend nach der Arsenquelle, wie bspw. Nahrungs- und Genussmitteln, arsenhaltigen Erdböden oder Medikamenten, gesucht und diese beseitigt werden. Eine begleitende (labordiagnostische) Überwachung potenziell betroffener Organsysteme ist indiziert.

- BLW-Wert (Urin):  $<50 \mu\text{g/L}$  Urin anorganisches Arsen und methylierte Metabolite (BAT-Liste in DFG 2017)
- BAR-Wert (Urin):  $<0,5 \mu\text{g/L}$  As(III),  $<0,5 \mu\text{g/L}$  As(V),  $<2,0 \mu\text{g/L}$  Monomethylarsensäure (MMAA),  $<10 \mu\text{g/L}$  Dimethylarsinsäure (DMAA) (BAT-Liste in DFG 2017)
- PTWI-Wert:  $15 \mu\text{g As/kg KG}$
- Grenzwert im Trinkwasser:  $10 \mu\text{g As/L}$  (Trinkwasser-VO 2016)

Zu den aktuellen Expositionsäquivalenten krebserzeugender Stoffe (EKA-Werte) s. aktuelle MAK- und BAT-Werte-Liste (DFG 2017).

**Diagnostische Wertigkeit** Da die einzelnen Arsenspezies sich in ihrer toxikologischen und kanzerogenen Wirkung unterscheiden, ist eine ► [Speziationsanalyse](#) im Urin zu empfehlen.

## Literatur

- DFG (2017) Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 53. MAK- und BAT-Liste 2017. Wiley-VCH, Weinheim
- Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (2003) Stoffmonographie Arsen – Referenzwert für Urin. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 46:1098–1106
- Schroeder C, Arndt T (2015) Problematik, Klinik und Beispiele der Spurenelementvergiftung – Arsen. Toxichem Krimtech 82:327–339
- Trinkwasser-VO (2016) Trinkwasserverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 10.03.2016. [https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/trinkwv\\_2001/gesamt.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/trinkwv_2001/gesamt.pdf). Zugegriffen am 20.11.2017

## ART4

- Dombrock-(DO-)Blutgruppensystem

## Arylamidase

- Leucinarylamidase(n)

## 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 ► **Phenytoin** und die Senkung der ► **Harnsäure** durch Hemmung des Purinbaus durch Allopurinol genannt.

Arzneimittelinterferenzen entstehen durch verschiedene Mechanismen: Arzneimittel, die mit der Probe in den analytischen Prozess transferiert werden, können durch verschiedene Mechanismen als ► **Störgrößen** wirken. So stört Spirolacton durch ► **Kreuzreaktivität** bei der Bestimmung von ► **Digoxin**, Cephalotine reagieren bei der ► **Jaffe-Reaktion** positiv und erhöhen dadurch das Ergebnis des Kreatinins (► **Kreatinin**).

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

- Sonntag O, Tryding N (2015) Drug interferences. In: Guder WG, Narayanan S (Hrsg) Preexamination procedures in laboratory diagnostics. Walter de Gruyter, Berlin / Boston, S 152–169
- 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, 7. Aufl. AB Realtryk, Stockholm
- Young DS (2000) Effects of drugs on clinical laboratory tests, 5. Aufl. AACC Press, Washington, DC

## Arzneistoffkonzentration, freie

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** free drug concentration

**Definition** Konzentration des nicht (an Protein) gebundenen Pharmakons.

**Beschreibung** Im Plasma sind viele Pharmaka teilweise oder überwiegend an Proteine, wie z. B. ► **Albumin** oder  $\alpha_1$ -saures Glykoprotein (► **Glykoprotein,  $\alpha_1$ -saures**), 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. Ähn-

liche Effekte treten auf, wenn ein Arzneistoff durch eine andere Substanz aus der Bindung verdrängt wird.

## Literatur

Gladtko E, von Hattingberg HM (1973) Pharmakokinetik. Springer, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Ärztin/Arzt für Labor(atoriums)medizin

► Laboratoriumsmedizin, Fachärztin/Facharzt für

---

## Ärztin/Arzt für Mikrobiologie

► Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie, Fachärztin/Facharzt für

---

## Ärztin/Arzt für Transfusionsmedizin

► Transfusionsmedizin, Fachärztin/Facharzt für

---

## ASA

► Argininobbernsteinsäure

---

## ASAT

► Aspartat-Aminotransaminase

---

## ASCA

► Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*

---

## Aschheim-Zondek-Schwangerschaftstest

► Schwangerschaftstest nach Ashheim und Zondek

---

## ASCII-Oberfläche

O. Colhoun

**Synonym(e)** Zeichenbasierte Oberfläche

**Englischer Begriff** ASCII-based user interface

**Definition** Text- bzw. zeichenorientierte Benutzeroberfläche für Programme, z. B. ► Labor-EDV-System (befehlsorientierte Benutzerschnittstelle).

**Beschreibung** Die ASCII-Oberfläche stellt die klassische 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

---

## L-(+)-Ascorbinsäure

► Vitamin C

---

## ASGPR-Antikörper

► Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren

---

## Ashby-Methode

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Ashby-Verfahren

**Englischer Begriff** Ashby technique

**Definition** Nicht radioaktive Methode zur Bestimmung der Lebensdauer/Halbwertszeit und des Volumens zirkulierender menschlicher Erythrozyten.

**Beschreibung** 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, nicht radioaktive 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 nicht agglutinierten 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 worden.

## Literatur

Ashby W (1919) The determination of the length of life of transfused blood corpuscles in man. *J Exp Med* 29:267–281

## Ashby-Verfahren

- ▶ [Ashby-Methode](#)

## Asialoglykoprotein-Rezeptor-Antikörper

- ▶ [Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren](#)

## Asialotransferrin (aTf) im Liquor

- ▶ [Liquor-Asialotransferrin](#)

## ASI im Liquor

- ▶ [Liquor-Antikörper, spezifischer Index](#)

## ASL

- ▶ [Antikörper gegen Streptolysin](#)

## ASLO

- ▶ [Antikörper gegen Streptolysin](#)

## ASMA

- ▶ [Autoantikörper gegen glatte Muskulatur](#)

## Asn

- ▶ [Asparagin](#)

## ASO

- ▶ [Antikörper gegen Streptolysin](#)

## Asp

- ▶ [Asparaginsäure](#)

## Asparagin

A. C. Sewell

**Synonym(e)** [Asn](#)

**Englischer Begriff** asparagine

**Definition** Eine der am häufigsten vorkommenden nicht essenziellen Aminosäuren. 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 – 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 amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore  
 Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 53–90

---

## Asparaginsäure

A. C. Sewell

**Synonym(e)** [Asp](#)

**Englischer Begriff** aspartic acid

**Definition** Nicht essentielle  $\alpha$ -Aminosäure.

**Struktur** ► [Aminosäuren](#).

**Molmasse** 133,21 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Asp entsteht durch ► [Transaminierung](#) ausgehend von Oxalacetat.

**Funktion – 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** ► [Aminosäuren](#).

## Literatur

- Bremer HJ, Duran M, Kamerling JP et al (1981) Disturbances of amino acid metabolism: clinical chemistry and diagnosis. Urban & Schwarzenberg, Munich/Baltimore  
 Duran M (2008) Amino acids. In: Blau N, Duran M, Gibson KM (Hrsg) Laboratory guide to the methods in biochemical genetics. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 53–90

---

## Asparaginsäure- $\beta$ -monoamid

► [Asparagin](#)

---

## Aspartat

► [Asparaginsäure](#)

---

## Aspartat-/Alaninaminotransaminase-Quotient

► [De-Ritis-Quotient](#)

---

## Aspartat-Aminotransaminase

A. M. Gressner und 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, das die reversible Transaminierung zwischen L-Aspartat und 2-Oxoglutarat zu Oxalacetat und L-Glutamat katalysiert und dessen Aktivität im Serum diagnostisch als Kenngröße (► [Kenngröße, klinisch-chemische](#)) der Zellnekrose von Myokard, Skelettmuskel und Leber eingesetzt wird.

**Molmasse** Ca. 92 kDa.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** AST ist ein nahezu ubiquitär vorkommendes Enzym, das 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 B<sub>6</sub>](#)). 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  $17 \pm 5$  Stunden.

**Funktion – Pathophysiologie** Aufgrund 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  $17 \pm 5$  Stunden 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.

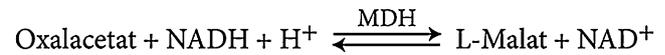
Stärkere Hämolyse führt zu erhöhten Aktivitäten (80 % der Vollblut-AST ist in Erythrozyten).

**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 Apoenzyms 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 Hämolysen 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/

**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, hoch dosierte Salicylat- und Heparintherapie	Myokardinfarkt, akute Pankreatitis, Lebertumoren, –metastasen; iatrogen: z. B. hoch dosierte Salicylat- und Heparintherapie	

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 Normalserum nicht nachweisbaren mitochondrialen Isoenzyms 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 ca. 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

▶ [Alkoholmissbrauchskenngrößen](#)

## Aspergillus-Galaktomannan-Test

▶ [Galaktomannan-Test](#)

## Aspirin

▶ [Salicylate](#)

## Aspirin der Anden

▶ [Kokastrauch](#)

## Aspirinresistenz

T. Stief

**Synonym(e)** [Azetylsalizylsäureresistenz](#)

**Englischer Begriff** aspirin resistance

**Definition** Genetische Untersuchungen bei Verdacht auf Aspirinresistenz.

**Beschreibung** Medikamente, die die Funktion der Thrombozyten inhibieren, werden eingesetzt, um Thrombosen, insbesondere arterielle Thrombosen, zu verhindern. Sie werden in 3 Kategorien eingeteilt:

- Cyclooxygenase-1-(COX-1)-Hemmer (z. B. Aspirin = Acetylsalicylsäure, ► [Salicylate](#))
- Antagonisten des ADP-Rezeptors P2Y<sub>12</sub> (z. B. Clopidogrel)
- Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten (z. B. Abciximab, Tirofiban)

Aspirin führt zu einer Hemmung der thrombozytären TxA<sub>2</sub>-Bildung durch die irreversible Acetylierung von Serinen 530 im katalytischen Zentrum von COX-1. Bei Aspirinresistenz kann Aspirin die COX-1-abhängige ► [Thromboxan A<sub>2</sub>](#)-(TxA<sub>2</sub>-)Synthese nicht hemmen. Die inkomplette Hemmung der COX-1-abhängigen TxA<sub>2</sub>-Synthese (und damit der TxA<sub>2</sub>-abhängigen Thrombozytenaktivierung) erklärt sich möglicherweise durch einen Polymorphismus der COX-1- oder die TxA<sub>2</sub>-Produktion durch die Aspirin-unempfindliche COX-2 (wie beispielsweise in neu gebildeten Thrombozyten).

Neben der pharmakologischen Definition einer Aspirinresistenz (Hemmung der COX-1) gibt es die klinische Resistenz, wenn Aspirin die Thrombozytenaktivität nicht adäquat hemmt oder wenn trotz Aspirintherapie arterielle Thrombosen auftreten. Selbst wenn die COX-1-Aktivität gehemmt wird, kann die Thrombozytenaggregation noch funktionieren: Die pharmakologische Aspirinresistenz – nachgewiesen durch die Messung stabiler Marker der TxA<sub>2</sub>-Bildung im Serum (Thromboxan B<sub>2</sub>) oder im Harn (► [11-Dehydro-Thromboxan B<sub>2</sub>](#)) – ist ein eher seltenes Phänomen. Andere Faktoren (wie eine veränderte Blutmatrix) könnten für die Mehrzahl der fehlenden Wirkung von Aspirin verantwortlich sein. So haben Diabetiker erhöhte Thrombozytenaggregabilität. Metabolische Faktoren könnten starke interindividuelle Unterschiede im klinischen Ansprechen von Aspirin bedingen; 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
- Stief TW (2010a) Glucose triggers thrombin generation. *Hemost Lab* 3:93–103
- Stief TW (2010b) Thrombin generation by acetylsalicylate (AS) explains AS resistance. *Hemost Lab* 3:169–174

## ASR

- [Antikörper gegen Streptolysin](#)

## Assay

- [Messverfahren](#)

## Asservat

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Synonym(e)** [Verwahrstück](#)

**Englischer Begriff** exhibit

**Definition** Ein nach Polizeirecht und Strafprozessordnung sichergestellter oder beschlagnahmter Gegenstand.

**Beschreibung** 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.

**Beschreibung** Je höher die Affinität der Bindungspartner zueinander, desto größer ist die Assoziationskonstante. Für eine Reaktion nach der Gleichung



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 gewöhnlich nicht ermittelt. Sie sind jedoch von grundlegender Bedeutung in vielen Analysenverfahren, wie z. B. ▶ [Enzymimmunoassay](#) und ▶ [Radioimmunoassay](#), komplexometrische Bestimmung (▶ [Komplexometrie](#)) von (Spuren-) Elementen.

## Literatur

Berzofsky JA, Epstein SL, Berkower IJ (1989) Antigen-antibody interactions and monoclonal antibodies. In: Paul WA (Hrsg) Fundamental immunology, 2. Aufl. 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 für den Datenaustausch z. B. auch zwischen Labor-EDV-System und Analysegeräten.

**Beschreibung** 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, die 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 Analysegeräte (s. ▶ [Analysegerät](#)).

## 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 Firma 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 und O. A. Gressner

**Synonym(e)** [ADMA](#); [N,N-Dimethyl-L-arginin](#)

**Englischer Begriff** asymmetric dimethylarginine

**Definition** Im Plasma vorkommender, endogener Inhibitor der Stickoxid-(NO-)Synthetase mit der klinischen Bedeutung eines unabhängigen Risikofaktors für kardiovaskuläre und peripher atherosklerotische Erkrankungen, speziell bei chronischer Niereninsuffizienz.

**Beschreibung** Stickstoffmonoxid (NO) wird aus L-Arginin durch das Enzym NO-Synthetase vorwiegend in vaskulären Endothelzellen gebildet. NO hat als endogenes antiatherogenes Molekül positive Effekte auf die Hämorheologie, 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](#)), ► [Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie](#) mit Fluoreszenzdetektion, Flüssigkeitschromatographie/Tandemmassenspektrometrie (► [LC-MS/MS](#)), ► [Kapillarelektrophorese](#) mit Laser-induzierter Fluoreszenz und neuerdings auch ein kompetitiver ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) infrage.

## Literatur

- McCarty MF (2016) Asymmetric dimethylarginine is a well established mediating risk factor for cardiovascular morbidity and mortality—should patients with elevated levels be supplemented with citrulline? *Healthcare (Basel)* 4(3):pii,E40
- Schwedhelm E, Böger RH (2011) The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 5:275–285
- Sitar ME (2016) Asymmetric dimethylarginine and its relation as a biomarker in nephrologic diseases. *Biomarker Insights* 11:131–137

## AT-3

- [Antithrombin-3](#)

## α<sub>1</sub>-AT

- [α<sub>1</sub>-Antitrypsin](#)

## Atemalkohol

T. Arndt

**Synonym(e)** [AAK](#)

**Englischer Begriff** breath alcohol

**Definition** Der aus dem pulmonalen Stoffaustausch zwischen alveolär-arteriellem Blut und eingeatmeter Frischluft resultierende Ethanolgehalt der Ausatemluft.

**Struktur** Ethanol, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OH.

**Molmasse** 46,07 g.

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** In der Zirkulation befindliches Ethanol („Alkohol“) diffundiert aus dem vom Herzen kommenden, die arteriellen Lungenkapillaren durchfließenden Blut in die Alveolen, vermischt sich dort mit der frisch eingeatmeten Luft und wird über die Ausatemluft abgeatmet.

Die Ethanolkonzentration der Ausatemluft (Atemalkoholkonzentration, AAK) steht in Zusammenhang mit der Ethanolkonzentration im Blut (Blutalkoholkonzentration, BAK) wobei

das AAK (mg/L)/BAK (%)-Verhältnis (Konversionsfaktor) im Mittel etwa 1:2100 beträgt, mit z. T. erheblichen interindividuellen Schwankungen von 1:<1000 bis 1:>3000. Mögliche Ursachen sind eine nicht abgeschlossene Ethanolresorption, Hypo- oder Hyperventilation, Störungen der Lungenfunktion, Regurgitation sowie abhängig vom Detektionsprinzip ggf. Störsubstanzen.

**Untersuchungsmaterial** Ausatemluft.

**Probenstabilität** Ohne Relevanz, da AAK-Proben gewöhnlich nicht asserviert werden.

**Präanalytik** Gesetzlich geforderte Wartezeit zwischen Trinkende und Erstmessung von mindestens 20 Minuten einhalten (Einstellung des Gleichgewichts zwischen AAK und BAK, Ausspülen des sog. Mundrestalkohols), dann 2 Probenahmen im Abstand von mindestens 2 und maximal 5 Minuten; keine ethanolhaltigen Mundsprays, artifizielle Hyperventilation ausschließen.

**Analytik** Wichtig für eine exakte Messung sind eine Betriebstemperatur von 34 °C, um Kondensationen durch den bei 100 % relativer Luftfeuchte 34 °C warmen Atem zu vermeiden, eine Wartezeit von 20 Minuten nach der letzten Aufnahme von Getränken und eine Kontrollzeit von 10 Minuten, in der der Proband beobachtet und eine Manipulation des Mundraumes unterbunden wird. Die Atemalkoholmessung erfolgt in einem Messzyklus mit 2 Einzelmessungen, elektrochemisch bei der ersten Einzelmessung und mit Infraroptik bei der zweiten Einzelmessung. Atemvolumen und -temperatur werden dokumentiert. Alle Sensoren sind redundant ausgelegt und die Messung erfolgt voll kontrolliert und ohne Eingriffsmöglichkeit. Bei Nichteinhaltung der Toleranzgrenzen erfolgt eine Fehlermeldung im obligatorischen Messprotokoll. Anforderungen an die Messgeräte und Messergebnisse sind in der DIN VDE 0405-1 (2017) festgelegt.

**Konventionelle und internationale Einheit** mg/L.

**Referenzbereiche** Nicht nachweisbar; bei einer physiologischen Blutalkoholkonzentration (BAK) von <0,00075 % würde mit einem Konversionsfaktor von 1:2000 eine (nicht messbare) Atemalkoholkonzentration (AAK) von <0,000375 mg/L resultieren.

**Indikation** Verdacht auf Alkoholmissbrauch, d. h. eine zu einem ungeeigneten Zeitpunkt erfolgte Ethanolaufnahme (Ordnungswidrigkeitenrecht, Strafrecht, Straßenverkehr, Arbeitsrecht).

## Interpretation

- Die (vermutliche) Nichteinhaltung der sog. Wartezeit führte früher oft zu Verfahrenseinstellungen. Dies wird mit neuen Geräten durch eine Zeitabfrage vor Dateneingabe und Freigabe zur Messung nach 20 Minuten vermieden. Die resultierende Wartezeit wird dabei rechtsverwertbar dokumentiert.
- Da der individuelle Konversionsfaktor gewöhnlich und insbesondere für einen bestimmten Zeitpunkt (Tatzeit) nicht ermittelt werden kann, wird z. B. im Bereich des Ordnungswidrigkeitenrechts mit einem 1:2000-Verhältnis gearbeitet. Eine AAK von z. B. 0,25 mg/L entspricht danach einer BAK von 0,5 %.
- Aufgrund der Schwankungsbreite des Konversionsfaktors ist eine Umrechnung der AAK in die BAK nicht möglich. § 24a Straßenverkehrsgesetz (StVG) enthält deshalb einen BAK-Grenzwert von 0,5 % und einen AAK-Grenzwert von 0,25 mg/L. Die Rechtsfolgen bei Überschreitung eines Grenzwertes sind identisch (mindestens Ordnungswidrigkeit).

**Diagnostische Wertigkeit** Bei Einsatz DIN VDE 0405-1-gerechter Messgeräte spezifisches Verfahren zur Messung der Ethanolkonzentration in der Ausatemluft. Dies gilt nicht für sog. Vortestgeräte, z. B. für den privaten Gebrauch.

Ob die evidentielle Atemalkoholmessung eine Blutalkoholanalyse vollständig ersetzen kann, wird konträr diskutiert. Dem schnellen, vor Ort zu ermittelnden Analyseergebnis stehen Vorbehalte gegenüber. Sie betreffen

- die Nichtverfügbarkeit eines asservierbaren Probenmaterials,
- den Verzicht auf eine polizeiunabhängige psychophysische Untersuchung,
- die große interindividuelle Streubreite des AAK-BAK-Konversionsfaktors,
- fehlende Erfahrungen für die Umrechnung von Trinkmengen in AAK (wie für BAK umfangreich erforscht und etabliert) und
- Probleme bei der Atemalkoholabgabe bei höherer Alkoholisierung, Alter und Erkrankung.

## Literatur

- Dettmeyer RB, Schütz HF, Verhoff MA (2014) Rechtsmedizin. Kapitel Forensische Alkohologie und Toxikologie, 2. Aufl. Springer, Heidelberg, S 168–169
- DIN VDE 0405-1 VDE 0405-1:2017-01 (2017) Ermittlung der Atemalkoholkonzentration – Teil 1 Anforderungen an beweissichere Atemalkohol-Messgeräte

Gilg T (2012) Alkohol – Nachweis, Physiologie, Metabolismus. In: Madea B, Mußhoff F, Berghaus G (Hrsg) Verkehrsmedizin – Fahreignung, Fahrsicherheit, Unfallrekonstruktion, 2. Aufl. Deutscher Ärzte Verlag, Köln, S 457–466

Massenspektrometer zu groß. Miniaturisierung, Automatisierung, hohe Robustheit und Bedienfreundlichkeit wären für den Vorortinsatz erforderlich. Entwicklungen basierend auf ▶ **Ionenmobilitätsspektrometrie** und ▶ **Massenspektrometrie** werden für den Nachweis von THC in der Ausatemluft seit einiger Zeit angekündigt.

## Atemanalyse auf Drogen

T. Arndt

**Synonym(e)** **Drogen-Atemtest; Ausatemluft-Test auf Drogen**

**Englischer Begriff** exhaled breath drug analysis

**Definition** Die Atemluftanalyse auf Drogen ist ein relativ neues Verfahren zum Nachweis eines Drogenkonsums anhand der massenspektrometrischen Analyse von Ausatemluft.

**Beschreibung** Die Technologie nimmt das aus der ▶ **Atemalkohol**analytik stammende Prinzip der Analyse ausgeatmeter Luft auf und kombiniert dieses mit einem qualitativen oder quantitativen massenspektrometrischen Nachweis einzelner oder mehrerer Drogen(gruppen).

Grundlage ist die Annahme, dass Pharmaka und (il)legale Drogen sich auch in den Aerosoltröpfchen der Ausatemluft befinden. Das Aerosol wird über ein Mundstück fokussiert und auf Kollektoren aufgefangen. Anschließend werden die Analyte im Labor vom Kollektor eluiert und das Eluat, ggf. nach entsprechender Aufbereitung, einer massenspektrometrischen Analyse zugeführt. Die Substanzidentifikation erfolgt entsprechend den allgemeinen Standards der toxikologisch-forensischen Analytik, z. B. bei Einsatz einer ▶ **LC-MS/MS** anhand der (relativen) Retentionszeit in Bezug auf einen internen (deuterierten) Standard sowie anhand zweier Massenfragmente und deren Intensitätsverhältnis oder bei Aufnahme von Fullscan-Massenspektren über Spektrenvergleich mit Daten aus Spektrenbibliotheken (▶ **Bibliothekssuche**).

Matrixeffekte werden über interne Standards (▶ **Standard, interner**) kompensiert. Quantifizierungsgrenzen von 6 pg/Filter bei Unpräzisionen <10 % wurden erreicht. Über die Atemanalyse auf Amphetamin, Methamphetamin, 6-Acetylmorphin (Heroinmetabolit), Morphin, Kokain und Benzoylcegonin-Metabolit, Diazepam, Oxazepam und Tetrahydrocannabinol (THC) wird berichtet.

Derzeit bleibt noch unklar, welche Vorteile, abgesehen von einer schamfreien Probennahme, die Atemanalyse auf Drogen im Vergleich zu den etablierten Matrices wie Urin, Blut, Haare und der zunehmend propagierten ▶ **Mundflüssigkeit** (Speichel) hat. Um die Vorteile der Vorortanalytik analog zum Atemalkoholtest auszunutzen zu können, sind die benötigten

## Literatur

Stephanson N, Sandquist S, Lambert MS, Beck O (2015) Method validation and application of a liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for drugs of abuse testing in exhaled breath. J Chromatogr B 985:189–196

## Atemteste

R. Tauber und F. H. Perschel

**Englischer Begriff** breath tests

**Definition** Verfahren der Funktionsdiagnostik, bei denen nach oraler oder parenteraler Applikation einer mit dem stabilen Kohlenstoffisotop  $^{13}\text{C}$  markierten Substanz (▶  **$^{13}\text{CO}_2$ -Atemtest nach Laktose**) oder eines Kohlenhydrats, das durch Bakterien im Gastrointestinaltrakt zu  $\text{H}_2$ -Gas und anderen Abbauprodukten metabolisiert wird ( $\text{H}_2$ -Atemteste), die Metabolisierung der Testsubstanz anhand der

- $^{13}\text{CO}_2$ -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  $^{13}\text{CO}_2$ -Anreicherung in der Ausatemluft gemessen. Hierzu werden in bestimmten zeitlichen Intervallen Proben von Ausatemluft gewonnen und analysiert. Einzelheiten s. Beschreibung der unterschiedlichen  $^{13}\text{C}$ -Atemteste. 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  $H_2$ -Menge in der Ausatemluft bestimmt. Einzelheiten s. Beschreibung der unterschiedlichen  $H_2$ -Atemteste.

**Funktion – Pathophysiologie  $^{13}C$ -Atemteste:** Abhängig von den eingesetzten  $^{13}C$ -markierten Testsubstanzen sind an deren Stoffwechsel von der Aufnahme der Testsubstanz bis zur Abatmung des Stoffwechsellendprodukts  $^{13}CO_2$  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.

**$H_2$ -Atemteste:** Die Tests beruhen darauf, dass im menschlichen Organismus  $H_2$ -Gas ausschließlich im Gastrointestinaltrakt durch den bakteriellen Abbau von Kohlenhydraten entsteht. Eine  $H_2$ -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 und
- Zufuhr physiologischerweise nicht resorbierbarer Kohlenhydrate wie z. B. Laktulose oder nicht abbaubarer pflanzlicher Oligosaccharide.

Das im Gastrointestinaltrakt gebildete  $H_2$ -Gas wird zu etwa 10–20 % über die Darmwand resorbiert und gelangt via Blutstrom in die Lunge, wo es ca. 4–8 Minuten nach seiner intestinalen Bildung abgeatmet wird. Die mit der Atemluft abgeatmete Menge an  $H_2$ -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  $H_2$ -Abatmung nachzuweisen (Non-Responder), wobei ein Fehlen wasserstoffbildender Bakterien, die Abhängigkeit des Bakterienwachstums vom pH im Kolon und eine besonders effektive  $H_2$ -Verwertung durch Methanbildung als Ursachen diskutiert werden.

**Untersuchungsmaterial – Entnahmebedingungen** Ausatemungsluft.

**Analytik  $^{13}C$ -Atemteste:** Isotopenverhältnis-Massenspektrometrie (IR-MS; s. ► [Massenspektrometrie](#)) oder nicht dispersive isotopenselektive ► [Infrarot-Spektrometrie](#).

**$H_2$ -Atemteste:** Elektrochemisch oder gaschromatographisch (► [Gaschromatographie](#)).

**Referenzbereich – Erwachsene** S. Beschreibung der unterschiedlichen Atemteste.

**Indikation  $^{13}C$ -Atemteste:** Mit unterschiedlichen  $^{13}C$ -markierten Testsubstanzen können Transport- und Verdauungsprozesse, metabolische und sekretorische Organfunktionen, die intestinale Resorption oder bakterielle 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.

**$H_2$ -Atemteste:** 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-Probengewinnung sind wesentliche Vorzüge des analytisch anspruchsvollen Verfahrens.

## Literatur

- Braden B, Lembcke B, Caspary WF (2003) Nichtinvasive Funktionsdiagnostik aus der Atemluft mit  $^{13}C$ -Atemtests. Dtsch Arztebl 100: A3376–A3381
- Henning BF, Doberauer C, Tepel M, Gillessen A (1997)  $H_2$ -Atemtests. Internist Prax 37:745–757

## Atemteste für Leberfunktionsdiagnostik

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** Funktionsdiagnostik, hepato-gastro-intestinale

**Englischer Begriff** breath tests for assessment of liver function

**Definition** Patientennah durchgeführte Funktionsteste zur Erfassung der gastrointestinalen Sekretions- bzw. Absorptionsleistungen und der hepatischen Metabolisierungskapazität für oral oder intravenös applizierte [ $^{13}\text{C}$ ]- oder [ $^{14}\text{C}$ ]-markierte Substrate durch Messung der exhalieren Menge des isotopmarkierten Kohlendioxids als Stoffwechselendprodukt. Die Tabelle fasst die Atemteste zur Erfassung der Leberfunktion zusammen (nach Schneider et al. 2004):

Testsubstanz	Isotopenmarkierte Verbindung	Gemessene Enzymfunktion
Aminopyrin	4,4'-Di[ $^{13}\text{C}$ ]methylaminopyrin	Cytochrom P1A2, Cytochrom P3A
Coffein	[N-1,3,7-Trimethyl- $^{13}\text{C}$ ]Coffein	Cytochrom P1A2
Diazepam	[N-1-Methyl- $^{14}\text{C}$ ]Diazepam	Cytochrom P2C19
Erythromycin	[N-Methyl- $^{14}\text{C}$ ]-Erythromycin	Cytochrom P3A
Galaktose	[U- $^{13}\text{C}$ ]-D-Galaktose	Galaktosekinase (zytosolisch)
Ketoisocaprinsäure	2-Keto[1- $^{13}\text{C}$ ]Isocaprinsäure	Decarboxylase
Methacetin	(N-[4-Methoxy- $^{13}\text{C}$ -phenyl])-Acetamid	Cytochrom P450
Methionin	[1- $^{13}\text{C}$ ]-L-Methionin	
Octanoat	Natrium-[1- $^{13}\text{C}$ ]-Octanoat	$\beta$ -Oxidation
Phenacetin	[N-Acetyl- $^{13}\text{C}$ ]-Phenacetin	Cytochrom P1A2/2E1
Phenylalanin	[1- $^{13}\text{C}$ ]-L-Phenylalanin	Zytosolische Enzyme

**Beschreibung** Atemteste dienen der Erfassung (Diagnostik), der Feststellung des Schweregrades und der möglichen Ursachen der metabolischen Partialfunktionen der Leber (z. B. ► **Aminopyrinatemtest**), der Leistungen des Gastrointestinaltraktes (Absorptions-, Resorptionsteste, z. B. Taurocholol-Absorptionstest) und möglicher bakterieller Fehlbesiedlungen (z. B. ► **Dysbiose**). Die Leberfunktionsteste 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 (s. Tabelle). 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
- Nicht dispersive ► **Infrarot-Spektrometrie** 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/Spektroskopie**)

*Anwendung der Atemteste* Der relativ große analytisch-instrumentelle und personelle Aufwand beschränkt den Einsatz der nicht invasiven hepatologischen Atemluftfunktionsdiagnostik auf entsprechend ausgewiesene medizinisch-diagnostische Zentren, die über geeignete Erfahrungen und Einrichtungen verfügen.

## Literatur

- Schneider ARJ, Caspary WF, Stein J (2004)  $^{13}\text{C}$ -basierte Atemtests in der Leberfunktionsdiagnostik. Z Gastroenterol 42:269–275  
Stein J, Wehrmann T (Hrsg) (2006) Funktionsdiagnostik in der Gastroenterologie, Medizinische Standards, 2. Aufl. Springer Medizin Verlag, Heidelberg

## Atenolol

- **$\beta$ -Rezeptorenblocker**

## aTf in CSF

- **Liquor-Asialotransferrin**

## Äthanol

- **Ethanol**

## Ätherelution

- ▶ Elution erythrozytärer Antikörper

## Ätiocholanolon

- ▶ 17-Ketosteroide

## Atmospheric Pressure Chemical Ionization

- ▶ Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie)

## 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]).

## Atmospheric Pressure Laser Ionization

- ▶ Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie)

## Atmospheric Pressure Photoionization

- ▶ Ionisationsmethoden (Massenspektrometrie)

## Atmungskette

A. C. Sewell

**Englischer Begriff** respiratory chain

**Definition** Enzymsystem zur Bildung von ATP.

**Beschreibung** Die Atmungskette besteht aus einer Reihe hintereinander geschalteter Redoxreaktionen, die an der inneren Mitochondrienmembran stattfinden und in der Lage sind, Elektronen aufzunehmen bzw. abzugeben. 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

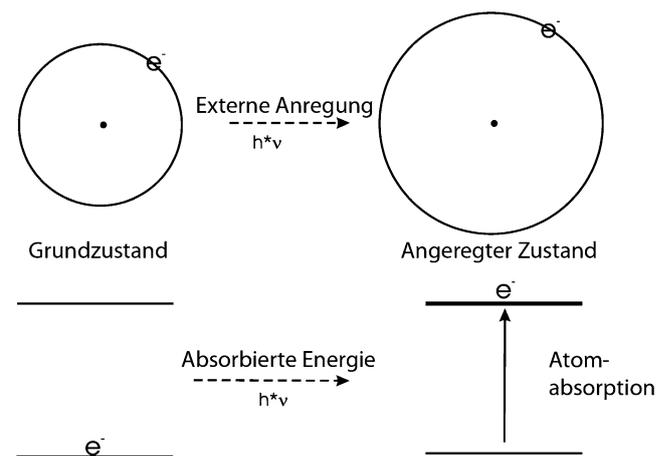
J. Knecht

**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.

Schematische Darstellung des Reaktionsablaufs:



**Beschreibung** Bei der Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) unterscheidet man zwischen der Flammenanregung (F-AAS = „flame atomic absorption spectrometry“; s. ▶ [Flammenatomabsorptionsspektrometrie/-spektroskopie](#)), 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 Kaldampfmethodetechnik (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:

1. Desolvatation des Aerosols (das Wasser der Lösung wird verdampft, zurück bleiben feste Teilchen)
2. Verdampfung der festen Teilchen zu Molekülen
3. Dissoziation der Moleküle in Atome
4. Teilweise Ionisation der Atome (unerwünscht, da nur die Konzentration der Atome in der Flamme gemessen werden kann)
5. 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.

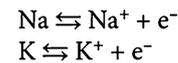
Bei der Hydrid- und Kaldampfmethodetechnik, die nur bei einigen Elementen (bei As, Bi, Sb, Se, Sn und Hg) angewendet werden kann, wird in einem ersten Schritt entweder der Metaldampf direkt (bei Quecksilber) oder zunächst ein thermisch instabiles Hydrid (bei As, Bi, Sb, Se und Sn) gebildet. Dieses wird dann durch Erwärmen in die Elementatome zerlegt, 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 zugibt. 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 Natriummenge), 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 Standardadditionsverfahren durchgeführt werden.

Das von der elementspezifischen Hohlkathodenlampe oder elektrodenlosen 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 sog. ► **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

- Sanz-Medel A, Pereiro R (2014) Atomic absorption spectrometry: an introduction, 2. Aufl. Momentum Press LLC, New York  
 Welz B, Sperling M (1997) Atomabsorptionsspektrometrie, 4. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim

## Atomabsorptionsspektroskopie

### ► Atomabsorptionsspektrometrie

## Atomemissionsspektrometrie

J. Knecht

**Synonym(e)** AES; Atomemissionsspektroskopie; ICP-AES; Optische Emissionsspektroskopie

**Englischer Begriff** atomic emission spectrometry; optical emission spectrometry

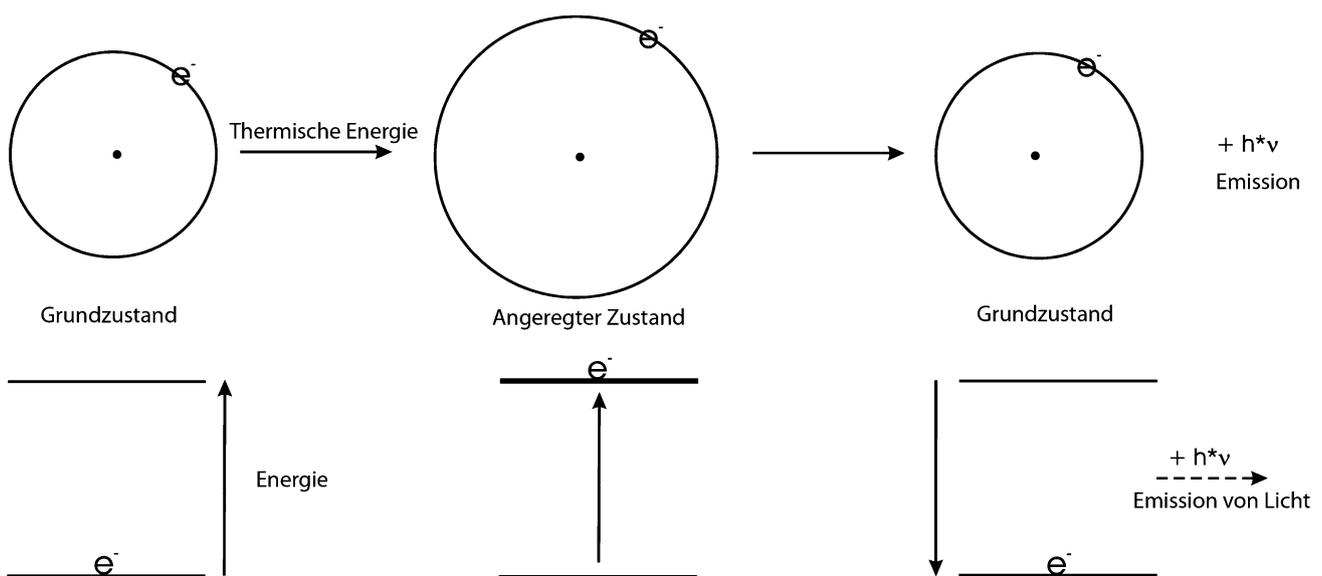
**Definition** Eine Methode der Spektrometrie (► [Spektrometrie/Spektroskopie](#)), bei der Atome thermisch zur Emission von elektromagnetischer Strahlung angeregt werden. Diese Strahlung ist elementspezifisch (Abb. 1).

**Beschreibung** 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 frei werdende Energie in Form von Lichtquanten aus. Die Menge und Intensität des ausgesandten Lichtes wird gemessen.

Ein Atomemissionsspektrometer (► [Spektrometrie/Spektroskopie](#)) besteht aus folgenden Komponenten:

- Atomquelle (Flamme bei der FES und Plasma bei der AES)
- 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



**Atomemissionsspektrometrie, Abb. 1** Schematische Darstellung des Reaktionsablaufs

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 Argonplasma verwendet (ICP-AES = inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry; s. ► [Inductively coupled plasma](#)).

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
- Moore GL (2012) Introduction to inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. Elsevier Science
- Nölte J (2002) ICP Emissionsspektrometrie für Praktiker: Grundlagen, Methodenentwicklung, Anwendungsbeispiele Taschenbuch. Wiley-VCH, Weinheim, Amsterdam

---

## 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.

**Beschreibung** In der Atomfluoreszenzspektrometrie (AFS = „atomic fluorescence spectrometry“) wird die anregende

Quelle rechtwinklig zur Flamme und zur optischen Achse des Spektrometers (s. ► [Spektrometrie/Spektroskopie](#)) angeordnet. Ein Teil der von der Lichtquelle ausgehenden Strahlung wird durch die freien Atome des Analyten (s. ► [Analyt](#)) 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 (ca. 6000 °C), wie es in der Atomemissionsspektrometrie verwendet wird. Als Primärstrahlungsquelle verwendet man entweder eine gepulste ► [Hohlkathodenlampe](#), analog den in der ► [Atomabsorptionsspektrometrie](#) üblichen, oder neuerdings schmalbandige ► [Laser](#).

## Literatur

- Broekaert JAC (2002) Analytical spectrometry with flames and plasmas. Wiley-VCH, Weinheim
- Kirkbright GF, Sargent M (2006) Handbook of atomic absorption and fluorescence spectroscopy. Viridian Publishing, Dorking (Surrey), UK

---

## Atomfluoreszenzspektroskopie

- [Atomfluoreszenzspektrometrie](#)

---

## Atomfluoreszenzspektroskopie/-spektrometrie (AFS)

- [Fluoreszenzspektrometrie/-spektroskopie](#)

---

## Atomgewicht

- ▶ Masse, molare

---

## Atomisierung

- ▶ Atomabsorptionsspektrometrie

---

## Atommasse (relative)

- ▶ Masse, molare

---

## Atomsvingungen

- ▶ Infrarot-Spektrometrie

---

## Atompektrometrie

J. Knecht

**Synonym(e)** [Atompektroskopie](#)

**Englischer Begriff** atomic spectrometry; atomic spectroscopy

**Definition** Die Atompektrometrie, genauer die analytische Atompektrometrie, 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 Atompektrometrie 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 3 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 3 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 elektrothermische Anregung (ET-AAS = „electrothermal AAS“) sowie für einige Elemente die Hydridmethodentechnik (HG-AAS = „hydride generation-atomic absorption spectrometry“) und für das Quecksilber die Kaltdampftechnik (CV-AAS = „cold vapour-atomic absorption spectrometry“).

Bei den Atomemissionsmethoden geschieht die Anregung entweder mit einer elektrischen Entladung, einem Plasma oder mit einer Flamme. 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 Atompektrometrie wird zur Bestimmung der Elementkonzentration in Feststoffen, aber vor allem in Lösungen angewendet. So ist es nach geeigneter Kalibrierung möglich, viele Metalle, aber auch einige Nichtmetalle, direkt im ▶ [Serum](#) und Blut zu bestimmen. Oft ist aber ein Aufschluss notwendig, wenn höhere Präzision und/oder Richtigkeit der Ergebnisse notwendig sind. Auch die Bestimmung in Gewebe, Knochen etc. ist möglich, allerdings erst nach einem geeigneten Aufschluss.

**Untersuchungsmaterial** Mit der analytischen Atompektrometrie kann man die meisten Metalle in biologischem Gewebe, Blut, Serum, Urin, Wasser, Arzneimitteln etc. bestimmen. Je nach Konzentration der zu bestimmenden Elemente werden verschiedene atompektrometrische 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 atompektrometrischen Methoden werden unterschiedliche Messgeräte verwendet.

Atomabsorptionsspektrometrische Messungen führt man mit einem Flammen- oder Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometer durch. ► **Atomemissionsspektrometrie** wird meist mit einem ICP-OES, teilweise mit einem Flammenphotometer (► **Photometer**) durchgeführt. Für die Elementbestimmungen mithilfe der ICP-MS muss als Atomisierungsquelle ein ICP ► **Inductively coupled plasma** und als Massendetektor ein Massenspektrometer ► **Massenspektrometrie** 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 Kontinuumstrahler wie eine ► **Deuteriumlampe** oder bei der Graphitrohr-AAS durch ► **Zeeman-Kompensation**.

Bei der Atomemissionsspektrometrie hängt die Spezifität u. a. von dem Auflösungsvermögen vom ► **Monochromator** 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 element-spezifische Anregungsquellen oder schmalbandige ► **Laser** einsetzt, ist die Spezifität etwa so wie bei der Atomabsorptionsspektrometrie.

**Sensitivität** Die Empfindlichkeit der Flammenphotometrie 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 etc. 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 Bedienerpersonal. 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, sodass 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; s. ► **Hohlkathodenlampe**). 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 Plasma-Massenspektrometrie (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

- Broekaert JAC (2005) Analytical atomic spectrometry with flames and plasmas, 2. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim  
 Welz B, Sperling M (1997) Atomabsorptionsspektrometrie, 4. Aufl. 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.

**Beschreibung** Vergleich der atomspektrometrischen Methoden (AAS mit ICP-AES und ICP-MS).

Alle 3 Methoden werden fast ausschließlich in der Analyse von Lösungen eingesetzt. Für den Bereich der Klinischen Analytik eignen sich alle 3, wobei die Methoden nicht in Konkurrenz zueinander stehen, sondern jede je nach Analyseproblem ihre spezifischen Vorteile hat.

Bei der ► [Atomabsorptionsspektrometrie](#) (AAS) 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 etc.) 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 ICP-MS (► [Plasma-Massenspektrometrie](#)) 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 ICP-MS 10–1000 niedriger als bei der Flammen-AAS.

Die Nachweisgrenzen (s. ► [Nachweisgrenze](#)) der elektrothermischen AAS mit einem Graphitrohr sind etwa 100mal niedriger als bei der Flammenatomabsorptionsspektrometrie (s. ► [Flammenatomabsorptionsspektrometrie/-spektroskopie](#)). 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 Gewebeproben. 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 ICP-MS 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- bis 5-mal so schnell wie die Flammen-AAS, wenn bis zu 6 Elemente bestimmt werden sollen, die sequenzielle ICP-AES und die ICP-MS sind 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 elementspezifische Hohlkathodenlampe „eingebrennt“ werden muss. Die Graphitrohr-AAS ist sehr viel langsamer als die 3 oben genannten Methoden, weil der einzelne Messzyklus pro Element etwa 3–5 Minuten dauert.

Die Atomabsorptionsspektrometrie ist eine typische Ein-elementmethode. 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 allerdings auch Hohlkathodenlampen mit 2 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 2 bis maximal 3 Zehnerpotenzen, während er bei der Atomemissionsspektrometrie, der ICP-MS 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 (ca. 6000 °C) bei den ICP-Methoden (ICP-AES und ICP-MS) 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 Routinemessbetrieb 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 ICP-MS-Spektrometer (s. ► [Spektrometrie/Spektroskopie](#)).

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 Argonplasmas beim ICP-AES- oder ICP-MS-Spektrometer. 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 ICP-MS. Dies ist besonders dann zu beachten, wenn die entsprechenden Messgeräte nicht von Spezialisten bedient werden.

## Literatur

- Kellner R et al (Hrsg) (2004) Analytical chemistry, 2. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim  
 Van Loon JA (2012) Analytical atomic absorption spectroscopy: selected methods. Elsevier Science, Burlington

## Atomspektroskopie

- [Atomspektrometrie](#)

## ATP1A3-Autoantikörper

- [Autoantikörper gegen ATP1A3 \(ATPase Alpha-3-Untereinheit\)](#)

## ATP-binding-cassette Transporter

- [ABC-Transporter](#)

## A-Transferase

- [Glykosyltransferasen A und B](#)

## Atraumatische Kanüle

- [Sprotte-Nadel](#)

## Atraumatische Nadel

- [Quincke-Schliff](#)

## AU

- [Australia-Antigen](#)
- [Lutheran-\(LU-\)Blutgruppensystem](#)

## Au-Ag

- [Australia-Antigen](#)

## Au-Antigen

- [Australia-Antigen](#)

## Auberger

- [Lutheran-\(LU-\)Blutgruppensystem](#)

## Auberger-Blutgruppensystem

- [Lutheran-\(LU-\)Blutgruppensystem](#)

---

## AUC

R.-D. Hilgers, N. Heussen und 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.

**Beschreibung** 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 diagnostischen 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.

**Querverweise** ► [Fläche unter der Kurve](#)

## Literatur

Altman DG, Bland JM (1994) Statistical notes: diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ* 309:188

---

## Audit

U. Zimmermann und A. Steinhorst

**Synonym(e)** [Qualitätsaudit](#); [Qualitätssicherungsaudit](#)

**Englischer Begriff** audit

**Definition** Systematischer, unabhängiger und dokumentierter Prozess zum Erlangen von objektiven Nachweisen und zu deren objektiver Auswertung, um zu ermitteln, inwieweit Auditkriterien erfüllt sind.

**Beschreibung** 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 (2015) Qualitätsmanagementsysteme – Grundlagen und Begriffe. Beuth, Berlin

---

## Audit-Trail

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Aktivitätsprotokoll](#)

**Definition** Softwarebasiertes Verfahren in ► [Labor-EDV-Systemen](#), bei dem Benutzer und ihre Aktivitäten über einen definierten Zeitraum überwacht und protokolliert werden. Dient der Überwachung der Aktivitäten von Benutzern mit Administrationsrechten (► [Benutzerzugriffsrechte](#)).

**Beschreibung** 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 (s. ► [Audit](#)) entsprechende Anforderungen an ein solides System zur Erfassung derartiger Infrastruktur- anpassungen.

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

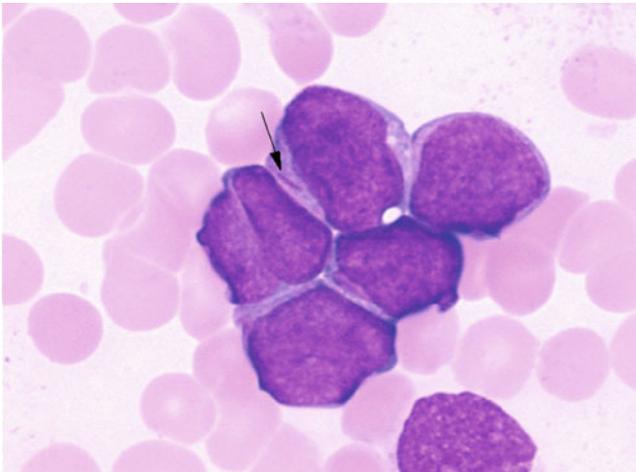
H. Baum

**Englischer Begriff** Auer bodies; Auer rods

**Definition** Azurophile, leukämiespezifische Kondensate primärer Granula in leukämischen Zellen der myeloischen Reihe.

**Beschreibung** Auer-Stäbchen, benannt nach ihrem Erstbeschreiber, dem amerikanischen Physiologen John Auer (1875–1948), sind Abkömmlinge der Primärgranula der neutrophilen Promyelozyten (► [Promyelozyt](#)). 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.

Die Abbildung zeigt ein Auer-Stäbchen (*Pfeil*) bei einer akuten myeloischen Leukämie (peripheres Blut; 1000×, May-Giemsa-Grünwald-Färbung):



### 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

## Auf Immunassay-Kügelchen basierender Western Blot

► [DigiWest Blotting](#)

## Auflösung

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** resolution

**Definition** Kleinste Änderung einer ► [Messgröße](#), die in der entsprechenden Anzeige eine merkliche Änderung verursacht (Brinkmann 2012). Für Anmerkungen s. Literatur.

### Literatur

Brinkmann B (2012) Internationales Wörterbuch der Metrologie (VIM). Deutsch-englische Fassung. ISO/IEC-Leitfaden 99:2007, 4. Aufl. Beuth-Verlag, Berlin

## Auflösung (Massenspektrometrie)

► [Orbitrap](#)

## Auflösung eines visuell anzeigenden Messgeräts

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** resolution of a displaying device

**Definition** Kleinste Differenz zwischen Anzeigen, die sinnvoll unterschieden werden können (BIPM et al. 2010); s. ► [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

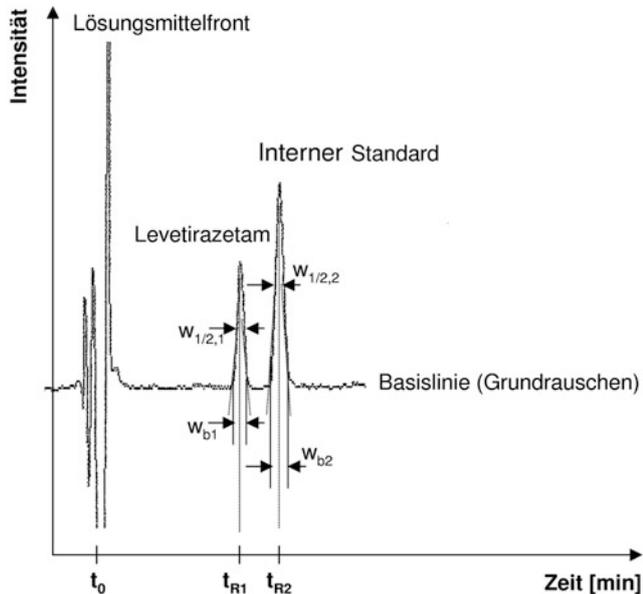
## Auflösungsvermögen

T. Arndt

**Synonym(e)** [Peak-Auflösung](#); [Signalauflösung](#); [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. Die folgende Abb. zeigt Kenngrößen der chromatographischen Auflösung am Beispiel der Levetiracetam-Bestimmung mit Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie:



**Beschreibung** 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

Ettre LS (1993) Nomenclature for chromatography. Pure Appl Chem 65:819–872

## Aufnahmenummer

► [Patientendaten](#)

## Auftrag

► [Laborauftrag](#)

## Auftragsbeleg

► [Anforderungsbeleg](#)

## Auftragsnummer

► [Laborauftrag](#)

## Auftragspriorität

O. Colhoun

**Englischer Begriff** order priority

**Definition** Hinterlegung der Dringlichkeit von Laboraufträgen in der [Labor-EDV](#).

**Beschreibung** Die Kennzeichnung dient etwa zur bevorzugten, schnellen Bearbeitung von Notfallproben (s. [Probe](#)) an den Arbeitsplätzen und Analysengeräten ([Analysegeräte-Anschluss](#)). Die Hinterlegung der Auftragspriorität wird beim Erfassen des Auftrags anhand des Notfallmarkierungsbelegs 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 ► [Labor-EDV](#) oder elektronischem Anforderungssystem.

**Beschreibung** Mögliche Kennzeichnungen sind: ► [Laborauftrag](#) angefordert, übermittelt, Eingang bestätigt, verteilt, Analytik im Gange, in technischer Validation, in medizinischer Validation, teilweise fertig, abgeschlossen, gedruckt/elektronisch übermittelt. Dient der Information des Einsenders bei Verfügbarkeit von Online-Order Entry/Laborauskunft, der Übersicht für den Verantwortlichen im klinischen Labor (etwa Überwachung der zeitlichen Vorgaben für Notfalleinrichtungen), der Steuerung des ► [Befund-Drucks](#) (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).

## Augenmuskel-Autoantikörper

► [Autoantikörper gegen Augenmuskelproteine](#)

## A-Untergruppen

► [A-Antigen](#)

## Ausatemluft-Test auf Drogen

► [Atemanalyse auf Drogen](#)

## 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.

**Beschreibung** 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, HClO<sub>4</sub>). 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 Nickeldiacetylglyoxym 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.

**Beschreibung** 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 ▶ [Analysegerät](#), Ausfall von ▶ [Anforderungsbeleg](#)-Lesern und elektronischer Auftragsübermittlung).

---

## Ausfallswinkel

▶ [Reflexion](#)

---

## Ausgabegestaltung

▶ [Formatierung](#)

---

## Auskunft

▶ [Befundauskunft](#)

---

## Auslagerung von Laboruntersuchungen

▶ [Outsourcing](#)

---

## Ausprägungshäufigkeit

▶ [Penetranz](#)

---

## Ausreißer, statistischer

R.-D. Hilgers, N. Heussen und 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.

**Beschreibung** Sog. 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 (s. ▶ [Irrtumswahrscheinlichkeit  \$\alpha\$](#) , ▶ [Irrtumswahrscheinlichkeit  \$\beta\$](#) ) als Grundlage für die Einstufung eines Wertes als Ausreißer ist anzugeben (ISO Statistics 1993). Ein geeignetes grafisches Verfahren zur Identifizierung möglicher Ausreißer ist der ▶ [Box-Whisker-Plot](#) (Weiß 1999).

## Literatur

ISO Statistics (1993) Vocabulary and symbols. Part 1. Probability and general statistical terms. ISO 3534-1, Geneva  
Weiß C (1999) Basiswissen Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York

---

## Aussalzeffekt

▶ [Aussalzen](#)

---

## Aussalzen

T. Arndt

**Synonym(e)** [Aussalzeffekt](#)

**Englischer Begriff** salting out

**Definition** Durch Zugabe von kristallinen oder gelösten Salzen bedingte Ausscheidung einer Substanz aus einer Lösung oder Dispersion.

**Beschreibung** 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 ► **Aussalzen** bei dem ► **Cohn-Fraktionierungsschema** der Plasmaproteine genutzt.

Einige globuläre Proteine sind in reinem Wasser schlechter löslich als in verdünnten Neutralsalzlösungen. Diese Erscheinung wird als Einsalzeffekt bezeichnet. Er beruht auf der Kompensation jener Ladungen, die für die Aggregation von Proteinmolekülen verantwortlich sind.

## Literatur

Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1989) Römpf 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; Größenausschluss-Chromatographie; Molekülgrößenausschluss-Chromatographie

**Englischer Begriff** exclusion chromatography; size exclusion chromatography

**Definition** Sonderform der ► **Chromatographie**.

**Beschreibung** 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“; ► **Hochleistungs-Größenausschlusschromatographie mit MALLS-Detektor**) bezeichnet eine besonders trennleistungsstarke Ausschlusschromatographie, wird aber oft synonym für Ausschlusschromatographie im Allgemeinen benutzt.

## Literatur

Ettre 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

C. Vidal und W.-R. Külpmann

**Englischer Begriff** exclusion diagnosis

**Definition** Diagnostik, bei der die An- bzw. Abwesenheit eines bestimmten Zustandes oder eines Analyten (s. ► **Analyt**) überprüft wird.

## Literatur

DIN 58985 (2003) Entscheidungsgrenzen. Beuth-Verlag, Berlin

## Ausschütteln

► **Flüssig-Flüssig-Extraktion**

## Australia-Antigen

A. Ehling, B. Gierten und T. Arndt

**Synonym(e)** Au; Au-Antigen; Au-Ag; Hepatitis B-Virus-Surface-Antigen; HBs-Ag; HBs-Antigen

**Englischer Begriff** Australia antigen

**Definition** Historische Bezeichnung für Hepatitis B-Surface-Antigen (HBs-Ag).

**Beschreibung** Bei der Untersuchung von Serumproteinen mittels Agargel-Immendiffusion (Ouchterlony-Technik, ► **Immendiffusion, zweidimensionale**) entdeckte Baruch S. Blumberg im Serum eines australischen Ureinwohners ein Antigen mit abnormalem Färbeverhalten, das als Australia-Antigen bezeichnet wurde. Später wurde die Identität dieses Antigens als Hepatitis B-Oberflächenantigen (Hepatitis B-Surface-Antigen, HBs-Ag) aufgeklärt, das im Überschuss produziert wird und das Hauptantigen der Hepatitis B-Virushülle darstellt. Es ist heute für die Diagnose und Verlaufskontrolle von Infektionen mit dem ► **Hepatitis B-Virus (HBV)** von großer Bedeutung.

Baruch S. Blumberg und D. Carleton Gajdusek erhielten im Jahr 1976 gemeinsam den Nobelpreis für Physiologie und Medizin „for their discoveries concerning new mechanisms for the origin and dissemination of infectious diseases“ (The Nobel Foundation 1976).

### Literatur

- Alter HJ, Blumberg BS (1966) Further studies on a „new“ human iso-precipitin system (Australia Antigen). *Blood* 27:297–309
- Block TM, Alter HJ, London WT, Bray M (2016) A historical perspective on the discovery and elucidation of the hepatitis B virus. *Antivir Res* 131:109–123
- The Nobel Foundation (1976) The nobel prize in physiology or medicine 1976. [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1976](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1976). Zugegriffen am 05.04.2018

## Auswaschen (Chromatographie)

► **Elution**

## Autoadsorption

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Englischer Begriff** autologous adsorption

**Definition** Die Autoadsorption ist die Elimination eines erythrozytären Autoantikörpers von seinem korrespondierenden Antigen.

**Beschreibung** Diese Technik wird in der immunhämatischen Diagnostik beim Vorliegen von freien Autoantikörpern angewandt, um eine serologische Verträglichkeitsprobe (► **Kreuzreaktivität**) durchführen zu können.

► **Autoantikörper**, die sich gegen überall vorkommende körpereigene erythrozytäre Antigene richten, werden zunächst vollständig an diese Antigene angelagert. Wenn die Bindungskapazität der ► **Erythrozyten** erschöpft ist, liegen die Autoantikörper zusätzlich als freie Autoantikörper im Serum/Plasma vor.

Neben den Autoantikörpern gegen ubiquitäre Antigene sind gelegentlich auch Autoantikörper gegen häufige Antigene nachweisbar (z. B. Auto-Anti-e). Für den Nachweis solcher Autoantikörper gilt das gleiche analytische Vorgehen wie bei Alloantikörpern. Im Unterschied zu einem ► **Alloantikörper** ist hier jedoch in der Regel das korrespondierende Antigen nachweisbar. (Bei Auto-Anti-e ist das e-Antigen positiv.)

Der Überschuss an freien Autoantikörpern stellt in der immunhämatischen Diagnostik ein großes Problem dar. Mit nativem Probenmaterial ist eine serologische Verträglichkeitsprobe (Kreuzprobe) erschwert. Die vorhandenen freien Autoantikörper können mit den Fremderythrozyten in der Kreuzprobe reagieren und ein falsch positives Ergebnis vortäuschen. Um einen zusätzlich vorhandenen irregulären erythrozytären Antikörper (Alloantikörper) zu erkennen, der von den freien Autoantikörpern maskiert werden kann, ist eine Autoadsorption erforderlich.

Die Technik einer Autoadsorption ist von der optimalen Reaktionstemperatur der Autoantikörper abhängig. Man unterscheidet:

1. Wärmeautoantikörper (Temperaturoptimum 37 °C; s. ► **Wärmeantikörper**), in der Regel der Immunglobulinklasse IgG (► **Immunglobulin G**)
2. ► **Kälteautoantikörper** der Immunglobulinklasse IgM (► **Immunglobulin M**; Temperaturoptimum 4 °C)

### Zu 1. Wärmeautoantikörper

Im ersten Schritt wird der Autoantikörper, der die Probandenerythrozyten besetzt, abgesprengt (► [Elution erythrozytärer Antikörper](#)). Eine Destruktion der Erythrozyten darf bei diesem Elutionsschritt nicht eintreten. 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.

### Zu 2. Kälteautoantikörper

Die Kälteautoadsorption stellt eine Sonderform der Autoadsorption dar, die eingesetzt wird, um kältereaktive Autoantikörper aus dem Serum/Plasma zu entfernen. Im ersten Schritt wird der kältereaktive Autoantikörper, der die eigenen Erythrozyten besetzt, abgesprengt (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 ca. 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. dann, wenn der Proband zuvor Fremderythrozyten erhalten hat (mögliche Adsorption von Alloantikörpern) oder die Grunderkrankung zu einer erhöhten Fragilität der Eigenerthrozyten führt (der Elutionsschritt destruiert die Erythrozyten). Auch bei einer Anämie des Probanden kann die Autoadsorption durch den geringeren Erythrozytenanteil im Blut methodische Probleme bereiten. Eine Alternative zur Autoadsorption ist die allogene ► [Adsorption erythrozytärer Antikörper](#).

## Literatur

- American Association of Blood Banks (2014) Technical manual, 18. Aufl.  
 Salama A (2010) In: Kiefel V (Hrsg) Transfusionsmedizin: Grundlagen – Therapie – Methodik, 4. Aufl. Springer, Heidelberg/Berlin/New York, S 79–88

---

## Autoagglutination

H. Baum

**Englischer Begriff** autoagglutination

**Definition** Agglutination der patienteneigenen Erythrozyten bei der ► [Blutgruppenbestimmung](#) ohne Zugabe eines spezifischen Antiserums.

**Beschreibung** Die Autoagglutination entsteht durch das Vorhandensein von präformierten, agglutinierenden Autoantikörpern (► [Autoantikörper](#)) des Patienten, die – meist bei Kälte – Erythrozyten zur Agglutination bringen (Kältehämagglutinine; ► [Kälteantikörper](#)).

---

## Autoantigene

W. Stöcker

**Englischer Begriff** autoantigen; self-antigen

**Definition** Körpereigene Antigene, die aufgrund 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“ Autoimmunerkrankungen 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 Doppelstrang-DNA](#), ▶ [Autoantikörper gegen Sm](#), ▶ [Autoantikörper gegen Zentromere](#)) oder Autoantikörper gegen Bestandteile des Zytoplasma (z. B. ▶ [Autoantikörper gegen Mitochondrien](#), ▶ [Autoantikörper gegen F-Actin](#), ▶ [Autoantikörper gegen 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 erythematodes. 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 Cholangitis und Autoantikörper 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 Autoimmunerkrankungen vorkommen können, ist die Autoimmun-Polyendokrinopathie, bei der Autoantikörper gegen verschiedene endokrine Organe, aber auch gegen quer gestreifte Muskulatur und Belegzellen des Magens einzeln oder mit anderen Antikörpern zusammen mit endokrinologischen Erkrankungen, Myasthenia gravis und perniziöser 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 Autoimmunerkrankungen 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 – 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 an einen Rezeptor und können diesen entweder aktivieren (z. B. TSH-Rezeptor bei Morbus Basedow) oder blockieren (z. B. Acetylcholinrezeptor bei Myasthenia gravis).

**Zerstörung von Zellen/Gewebe:** Autoantikörper binden an Zellen oder Gewebebestandteile und bewirken deren Zerstörung durch Komplementaktivierung oder Antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität („antibody dependent cellular cytotoxicity“, ADCC), wie z. B. Autoantikörper gegen Erythrozyten bei autoimmuner hämolytischer Anämie.

**Neutralisierung löslicher Substanzen:** Autoantikörper binden an lösliche Substanzen und inhibieren deren Wirkung, z. B. von „intrinsic factor“, wodurch die Resorption von ▶ [Vitamin 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 ausge dehnte Gewebeerstörung zur Folge haben. Ein Beispiel für solch eine Reaktion ist die beim systemischen Lupus erythematodes beobachtete Gewebeschädigung durch abgelagerte Immunkomplexe aus Autoantikörpern und Doppelstrang-DNA oder die bei Pemphigus vulgaris bzw. bullösem Pemphigoid auftretende Blasenbildung als Konsequenz der ▶ [Autoantikörper gegen Desmosomen](#) bzw. ▶ [Autoantikörper gegen 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 syste-

mischem 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 ▶ **Autoantikörper gegen 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 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 Granulomatose mit Polyangiitis (früher: Wegener-Granulomatose).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 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 mithilfe folgender serologischer Nachweisverfahren untersucht werden:

- Indirekter Immunfluoreszenztest (▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**)
- Enzymimmunoassay, z. B. ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Chemilumineszenz-Immunoassays, ▶ **Immunblot** (Linienblot, Punktblot, ▶ **Western blot**)
- ▶ **Immunradiometrischer Assay**
- Flüssigphasentests (▶ **Immunnephelometrie**, ▶ **Immun-turbidimetrie**, ▶ **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 – Pathophysiologie** Die bullösen Autoimmundermatosen werden in 3 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. Pemphigus-Erkrankungen – 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 Mukosa genügend (von der Autoimmunreaktion nicht betroffenes) Dsg3 besitzt. Der Spalt bildet sich im Stratum granulosum, es entstehen dünne, schlaflige 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 aus-

reichend Halt. Entwickelt der Patient aber zusätzlich auch Autoantikörper gegen Dsg1, dann wird neben der Mukosa 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 BP180 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 3000–10.000 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, Epitop NC1).

## 3. Dermatitis herpetiformis Duhring (DHD) – Blasenbildung dermal

Wegweisend sind hier ► [Antikörper gegen Gliadin](#) (genauer: Zöliakie-assoziierte Antikörper gegen deamidierte Gliadin-Fragmente) 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, Envoplakin, Periplakin, Plektin, und den Protease-Inhibitor Alpha-2-macroglobulin-like-1 (p170).

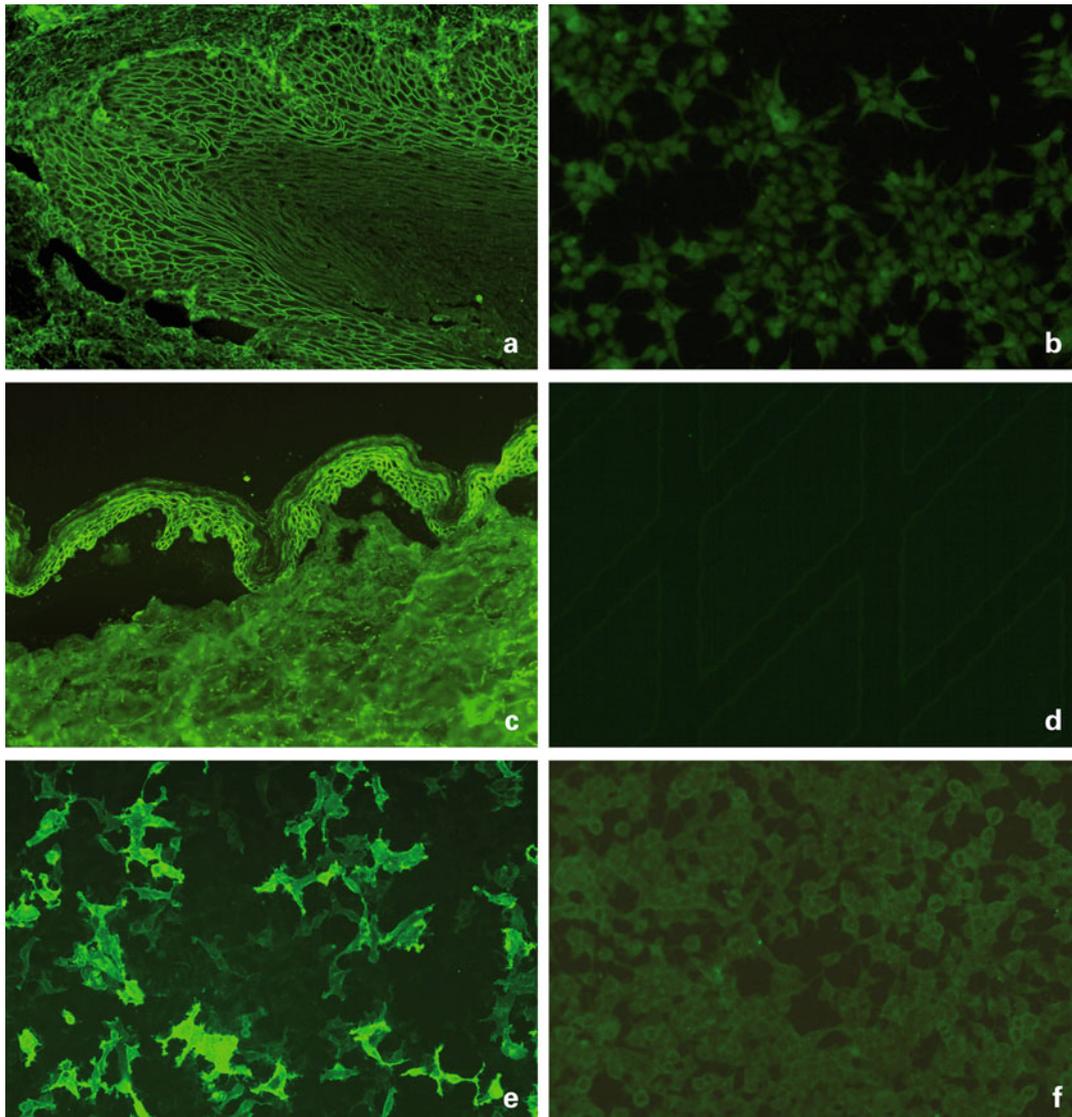
### Untersuchungsmaterial Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg beständig.

**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 Immunfluoreszenz 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



**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

minimiert, des Weiteren können die verschiedenen Autoantikörper unmittelbar identifiziert werden.

Man setzt parallel drei Verdünnungen an, 1:10, 1:100 und 1:1000, 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.

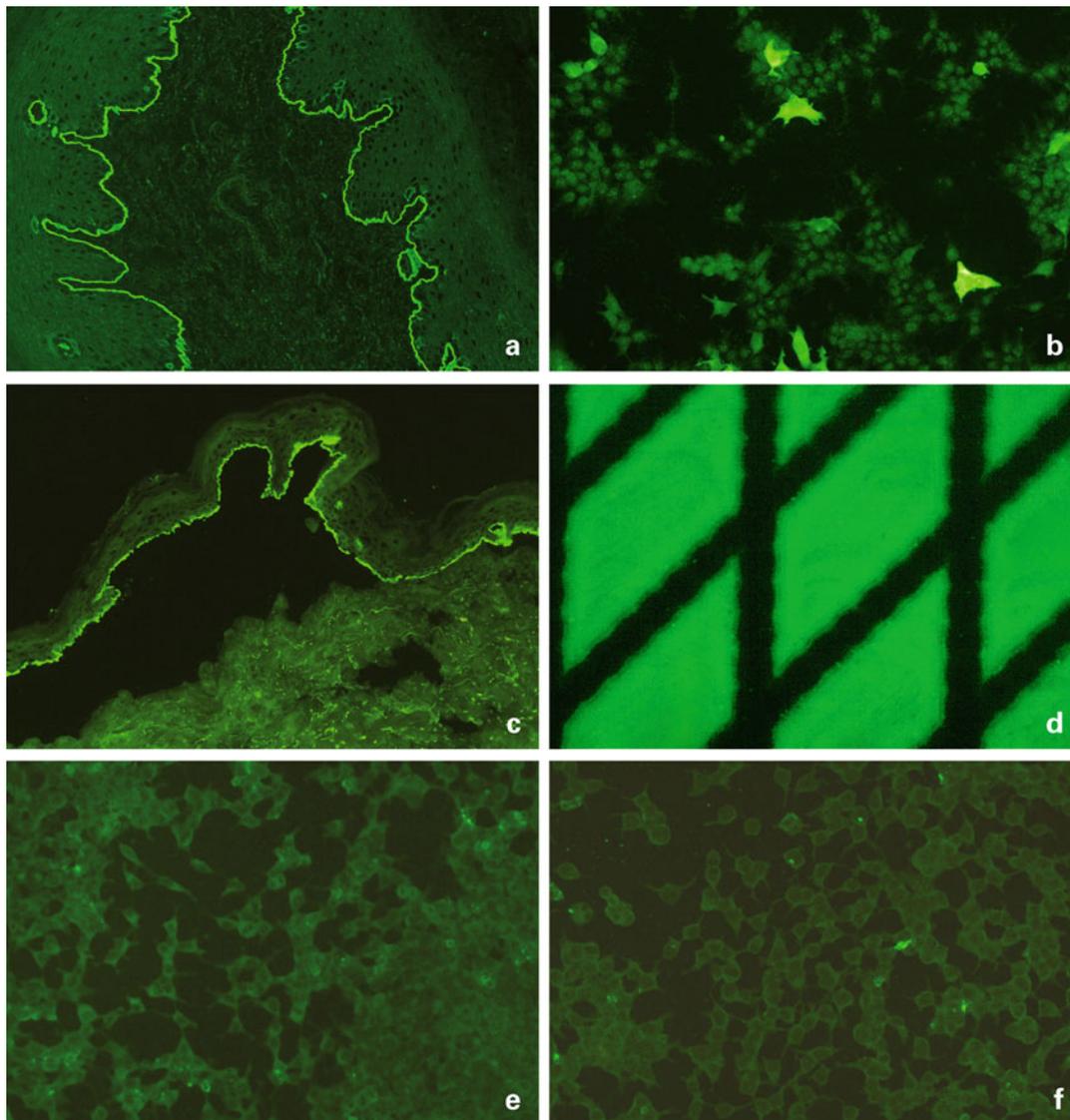
Normalerweise werden Autoantikörper gegen Desmosomen und gegen epidermale Basalmembran parallel untersucht, mit den gleichen Substraten (es kommt häufig vor, dass mit der Analyse nur einer der beiden Parameter beauftragt wird, aber das Ergebnis für den anderen, nicht angeforderten Parameter positiv ausfällt).

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.



**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

## Literatur

- Beek N van, Dohse A, Riechert F, Krull V, Recke A, Zillikens D, Schmidt E (2014) Serum autoantibodies against the dermal-epidermal junction in patients with chronic pruritic disorders, elderly individuals and blood donors prospectively recruited. *Br J Dermatol* 170(4):943-947.
- Dainichi T, Kurono S, Ohyama 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
- 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
- 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
- Komorowski L, Müller R, Vorobyev A, Probst C, Recke A, Jonkman MF, Hashimoto T, Kim SC, Groves R, Ludwig RJ, Zillikens D, Stöcker W, Schmidt E (2013) Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 68(3):e89-e95
- Preis K, Kárpáti S (2007) Paraneoplastic pemphigus. *Orv Hetil* 148(21):979-983
- 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
- Schepens I, Jaunin F, Begre N, Läderach U, Marcus K, Hashimoto T, Favre B, Borradori L (2010) The protease inhibitors alpha-2-

macroglobuline-like-1 is the p170 antigen recognized by paraneoplastic pemphigus autoantibodies in human. *PLoS One* 5(8):e12250  
Schmidt E, Zillikens D (2013) Pemphigoid diseases. *Lancet* 381(9863):320–332

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 bei PBC

► [PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper](#)

## Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren

W. Stöcker und C. Krüger

**Synonym(e)** [Acetylcholinrezeptor-Antikörper](#); [Anti-AChR-Antikörper](#); [ACHRAB](#)

**Englischer Begriff** acetylcholine receptor antibodies; anti-AChR 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  $\gamma$ - bzw.  $\epsilon$ -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 – Pathophysiologie** Die korrespondierenden Autoantikörper binden 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 2 Wochen, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg beständig.

**Analytik** Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper können mittels Radiorezeptorassays bestimmt werden: Nach Inkubation des Patientenserums mit <sup>125</sup>I-Bungarotoxin-markierten, gereinigten Acetylcholinrezeptoren wird durch einen Sekundärantikörper präzipitiert und die Radioaktivität im Präzipitat gemessen. ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)-Systeme mit rekombinantem Antigen stehen ebenfalls zur Verfügung, für die indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) gibt es mit spezifischem Antigen transfizierte 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

- Lindstrom JM (2000) Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve* 23:453–477  
McConville J, Vincent A (2002) Diseases of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol* 2:296–301

---

## Autoantikörper gegen Actin

- ▶ Autoantikörper gegen F-Actin
- ▶ Autoantikörper gegen glatte Muskulatur

---

## Autoantikörper gegen $\beta$ 1-Adrenorezeptor

K. J. Lackner und 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 – Pathophysiologie** Die transmembranösen  $\beta$ -Adrenorezeptoren, von denen 3 Subtypen ( $\beta$ 1,  $\beta$ 2 und  $\beta$ 3) unterschieden werden, gehören zur Familie der G-Proteingekoppelten 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 (DKM) 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.  $\beta$ 1-AR-Ak sind nicht die einzigen Autoantikörper bei DKM; neben anderen Antikörpern gegen G-Proteingekoppelte Rezeptoren wie den muskarinischen Azetylcholinrezeptor Typ 2 wurden u. a. Antikörper gegen Proteine des kontraktilen Apparates beschrieben.

**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

- Becker NP, Müller J, Göttel P et al (2017) Cardiomyopathy – an approach to the autoimmune background. Autoimmun Rev. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.01.012>
- 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

---

## Autoantikörper gegen alveoläre Basalmembran

- ▶ Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran

---

## Autoantikörper gegen Aminoacyltransfer-RNS-Synthetasen

- ▶ Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

---

## Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Synonym(e)** Aminoacyl-tRNS-Synthetase-Antikörper; Anti-Synthetase-Antikörper; Anti-tRNS-Synthetase-Antikörper; Autoantikörper gegen Aminoacyltransfer-RNS-Synthetasen

**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 (s. Tabelle). Es gibt Hinweise darauf, dass Aminoacyl-t-RNS-Synthetasen in geringer Konzentration auch in Zellkernen vorkommen.

Bezeichnung und Funktion verschiedener Aminoacyl-t-RNS-Synthetasen:

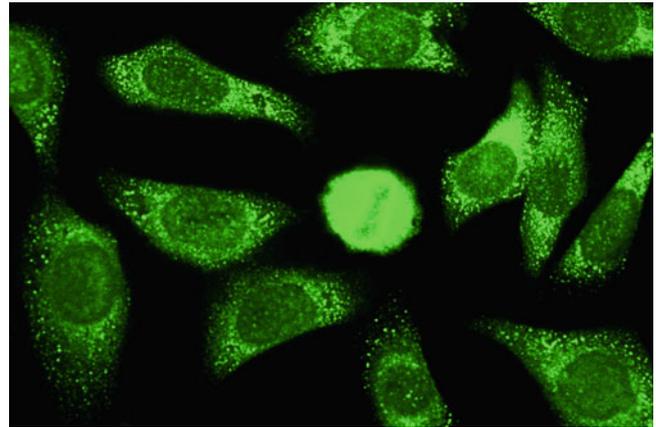
Bezeichnung	Funktion	Abkürzung	Molekularmasse (kDa)
Jo-1	Histidyl-t-RNS-Synthetase	HisRS	55
PL-7	Threonyl-t-RNS-Synthetase	ThrRS	83
PL-12	Alanyl-t-RNS-Synthetase	AlaRS	110
OJ	Isoleucyl-t-RNS-Synthetase	IleRS	145
EJ	Glycyl-t-RNS-Synthetase	GlyRS	85
KS	Asparaginyll-t-RNS-Synthetase	AsnRS	63
Zo	Phenylalanyl-tRNA-Synthetase	PheRS	66
Ha/YRS	Tyrosyl-tRNA-Synthetase	TyrRS	59

**Untersuchungsmaterial** Serum und Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Antikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetasen zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit HEp-2-Zellen eine feingranuläre bis homogene zytoplasmatische Fluoreszenz (s. Abbildung). Auch die Zellkerne weisen in vielen Fällen eine distinkte scharfe Punktierung auf: Aminoacyl-t-RNS-Synthetasen sind nicht ausschließlich im Zytoplasma lokalisiert, sondern bei einigen Spezies auch im Zellkern zu finden (Azad et al. 2001). Im IIFT beträgt die Ausgangsverdünnung für gewöhnlich 1:100, es wird vorwiegend die Immunglobulinklasse IgG untersucht.

Antikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat HEp-2-Zellen:



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 ► **Enzym-immunoassay** (► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Chemilumineszenz-Immunoassay) oder ► **Immunblot** mit aufgereinigten nativen oder rekombinant hergestellten Zielantigenen, wie Jo-1, PL-7, PL-12 etc., eingesetzt werden.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**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 (z. B. Arthritis, Raynaud-Syndrom) können hinzukommen. Autoantikörper gegen t-RNS-Synthetasen sind in ca. 90 % der Fälle gegen Jo-1 gerichtet.

## Literatur

- Azad AK, Stanford DR, Sarkar S, Hopper AK (2001) Role of nuclear pools of aminoacyl-t-RNA synthetases in tRNA nuclear export. *Mol Biol Cell* 12(5):1381–1392
- 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
- Betteridge Z, McHugh N (2016) Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 280(1):8–23

Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M (2016) Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med* 280(1):39–51

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

## Autoantikörper gegen AMPA-Rezeptoren

► [Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ AMPA](#)

## Autoantikörper gegen Amphiphysin

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Amphiphysin-Autoantikörper](#); [Anti-Amphiphysin-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** amphiphysin antibodies; anti-amphiphysin antibodies

**Definition** Erstmals bei Patienten mit Stiff-Person-Syndrom (Syn.: Stiff-Man-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 Nervengewebes normalerweise nur in geringen Mengen gebildet (Brustdrüse, endokrine Zellen, Spermatozoen).

**Funktion – Pathophysiologie** Diskutiert wird eine Beteiligung von Amphiphysin I an der Endozytose synaptischer Vesikel. Von Tumoren extraneuronal 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Indirekter Immunfluoreszenztest (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit dem Substrat Kleinhirn: Dichte zytoplasmatische Färbung des Stratum moleculare, fleckige Färbung des Stratum granulosum. Abgrenzung gegen ► [Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase](#) durch Western Blot (► [Immunblot](#)) aus Hirnhomogenat: 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](#)) eher für ein idiopathisches Stiff-Person-Syndrom sprechen.

## Literatur

De Camilli P, Thomas A, Cofield Rm Folli F, Lichte B, Piccolo G, Meinck HM, Austoni M, Fassetta G, Bottazzo G, Bates D, Cartledge N, Solimena M, Kilimann MW et al (1993) The synaptic vesicle-associated protein amphiphysin is the 128-kD autoantigen of Stiff-Man syndrome with breast cancer. *J Exp Med* 178(6): 2219–2223

Pittcock SJ, Luchinetti CF, Parisi JE, Benarroch EE, Mokri B, Stephan CL, Kim KK, Kilimann MW, Lennon VA (2005) Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 58(1):96–107

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](#); [Anti-Annexin-A5-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** Annexin A5 antibodies; anti-annexin A5 antibodies

**Funktion – 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 Thrombozytenaktivierung (▶ **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 Prothrombinaktivierung, 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 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** mit rekombinantem 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, XX W, 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. *Br J Haematol* 139:113–120

## Autoantikörper gegen Antigene des Golgi-Apparates

▶ **Autoantikörper gegen Golgi-Apparat-Antigene**

## Autoantikörper gegen Aquaporin 4

W. Stöcker

**Synonym(e)** AQP4-Autoantikörper; Anti-AQP4-Antikörper; Neuromyelitis-optica-IgG; NMO-IgG

**Englischer Begriff** aquaporin 4 autoantibodies; anti-AQP4 antibodies; neuromyelitis optica IgG

**Definition** Die von den Erstbeschreibern als Neuromyelitis-optica-(NMO)-IgG bezeichneten Antikörper rufen in der indirekten Immunfluoreszenz auf Geweben 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 – 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 3 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 Anti-Aquaporin-4-Antikörper 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 Antigentarget 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 IIFT beträgt 70–90 %, bei einer Spezifität von 100 %.

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 gleichzeitig 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Labordiagnostisch sichert die Untersuchung der Autoantikörper gegen Aquaporin 4 die Diagnose Neuromyelitis optica (optikospinale Enzephalomyelitis, Devic-Syndrom). Diese entzündliche Autoimmun-erkrankung ist eine seltene Form (ca. 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 Querschnittssyndroms 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 Anti-Aquaporin-4-Antikörper auch bei Patienten mit isolierter longitudinaler extensiver (3 oder mehr Segmente) transverser Myelitis (LETM) sowie bei Patienten mit isolierter rekurrie-

render Optikusneuritis (ON) nachweisbar sind. Aufgrund der wiederholt gezeigten starken Assoziation der Anti-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. NMO und die verwandten Syndrome werden mittlerweile unter dem Begriff Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) zusammengefasst. Der Nachweis der Autoantikörper gegen AQP4 bei entsprechender klinischer Symptomatik dient als Ausschlusskriterium für multiple Sklerose.

## Literatur

- 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
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG (2004) A serum antibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364:2106–2112
- Waters P, Reindl M, Saiz A, Schanda K, Tuller F, Kral V, Nytrova P, Sobek O, Nielsen HH, Barington T, Lillevang ST, Illes Z, Rentzsch K, Berthele A, Berkit T, Granieri L, Bertolotto A, Giometto B, Zuliani L, Hamann D, van Pelt ED, Hintz R, Höftberger R, Costa C, Comabella M, Montalban X, Tintoré M, Siva A, Altintas A, Deniz G, Woodhall M, Palace J, Paul F, Hartung HP, Aktas O, Jarius S, Wildemann B, Vedeler C, Ruiz A, Leite MI, Trillenber P, Probst M, Saschenbrecker S, Vincent A, Marignier R (2016) Multicentre comparison of a diagnostic assay: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(9):1005–1015
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM (2008) Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO-IgG autoantibody marker. *Curr Top Microbiol Immunol* 318:343–356
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett J, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG (2015) International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 85(2):177–189
- Zekeridou A, Lennon VA (2015) Aquaporin-4 autoimmunity. *Neuroinflamm* 2:e110

---

## Autoantikörper gegen ASGPR

- [Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren](#)

---

## Autoantikörper gegen Asialoglykoprotein-Rezeptoren

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Anti-ASGPR-Antikörper](#); [Asialoglykoprotein-Rezeptor-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 wesentlicher Bestandteil der komplexen Antigenpräparation LSP (leberspezifische Proteine).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 Muskulatur \(Actin\)](#), ▶ [Autoantikörper gegen LC-1](#), ▶ [Autoantikörper gegen LKM](#) und vor allem ▶ [Autoantikörper gegen SLA](#)). ▶ **Prävalenz:** aktive Autoimmunhepatitis 83–87 %, virale Hepatitis 2–57 %, primär-biliäre Cholangitis (PBC, früher: Primär biliäre Zirrhose) 14 %, alkoholische Lebererkrankungen 8 %, nicht hepatische 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 ATP1A3 (ATPase Alpha-3-Untereinheit)

W. Stöcker und J. Fraune

**Synonym(e)** [Anti-ATP1A3-Antikörper](#); [ATP1A3-Autoantikörper](#)

**Englischer Begriff** ATP1A3 autoantibodies; anti-ATP1A3 antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen die katalytisch aktive Alpha-3-Untereinheit der neuronalen und kardialen Natrium-Kalium-Ionenpumpe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (ATP1A3).

**Pathophysiologie** Unter der Hydrolyse von ATP katalysiert die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase den Transport von 3 Natriumionen aus der Zelle und 2 Kaliumionen in die Zelle entgegen des elektrochemischen Potenzialgefälles. Die ATPase ist damit an der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotenzials der Nerven- und Muskelzellen beteiligt. Darüber hinaus wird der Ionenpumpe eine mögliche Rolle in der Ausbildung des Gedächtnisses und der Kontrolle der Motorik durch das Zerebellum zugesprochen.

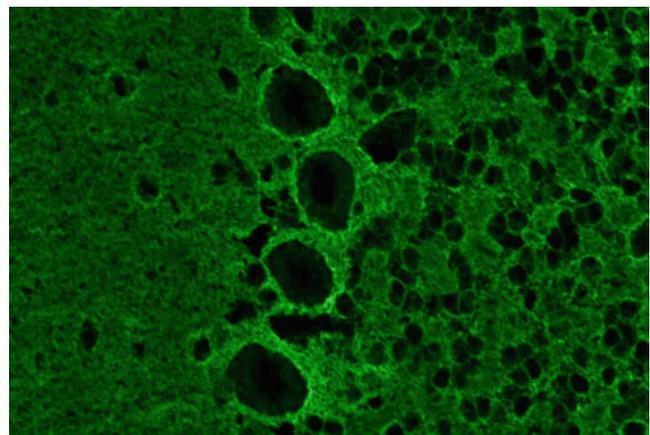
Autoimmunität gegen die Alpha-3-Untereinheit der neuronalen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase wurde für eine Patientin beschrieben, die Symptome eines kombinierten Hirnstamm- und Kleinhirnsyndroms aufwies. Zeitgleich wurde ein Kolonkarzinom diagnostiziert.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Liquor.

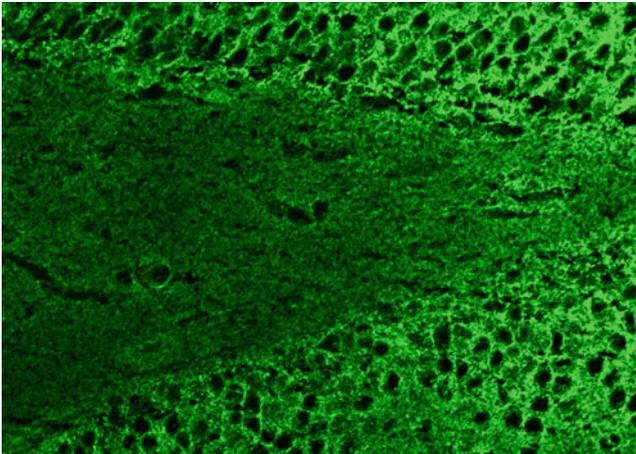
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen ATP1A3 lassen sich mithilfe der indirekten Immunfluoreszenz (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) bestimmen (s. Abbildungen): Auf dem Substrat Kleinhirn ist bei positiver Reaktion eine homogene bis feingranuläre Fluoreszenz der Körner- und der Molekularschicht erkennbar. Die Nuklei der Körner- und Purkinje-Zellen reagieren nicht. HEK-Zellen, die rekombinante ATP1A3 exprimieren, eignen sich zum monospezifischen Nachweis der Antikörper.

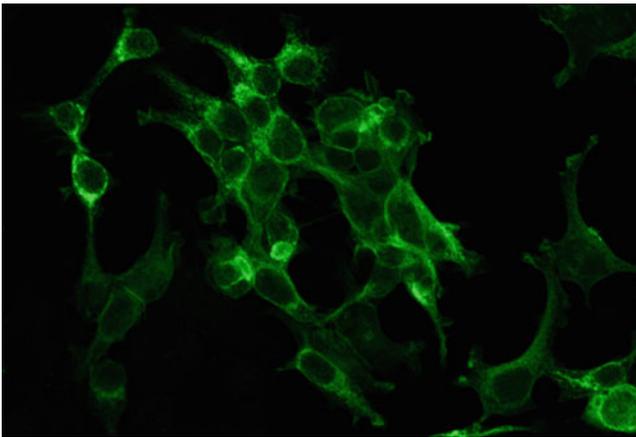
Autoantikörper gegen ATP1A3, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Kleinhirn (Ratte):



Autoantikörper gegen ATP1A3, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Hippocampus (Ratte):



Autoantikörper gegen ATP1A3, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat transfizierte Zellen:



**Diagnostische Wertigkeit** Bislang existiert nur eine Fallbeschreibung einer Patientin mit IgG gegen ATP1A3. Die Frau litt an vertikaler Blickparese, progressiver Ataxie und spastischer Tetraparese, Einschränkungen des Sehvermögens sowie Dysarthrie und Dysphagie. Zusätzlich wurde ein Kolonkarzinom diagnostiziert, was auf ein paraneoplastisches Syndrom hindeutet. Im Tumorgewebe, aber nicht im gesunden Kolon, konnte entsprechend überexprimierte ATP1A3 nachgewiesen werden.

Ähnliche neurologische Symptome, unter anderem infantile Hemiplegie, Dystonie und CAPOS- („cerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy, and sensorineural hearing loss“-) Syndrom wurden auch bei Patienten mit Mutationen im *ATP1A3*-Gen beschrieben.

Es empfiehlt sich, die wichtigsten Autoantikörper gegen neuronale Antigene parallel zu untersuchen, um schnell zu einer sicheren Diagnose zu gelangen.

## Literatur

Scharf M, Miske R, Heidenreich F, Giess R, Landwehr P, Blöcker IM, Begemann N, Denno Y, Tiede S, Dähnrich C, Schlumberger W, Unger M, Teegen B, Stöcker W, Probst C, Komorowski L (2015) Neuronal Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase is an autoantibody target in paraneoplastic neurologic syndrome. *Neurology* 84:1–7

## Autoantikörper gegen Augenmuskulgewebe

► [Autoantikörper gegen Augenmuskulproteine](#)

## Autoantikörper gegen Augenmuskulproteine

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Augenmuskel-Autoantikörper](#); [Autoantikörper gegen Augenmuskulgewebe](#)

**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, das als Untereinheit des Transkriptionsfaktors FOXP1 identifiziert wurde, das D1-Membranprotein (Leiomodulin), das Fp-Protein, die Flavoprotein-Untereinheit des Enzyms Succinat-Dehydrogenase sowie Calsequestrin und Sarcolumenin, 2 Calcium-bindende Proteine des sarkoplasmatischen Retikulums in Muskelzellen.

**Funktion – Pathophysiologie** Die endokrine Orbitopathie (Ophthalmopathie, Exophthalmus) tritt häufig in Verbindung mit einer Morbus-Basedow-Erkrankung (autoimmune Schilddrüsenerkrankung) auf. 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 Augenhöhlen 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.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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. Für die Diagnose eines Morbus Basedow, der oft mit einer endokrinen Orbitopathie einhergeht, spielt der Nachweis der Antikörper gegen Augenmuskelgewebe jedoch keine Rolle.

## Literatur

Mizokami T, Salvi M, Wall JR (2004) Eye muscle antibodies in Graves' ophthalmopathy: pathogenic or secondary epiphenomenon? J Endocrinol Investig 27:221–229

A

---

## Autoantikörper gegen Ausführungsgänge der Speicheldrüsen

- ▶ Autoantikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge

---

## Autoantikörper gegen Azinuszellen des Pankreas

- ▶ Autoantikörper gegen Pankreassekret

---

## Autoantikörper gegen Bakterizidie/Permeabilität-erhöhendes Protein

- ▶ Autoantikörper gegen BPI

---

## Autoantikörper gegen Basalmembran der Nierentubuli

- ▶ Autoantikörper gegen Nierentubuli

---

## Autoantikörper gegen Belegzellen des Magens

- ▶ Autoantikörper gegen Parietalzellen

---

## Autoantikörper gegen Betarezeptoren

- ▶ Autoantikörper gegen herzspezifische Antigene

## Autoantikörper gegen BPI

W. Stöcker

**Synonym(e)** Anti-BPI-Antikörper; Anti-CAP 57; Autoantikörper gegen Bakterizidie/Permeabilität-erhöhendes Protein

**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 2 Wochen, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg beständig.

**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](#)) ist zur Absicherung und Differenzierung der Befunde die Durchführung eines ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) mit definiertem, aus humanen Granulozyten isoliertem Zielantigen 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 BP180 und BP230

▶ [Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen](#)

## 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, die 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 MVIIIC bzw. GVIA differenziert (aus der Meeresschnecke *Conus magus*). Die P/Q- und N-Typ-Calciumkanäle besitzen immundominante Epitope auf verschiedenen Untereinheiten.

**Funktion – 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 Calciumkanal-subtypen, 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** 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 für Myasthenia gravis charakteristischen ▶ **Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren** (und evtl. ▶ **Autoantikörper 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

- 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
- Vincent A (1999) Antibodies to ion channels in paraneoplastic disorders. *Brain Pathol* 9:285–291
- Vincent A, Lang B, Kleopa AK (2006) Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron* 52:123–138

## Autoantikörper gegen carbamyliertes Protein

B. Gierten

**Synonym(e)** Antikörper gegen carbamyliertes Protein

**Englischer Begriff** antibodies against carbamylated protein

**Definition** Antikörper gegen carbamylierte Proteine.

**Beschreibung** Anti-CarP-Antikörper sind teilweise kreuzreaktiv mit CCP-Antikörpern. Bisher wurden sie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Arthralgien nachgewiesen. Die vollständige Einordnung der Ergebnisse steht noch aus.

## Literatur

- Shi J, Knevel R et al (2011) Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(42):17372–17377
- Shi J, van Veelen PA et al (2014) Carbamylation and antibodies against carbamylated proteins in autoimmunity and other pathologies. *Autoimmun Rev* 13(3):225–230

## Autoantikörper gegen Cardiolipin

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Synonym(e)** Anti-Cardiolipin-Antikörper; ACLA; ACA

**Englischer Begriff** autoantibodies to cardiolipin

**Definition** Antikörper gegen Cardiolipin richten sich gegen den Komplex aus Diphosphatidylglycerol (Cardiolipin) und dem Plasmaprotein  $\beta$ 2-Glykoprotein 1 ( $\beta$ 2GP1, ▶ [Autoantikörper gegen  \$\beta\$ 2-Glykoprotein I](#)).

**Funktion – Pathophysiologie** ▶ [Autoantikörper gegen Phospholipide](#).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** ▶ [Autoantikörper gegen Phospholipide](#).

**Internationale Einheit** Die im ▶ [Enzymimmunoassay](#) 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  $\mu$ g/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

Alarcon-Segovia D, Cabral AR (2000) The anti-phospholipid antibody syndrome: clinical and serological aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14:139–150

Cervera R, Piette JC, Font J et al (2002) Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 46:1019–1027

Levine JS, Branch DW, Rauch J (2002) The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 346:752–763

Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2):295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>

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

## Autoantikörper gegen CARP VIII

W. Stöcker und J. Fraune

**Synonym(e)** CARP-VIII-Autoantikörper; Anti-CARP-Antikörper

**Englischer Begriff** CARP VIII autoantibodies; anti-CARP antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen „carbonic anhydrase-related protein (CARP) VIII“, das vor allem in den Purkinje-Zellen exprimiert wird.

**Pathophysiologie** CARP spielt vermutlich eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und Reifung der Purkinje-Zellen. Es bindet an die modulatorische Domäne des Inositol-1,4,5-Triphosphat-Rezeptor Typ 1 (ITPR1) und reduziert dessen Affinität zum Substrat Inositol-1,4,5-Triphosphat. Darüber hinaus wurde eine Überexpression des Proteins in verschiedenen Tumoren beschrieben.

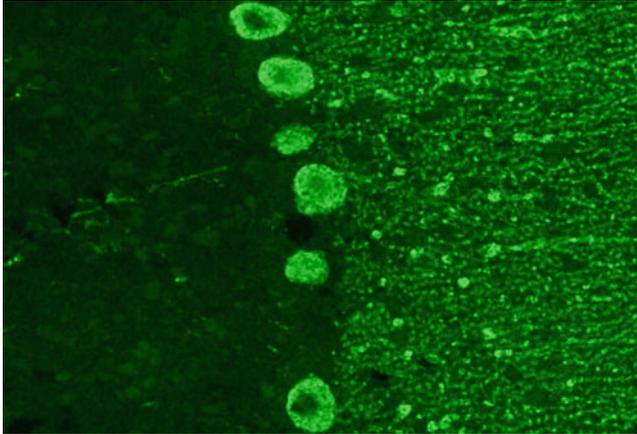
Autoantikörper gegen CARP wurden bislang bei 2 Patienten mit paraneoplastischer Kleinhirndegeneration beschrieben.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Liquor.

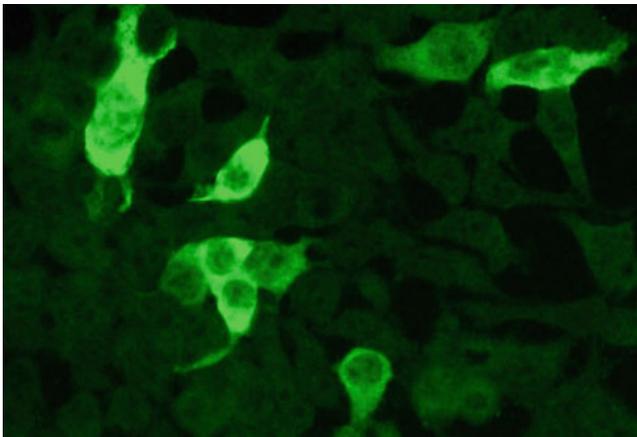
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen CARP VIII lassen sich mithilfe der indirekten Immunfluoreszenz (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) bestimmen: Auf dem Substrat Kleinhirn ist bei positiver Reaktion eine gepunktete, fleckige Färbung der

Molekularschicht und des Cytoplasma der Purkinje-Zellen erkennbar. Siehe dazu folgende Abbildung (Substrat Kleinhirn der Ratte):



Zum monospezifischen Nachweis der Autoantikörper eignen sich transfizierte HEK-Zellen, die rekombinantes CARP VIII exprimieren, wie nachfolgende Abbildung zeigt (Substrat transfizierte Zellen):



**Diagnostische Wertigkeit** Bisher wurden 2 Patienten mit Anti-CARP-VIII-Antikörpern und paraneoplastischer Kleinhirndegeneration beschrieben. Diese äußerte sich mit unter anderem Ataxie der Extremitäten und Gangataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Parallel wurde bei einer Patientin ein Melanom, bei der anderen ein Ovarialkarzinom diagnostiziert.

## Literatur

- Bataller L, Sabater L, Saiz A, Serra C, Claramonte B, Graus F (2004) Carbonic anhydrase-related protein VIII: autoantigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 56(4):575–579
- Höftberger R, Sabater L, Velasco F, Ciordia R, Dalmau J, Graus F (2014) Carbonic anhydrase-related protein VIII antibodies and paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 40(5):650–653

## Autoantikörper gegen CASPR2

- ▶ Autoantikörper gegen Kaliumkanäle

## Autoantikörper gegen C3bBb

- ▶ Autoantikörper gegen C3-Konvertase

## Autoantikörper gegen CCP

- ▶ Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide

## Autoantikörper gegen CENP-F

W. Stöcker

**Synonym(e)** Anti-Cyclin-2; Anti-Mitotin; Anti-p330; Autoantikörper gegen CENP-F-Kinetochor-Protein; MSA-3; NSp-II, CENP-F-Antikörper

**Englischer Begriff** autoantibodies to centromere protein F; anti-mitotin

**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-, G2- und M-Phase der Mitose statt.

**Funktion – Pathophysiologie** Das Zielantigen ist Mitotin, es wird im Intervall zwischen S2-Phase des Zellzyklus und Mitose exprimiert. Es löst die Mitose aus und steuert ihren Ablauf. Obwohl Autoantikörper gegen CENP-F vorwiegend bei Krebspatienten zu finden sind, kann CENP-F bisher nicht als Tumorantigen bezeichnet werden.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

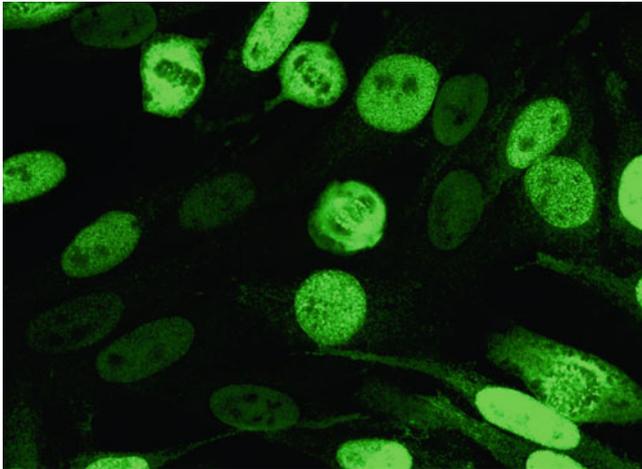
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen CENP-F/Mitotin werden durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ **Immunfluoreszenz**,

indirekte) nachgewiesen. Eine Analyse über den ► **Immunblot** 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 (s. Abbildung).

Autoantikörper gegen CENP-F, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat HEP-2-Zellen:



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 Pünktchen, 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.

**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 infrage. Insbesondere hochtitrige Seren mit Anti-CENP-F-Antikörpern sollten Anlass zu einer onkologischen Abklärung geben.

## Literatur

- 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
- 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 Autoimmun* 8:575–586

## Autoantikörper gegen CENP-F-Kinetochor-Protein

- [Autoantikörper gegen CENP-F](#)

## Autoantikörper gegen Centriolen/Centrosomen

- [Autoantikörper gegen Zentriolen/Zentrosomen](#)

## Autoantikörper gegen Chromatin

- [Autoantikörper gegen Nukleosomen](#)

## Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Synonym(e)** [Autoantikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide \(CCP\)](#); CCP-Antikörper

**Englischer Begriff** CCP antibodies; autoantibodies against cyclic citrullinated peptides

**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.

**Funktion – 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 DNA des Menschen kodiert werden, es entsteht posttranslational durch Desaminierung aus ▶ **Arginin**. Katalysiert wird die Reaktion durch Peptidylarginin-Deiminasen (PAD-Enzym). Citrullinierte Proteine konnten auch in entzündeter Synovialschleimhaut von RA-Patienten identifiziert werden, nicht jedoch in gesundem Gewebe. Es ist anzunehmen, dass citrullinierte Proteine, z. B. die citrullinierte  $\alpha$ -Enolase (CEP-1), bei RA Ziele von Autoimmunreaktionen darstellen und insofern an Entzündungsreaktion und Gewebeerstörung beteiligt sind (s. a. ▶ **Autoantikörper gegen Sa**).

Antikörper gegen citrullinierte Peptide haben deshalb vermutlich einen näheren ätiologischen Krankheitsbezug als die viel länger bekannten ▶ **Rheumafaktoren**. Diese zeigen eine geringe diagnostische 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen CCP werden mittels ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** (ELISA), Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA) (s. ▶ **Enzymimmunoassay**) oder ▶ **Immunblot** nachgewiesen. Diagnostisch relevant ist die Immunglobulinklasse IgG. Grundsätzlich können im ELISA und CLIA zur Bestimmung RA-spezifischer Autoantikörper verschiedenste citrullinierte Proteine als Antigene fungieren.

Wahrscheinlich sind es die gleichen Antikörper, die man auch im indirekten Immunfluoreszenztest (▶ **Immunfluoreszenz, 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-enhaltendes 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 (RA). Sie sind oft auch bei Rheumafaktor-negativer rheumatoider Arthritis nachweisbar, und umgekehrt. Beide Parameter können sich daher ergänzen. 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.

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. Im Vergleich zu den Rheumafaktoren besitzen aber Antikörper gegen CCP bei gleicher Sensitivität (80 %) eine deutlich höhere Spezifität für die RA (Anti-CCP: 97 %, RF: 62 %; s. Tabelle). Die Titerhöhe korreliert im Allgemeinen mit der Schwere der Erkrankung. Antikörper gegen CCP gehören überwiegend der Klasse IgG an. 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.

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
Autoimmunthyreoiditis	0	20
Borreliose	2	22
Virämie	1	62
Gesunde Blutspender	0	5
Spezifität für rheumatoide Arthritis	98	63

Antikörper gegen CCP lassen sich 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-negativ und RF-positiv bei HCV-Infektionen). 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) eingeschränkt, denn bei Patienten mit JIA treten Antikörper gegen CCP nur mit einer Prävalenz zwischen 2 und 12 % auf. Ebenso ist die Bestimmung von Anti-CCP eingeschränkt für das Monitoring einer RA-Therapie geeignet, da keine einheitliche Korrelation zur Krankheitsaktivität nachgewiesen werden konnte.

Bis zu 60 % der Anti-CCP-positiven RA-Patienten weisen zusätzlich Autoantikörper gegen CEP-1 auf. CEP-1 reagiert mit 37–62 % der Seren von RA-Patienten, aber nur mit 2–3 % der Seren gesunder Blutspendern bzw. Patienten eines Kontrollkollektivs. Damit haben Anti-CEP-1-Antikörper eine vergleichbare Spezifität wie Anti-CCP-Antikörper, jedoch eine geringere Prävalenz. Anti-CEP-1-Antikörper charakterisieren womöglich einen Subtyp der RA, der mit bestimmten genetischen (HLA-DRB1-, shared epitope“-Allelen und eines PTNP22-Polymorphismus) und umweltbedingten Risikofaktoren, wie Rauchen, assoziiert ist. Weiterhin wurden Assoziationen zwischen Anti-CEP-1-Antikörpern mit einer erosiven RA sowie einer RA mit Lungenbeteiligung beschrieben. Autoantikörper gegen CEP-1 können auch bei einer Infektion mit *Porphyromonas gingivalis*, der Hauptursache für eine Parodontitis, auftreten. *P. gingivalis* exprimiert ein eigenes PAD-Enzym, das endogene wie humane Proteine citrullinieren kann, und es wurde gezeigt, dass Anti-CEP-1-Antikörper aus dem Serum von RA-Patienten mit der citrullinierten Enolase von *P. gingivalis* kreuzreagieren. Tatsächlich zeigen RA und Parodontitis eine ähnliche Pathophysiologie und ähnliche Risikofaktoren, sie treten häufig zusammen auf.

## Literatur

- Fisher BA, Plant D, Brode M, van Vollenhoven RF, Mathsson L, Symmons D, Lundberg K, Rönnelid J, Venables PJ (2011) Antibodies to citrullinated  $\alpha$ -enolase peptide 1 and clinical and radiological outcomes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70:1095–1098
- 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)** Anti-C3bBb-Antikörper; Autoantikörper gegen C3-Nephritisfaktor; C3-Konvertase-Antikörper

**Englischer Begriff** C3 nephritic factor

**Definition** Es handelt sich um Autoantikörper gegen das auf dem alternativen Komplementaktivierungsweg gebildete Enzym C3-Konvertase (C3bBb).

**Funktion – 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 ► **Immunfixation**-Elektrophorese, 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 der das Fettgewebe der Subkutis 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.

sen. 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)** [Anti-C1q-Antikörper](#); [Autoantikörper gegen die Komplementkomponente C1q](#)

**Englischer Begriff** autoantibodies to C1q

**Funktion – 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 „kollagenartige Region“ (CLR).

Bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) binden sich Fc-Fragmente der Immunkomplexe an die globuläre Domäne des C1q und aktivieren dadurch den klassischen Komplementweg. Bei dem hypokomplementären Urtikaria-Vaskulitis-Syndrom (HUVS) liegen die Zielstrukturen in der CLR-Region des C1q-Moleküls.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Die Standardmethode zum Nachweis von Autoantikörpern gegen C1q ist der ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#). Autoantikörper gegen C1q bestehen vorwiegend aus IgG, daneben kommt vereinzelt auch IgA vor. 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 entdeckt, darunter zum Beispiel die membranproliferative Glomerulonephritis. Auch bei rheumatoider Arthritis werden sporadisch Autoantikörper gegen C1q gefunden, insbesondere bei der Sonderform Felty-Syndrom (Arthritis, Leukopenie und Splenomegalie). Von besonderer Bedeutung ist die Assoziation mit den Immunkomplex-Erkrankungen hypokomplementäres Urtikaria-Vaskulitis-Syndrom (HUVS, in ca. 50 % der Fälle mit SLE kombiniert: Autoantikörper gegen C1q sind das Hauptkriterium für die Erkrankung) und Lupusnephritis.

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 etwa 40 %, bei HUVS nahezu 100 %.

**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 40 % der SLE-Fälle nachgewiesen, in ca. 90 % bei Patienten mit Lupusnephritis. Hier liegt die Autoantikörpergegen-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 Lupusnephritis von <5 % schließen.

Die Bestimmung der Autoantikörper gegen C1q ist weiterhin von Bedeutung bei der Beurteilung von Krankheitsverlauf und Therapieerfolg bei SLE und Lupusnephritis. Bei erfolgreicher immunsuppressiver Behandlung der aktiven Lupusnephritis 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–S293

---

### Autoantikörper gegen CUZD1

- ▶ Autoantikörper gegen Pankreassekret

---

### Autoantikörper gegen CV 2

- ▶ Autoantikörper gegen neuronale Antigene

---

### Autoantikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (CCP)

- ▶ Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide

---

### Autoantikörper gegen das nukleäre Mitoseapparat-Protein

- ▶ Autoantikörper gegen Spindelapparat

---

### Autoantikörper gegen das nukleäre Porenglykoprotein 210

- ▶ Autoantikörper gegen Glykoprotein 210

---

### Autoantikörper gegen den Tumorsuppressorfaktor p53

- ▶ Autoantikörper gegen p53

---

### 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 Interzellulärsubstanz; Desmoglein-Autoantikörper

**Englischer Begriff** desmoglein autoantibodies; prickle cell desmosomal antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen Bestandteile der Desmosomen (s. a. ▶ [Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen](#)) epithelialer Keratinozyten.

**Funktion – Pathophysiologie** Zielantigene sind die Glykoproteine Desmoglein (Dsg) 1 und 3 – für den Zusammenhalt des epithelialen Zellverbandes wichtige, calciumabhängige ▶ [Adhäsionsmoleküle](#) (Cadherine). Unter anderem die maternofetale 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 Subkutis 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.

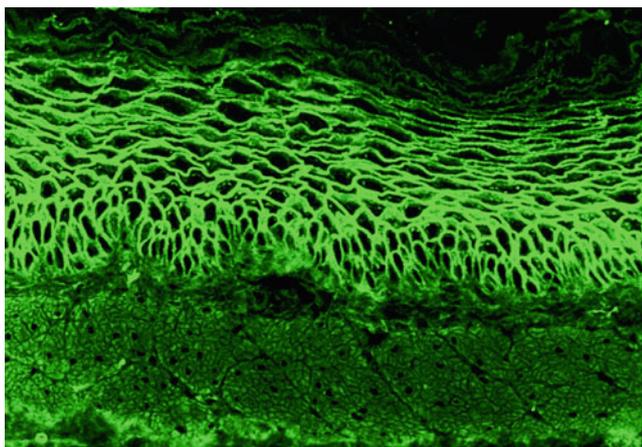
**Untersuchungsmaterial** Serum oder Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

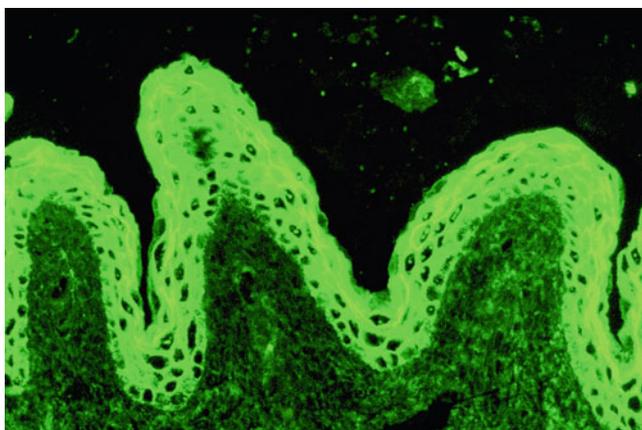
**Analytik** In vivo gebundene Antikörper werden durch direkte Immunfluoreszenz in den betroffenen Hautarealen dargestellt. Bei der Bestimmung der Serumantikörper dominieren die indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) und ELISA (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)).

Standardsubstrate für den indirekten Immunfluoreszenztest sind Primatenösophagus, -epidermis oder -zunge (s. Abbildungen), Verdünnung parallel 1:10, 1:100 und 1:1000. Intraepithelial findet sich bei einem positiven Ergebnis eine Fluoreszenz der „Interzellulärsubstanz“: Eine meist wabenartige, teilweise granuläre, extranukleäre Anfärbung der Stachelzellen.

Autoantikörper gegen Desmosomen, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenösophagus:



Autoantikörper gegen Desmosomen, indirekte Immunfluoreszenz mit 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 Zelllinien synthetisiert, in denen sie posttranslational speziegetreu 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 Pemphigusgruppe gehören des Weiteren: Pemphigus vegetans, herpetiformis, erythematosus sowie paraneoplastischer, Medikamenten-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 Mukosa. 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 oder bei einem Arzneimittellexanthem nachzuweisen.

**Querverweise** ► [Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen](#)

## Literatur

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 (Hrsg) From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases, Bd 6. Lengerich: Pabst Science Publishers, S 498–499

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

Van Beek N, Rentzsch K, Probst C, Komorowski L, Kasperkiewicz M, Fechner K, Bloecker IM, Zillikens D, Stöcker W, Schmidt E (2012) Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis* 7:49

## Autoantikörper gegen DFS70

W. Stöcker und J. Fraune

**Synonym(e)** Anti-DFS70-Antikörper; Anti-LEDGF/p75-Antikörper; DFS70-Antikörper; LEDGF/p75-Antikörper

**Englischer Begriff** DFS70 antibodies; Anti-DFS70 antibodies; LEDGF/p75 antibodies; anti-LEDGF/p75 antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen das nukleäre Dense-Fine-Speckled-70-Antigen (DFS70), auch bekannt als „Lens Epithelium-Derived Growth Factor“ (LEDGF/p75). Das Protein fungiert als transkriptionaler Koaktivator.

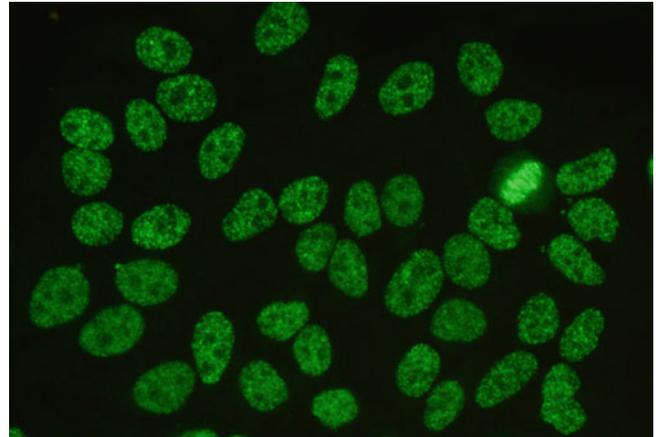
**Pathophysiologie** DFS70 wird in vielen verschiedenen humanen Geweben exprimiert. Es spielt vermutlich bei der zellulären Stressreaktion eine Rolle. Darüber hinaus wurde das Protein als ein wichtiger Kofaktor für die Integration des HIV-1 in das Wirtsgenom identifiziert. Antikörper gegen DFS70 treten sowohl bei gesunden Personen als auch im Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen (atopische Dermatitis, Asthma, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, interstitielle Zystitis sowie Prostatakrebs, selten Kollagenosen) auf. Die Antikörper sind nicht krankheitsspezifisch. Erstmals beschrieben wurden sie in den 1990er-Jahren im Rahmen einer Studie zu antinukleären Antikörpern (ANA) bei interstitieller Zystitis.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen DFS70 werden in erster Linie mithilfe des indirekten Immunfluoreszenztests (► [Im-](#)

[munfluoreszenz, indirekte](#)) auf HEp-2-Zellen nachgewiesen (Goldstandard), wie dies in nachfolgender Abbildung dargestellt ist:



Daneben können monospezifische Verfahren wie ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) (ELISA) oder Immunblot mit rekombinant hergestelltem Antigen als Bestätigungstests verwendet werden.

**Diagnostische Wertigkeit** Das dichte feingranuläre Fluoreszenzmuster der Anti-DFS70-Antikörper auf HEp-2-Zellen im indirekten Immunfluoreszenztest findet sich sowohl im Nukleoplasma der Interphasezellen als auch in mitotischen Zellen. Es muss vom homogenen und granulären Muster anderer ANA unterschieden werden.

Die Antikörper werden häufig auch bei gesunden Blutspendern gefunden. In Patienten mit systemisch-rheumatischen Autoimmunerkrankungen treten Anti-DFS70-Antikörper oftmals parallel mit anderen krankheitsrelevanten ANA auf, nur selten finden sie sich als einzige ANA-Spezifität. Daher werden Anti-DFS70-Antikörper auch als Ausschlussmarker für systemisch-rheumatische Autoimmunerkrankungen in ANA-positiven Personen in Betracht gezogen. Eine sorgfältige Differenzierung der Autoantikörper ist in jedem Fall erforderlich, ein positiver Anti-DFS70-Befund kann zumindest einen Teil der ANA-Befunde im indirekten Immunfluoreszenztest erklären, die keinem krankheitsspezifischen Antikörper zugeordnet werden können.

## Literatur

Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, Melo Cruvinel de W, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, Garcia-DeLa Torre I, Herold M, Mimori T, Satoh M, Mühlen von CA, Andrade LEC (2015) Report of the first international consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015. *Front Immunol* 6:412

Conrad K, Schöbner W, Hiepe F (2012) LEDGF-Antikörper, in Autoantikörper bei systemisch Autoimmunerkrankungen. Ein diagnostischer Leitfaden, 4. Aufl. Pabst Science Publisher, Lengerich

Ochs RL, Mahler M, Basu A, Rios-Colon L, Sanchez TW, Andrade LE, Fritzler MJ, Casiano CA (2016) The significance of autoantibodies to DFS70/LEDFGp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med* 16:273–293

## Autoantikörper gegen die cytosolische 5'-Nukleotidase 1A (cN-1A)

► Autoantikörper gegen Mup44

## Autoantikörper gegen die Komplementkomponente C1q

► Autoantikörper gegen C1q

## Autoantikörper gegen DNA

► Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA

## Autoantikörper gegen DNA-gebundenes Laktoferrin

► Autoantikörper gegen Laktoferrin

## Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Synonym(e)** Anti-dsDNA-Antikörper; Anti-nDNA-Antikörper; Autoantikörper gegen dsDNA; Doppelstrang-DNA-Antikörper

**Englischer Begriff** autoantibodies to dsDNA (double-stranded)

**Definition** Bei Autoantikörpern gegen DNA werden grundsätzlich 2 Typen unterschieden: Antikörper gegen doppelsträngige, native DNA (Doppelstrang-DNA, dsDNA, nDNA) und Antikörper gegen einzelsträngige, denaturierte DNA (Einzelstrang-DNA, ssDNA). Antikörper gegen dsDNA rea-

gieren mit Epitopen, die im Desoxyribosephosphatgerüst der DNA (außen) liegen. Dagegen binden sich Antikörper gegen ssDNA vorwiegend an Epitope aus dem Bereich der Purin- und Pyrimidinbasen.

**Funktion – Pathophysiologie** Es ist weitgehend gesichert, dass Antikörper gegen Doppelstrang-DNA an der Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses beteiligt sind: Im Verlauf der Erkrankung werden Immunkomplexe aus Doppelstrang-DNA und den entsprechenden Autoantikörpern unter anderem in den Kapillaren der Subkutis, der Niere und anderer Organe abgelagert. Hier führen sie über eine Aktivierung des Komplementsystems zu einer Gewebeschädigung.

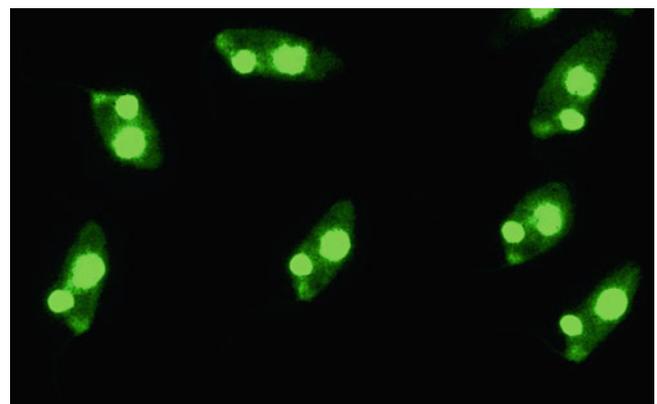
**Untersuchungsmaterial** Serum oder Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen dsDNA können mit indirekter Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)), einem ► [Enzymimmunoassay](#) (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) [ELISA], Chemilumineszenz-Immunoassay [CLIA]) oder ► [Radioimmunoassay](#) (RIA) untersucht werden.

Standardsubstrat für die Immunfluoreszenz ist der Hämoflagellat *Crithidia luciliae*. Er besitzt ein dsDNA-haltiges Riesensomitochondrium (Kinetoplast), das außer dsDNA keine Antigene aufweist, die ansonsten 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, wie die nachfolgende Abbildung zeigt.

Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat *Crithidia luciliae*:

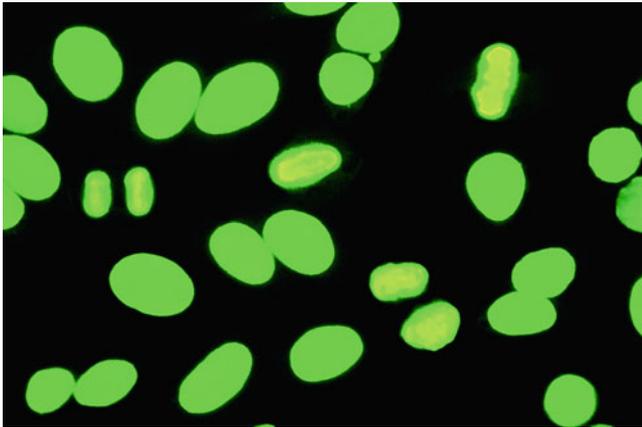


Eine Reaktion des Zellkerns wird nicht bewertet, die Fluoreszenz des Basalkörperchens der Geißel ist ohne Bedeutung.

► [Autoantikörper gegen Einzelstrang-DNA](#) können den Kinetoplasten nicht anfärben.

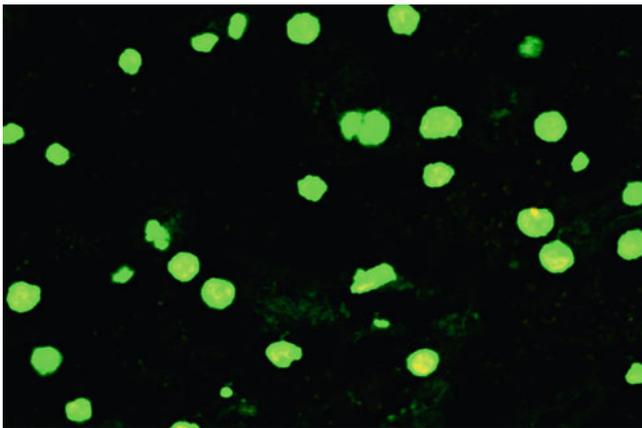
Bei HEp-2-Zellen zeigen Autoantikörper gegen dsDNA eine homogene Fluoreszenz der Zellkerne. Die kondensierten Chromosomen der mitotischen Zellen sind betont, die Umgebung der Chromosomen ist dunkel (vgl. nachfolgende Abbildung).

Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat HEp2-Zellen:



Eine von manchen Autoren beschriebene periphere Fluoreszenz („rim“) beruht auf Artefakten des Substrats.

Bei Primatenleber ergibt sich ebenfalls eine homogene Fluoreszenz der Zellkerne, wie in der folgenden Abbildung zu erkennen ist:



Die Sensitivität beim Immunfluoreszenz-Nachweis der Antikörper gegen dsDNA ist mit *Crithidia luciliae* weitaus höher als mit HEp-2-Zellen oder Gefrierschnitten. Durch die höhere Antigendichte im Substrat können die Seren bei *Crithidia luciliae* um den Faktor 10 schwächer verdünnt werden als beim ANA-Standardansatz mit HEp-2-Zellen. Der Immunfluoreszenztest mit *Crithidia luciliae* ist sehr spezifisch für den systemischen Lupus erythematoses (SLE): Antikörpertiter  $\geq 1:10$  sind bei Vorliegen der entsprechenden Symptome ein Beweis für die Erkrankung. Allerdings ist die Sensitivität des Immunfluoreszenztests nicht so hoch wie

bei anderen Testverfahren, wie z.B. Enzymimmunoassays. Für die ELISA und RIA wird als Testsubstrat biochemisch aufgearbeitete dsDNA eingesetzt. Bei deren Präparation können artifiziell Epitope aus dem Inneren der DNA freigelegt werden, wodurch es gelegentlich zu unspezifisch positiven Reaktionen durch Antikörper gegen ssDNA kommen kann. Die Spezifität der Testsysteme hängt deshalb entscheidend von einer schonenden Präparation der eingesetzten dsDNA ab, und eukaryontisch exprimierte DNA neigt weniger zu unspezifischen Reaktionen als bakteriell exprimierte DNA. Bei der Herstellung der ELISA 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 et al. (2008) wurde für ein entsprechendes ELISA-Testsystem bei einer Spezifität von 98,15 % eine Sensitivität von 66,7 % ermittelt (Anti-dsDNA-RIA nach Farr: 55,6 %; konventioneller Anti-dsDNA-ELISA: 41,5 %).

**Internationale Einheit** Die in ELISA, CLIA und RIA verwendeten Standards wurden meist mit dem internationalen Referenzserum Wo/80 der World Health Organisation (WHO) kalibriert, das aber nicht mehr zur Verfügung steht. Eine testunabhängige Standardisierung der Ergebnisse war dadurch allerdings auch 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 60–90 % der Fälle.

Wegen ihrer hohen Spezifität gehört das Vorliegen der Anti-dsDNA-Antikörper zu den wichtigsten Kriterien für die Diagnose eines SLE. Gesund erscheinende Probanden mit Antikörpern gegen dsDNA entwickeln in 85 % der Fälle diese Krankheit innerhalb von 5 Jahren nach der Untersu-

chung. Weil die Konzentration des Antikörpers mit der Aktivität korreliert, eignen sich Titerbestimmungen zur Kontrolle der Therapie. Allerdings lässt sich ein systemischer Lupus erythematodes nicht ausschließen, wenn keine Anti-dsDNA-Antikörper nachweisbar sind.

Neben Autoantikörpern gegen dsDNA sollten bei Verdacht auf einen SLE auch ► [Autoantikörper gegen Nucleosomen](#), ► [Autoantikörper gegen Sm](#), ► [Autoantikörper gegen SS-A](#), ► [Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine](#), ► [Autoantikörper gegen Cardiolipin](#) und ► [Autoantikörper gegen  \$\beta\$ 2-Glykoprotein I](#) untersucht werden, einer oder mehrere dieser Antikörper werden bei über 90 % der Fälle mit aktivem SLE gefunden.

## Literatur

- Biesen R, Dähnrich C, Rosemann A, Barkhudarova F, Rose T, Jakob O, Bruns A, Backhaus M, Stöcker W, Burmester G-R, Schlumberger W, Egerer K, Hiepe F (2008) Anti-dsDNA-NcX ELISA: dsDNA-loaded nucleosomes improve diagnosis and monitoring of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 13(1):R26
- Isenberg D, Smeenk R (2002) Clinical laboratory assays for measuring anti-dsDNA antibodies. Where are we now? *Lupus* 11:797–800

## Autoantikörper gegen DPPX (Dipeptidyl-Peptidase-like Protein-6)

W. Stöcker und J. Fraune

**Synonym(e)** [Anti-DPPX-Antikörper](#); [DPPX-Autoantikörper](#)

**Englischer Begriff** DPPX autoantibodies; anti-DPPX antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen Dipeptidyl-Peptidase-like Protein-6 (DPPX), eine akzessorische Untereinheit des Kv4.2-Kaliumkanals.

**Pathophysiologie** Die spannungsabhängigen Kv4-Kaliumkanäle werden insbesondere in den Somata und Dendriten der Neuronen des zentralen Nervensystems exprimiert. DPPX interagiert mit dem Kv4.2-Kaliumkanal und beeinflusst dessen funktionelle Oberflächenexpression und elektrophysiologische Eigenschaften.

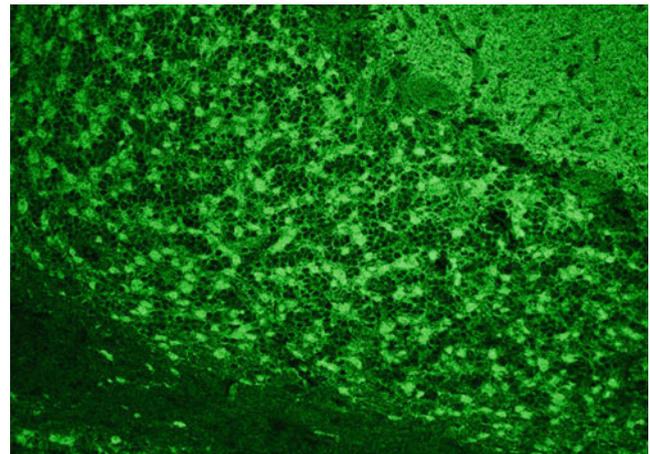
Patienten mit Autoantikörpern gegen DPPX zeigen Symptome einer progressiven Enzephalomyelitis, zum Teil in Kombination mit schweren gastrointestinalen Beschwerden.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Liquor.

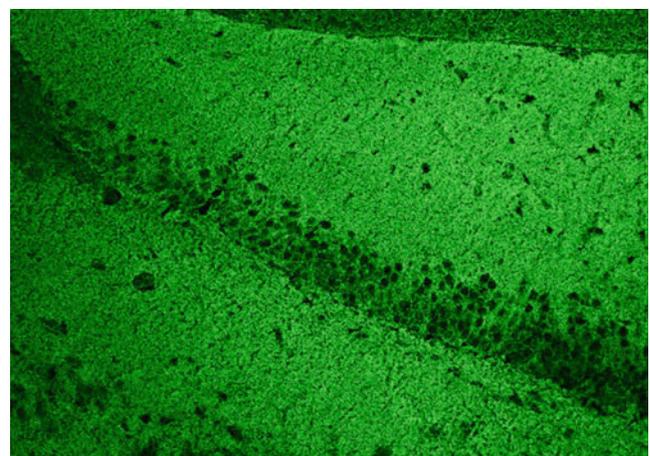
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen DPPX lassen sich mithilfe der indirekten Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) bestimmen: Bei einem positiven Befund reagiert die Körner- und Molekularschicht auf dem Substrat Kleinhirn sowie die Glanzschicht auf dem Substrat Hippocampus (s. folgende Abbildungen).

Autoantikörper gegen DPPX, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Kleinhirn (Ratte):

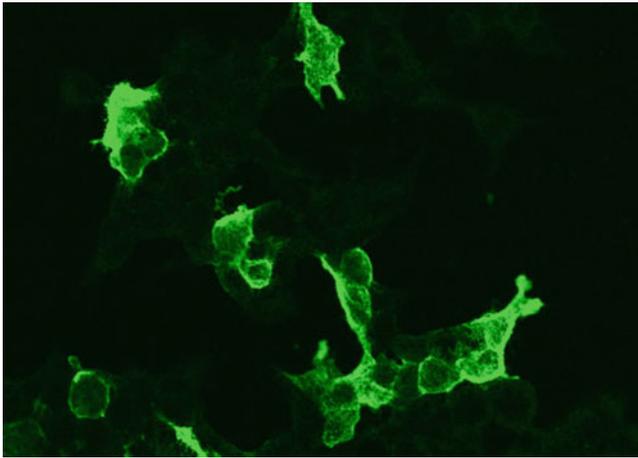


Autoantikörper gegen DPPX, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Hippocampus (Ratte):



Zum monospezifischen Nachweis der Autoantikörper eignen sich transfizierte HEK-Zellen, die rekombinantes DPPX exprimieren (s. folgende Abbildung).

Autoantikörper gegen DPPX, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat transfizierte Zellen:



**Diagnostische Wertigkeit** Anti-DPPX-Antikörper wurden erstmals 2013 bei 4 Patienten mit progressiver Enzephalomyelitis gefunden, deren klinische Symptomatik Agitation, Halluzinationen, Verwirrungszustände, Myoklonie, Tremor und Anfälle beinhalteten. Zusätzlich wiesen 3 der Patienten schwere Diarrhoe auf. Anschließend wurden 3 Patienten mit Anti-DPPX-Antikörpern und progressiver Enzephalomyelitis mit Rigidity und Myoklonus (PERM) beschrieben. In einer Studie mit 20 Anti-DPPX-positiven Patienten wurden diverse Manifestationen einer Enzephalitis (Amnesie, Delirium, Psychosen, Anfälle, Ataxie, Dysphagie, Dysarthrie), der Übererregbarkeit des zentralen Nervensystems (Myoklonie, überhöhte Schreckhaftigkeit, diffuse Rigidity, Hyperreflexie) und einer Dysautonomie, vor allem des gastrointestinalen Systems und der Blase, festgestellt. Bei 2 der Patienten wurden maligne B-Zell-Neoplasien diagnostiziert.

Anti-DPPX-Antikörper sind ein weiterer wichtiger Parameter in der Differenzialdiagnostik neurologischer Erkrankungen mit zentraler Hyperexzitabilität und/oder Enzephalomyelitis. Es empfiehlt sich, parallel weitere Antikörper gegen neuronale Antigene zu untersuchen, um eine schnelle Diagnose zu erhalten. Eine Immuntherapie führt in den meisten Fällen zu einer baldigen Besserung der Symptome.

## Literatur

- Balint B, Jarius S, Nagel S, Haberkorn U, Probst C, Blöcker IM, Bahtz R, Komorowski L, Stöcker W, Kastrup A, Kathe M, Meinck H-M (2014) Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus. A new variant with DPPX antibodies. *Neurology* 82:1521–1528
- Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong H-Y, Walsh M, Roberts K, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Rudy B, Dalmau J (2013) Encephalitis and antibodies to DPPX, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Ann Neurol* 73(1):120–128
- Piepgas J, Hölzle M, Michel K, Li Q, Otto C, Drenthhahn C, Probst C, Schemann M, Jarius S, Stöcker W, Balint B, Meinck H-M, Buchert R, Dalmau J, Ahnert-Hilger G, Ruprecht K (2015) Anti-DPPX encephalitis. Pathogenic effects of antibodies on gut and brain neurons. *Neurology* 85:890–897

Tobin WO, Lenn VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, Appendino JP, Lucchinetti CF, Matsumoto JY, Pittock SJ, Sandroni P, Tippmann-Peikert M, Wirrell EC, McKeon A (2014) DPPX potassium channel antibody. Frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology* 83:1–7

## Autoantikörper gegen dsDNA

► [Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA](#)

## Autoantikörper gegen Einzelstrang-DNA

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Synonym(e)** [Anti-ssDNA-Antikörper](#); [Autoantikörper gegen ssDNA](#)

**Englischer Begriff** autoantibodies to ssDNA

**Definition** Autoantikörper gegen DNA lassen sich in 2 Gruppen unterscheiden: Antikörper gegen doppelsträngige, native DNA (Doppelstrang-DNA, dsDNA, nDNA; ► [Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA](#)) und Antikörper gegen einzelsträngige, denaturierte DNA (Einzelstrang-DNA, ssDNA). Antikörper gegen dsDNA reagieren mit Epitopen, die im Desoxyribosephosphatgerüst der DNA (außen) liegen, wohingegen sich Antikörper gegen ssDNA vorwiegend an Epitope aus dem Bereich der Purin- und Pyrimidinbasen binden.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen ssDNA gehören vorwiegend der Immunglobulinklasse IgG an und werden mittels ► [Enzymimmunoassay](#) bestimmt, mit hitzedenaturierter DNA an der Festphase. Die Speziesquelle zur Aufreinigung der DNA spielt keine Rolle, da DNA eine hochkonservierte Struktur darstellt und frei von assoziierten Proteinen sein sollte.

Durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) werden Antikörper gegen ssDNA weder mit Hep-2-Zellen noch mit *Crithidia luciliae* erfasst, weil hier die DNA in nativer Form vorliegt und die entsprechenden Epitope zum größten Teil verdeckt sind.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**Indikation** Keine, da Antikörper gegen ssDNA 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 systemischem Lupus erythematoses (SLE) zu finden sind, kommen Autoantikörper gegen ssDNA mit hoher Prävalenz zusätzlich auch bei vielen anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises vor (s. Tabelle).

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 EJ

► Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase

## Autoantikörper gegen Elastase

► Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma

## Autoantikörper gegen Elastin

W. Stöcker

**Synonym(e)** Elastin-Autoantikörper

**Englischer Begriff** elastin reactive autoantibodies

**Definition** Sammelbezeichnung für Autoantikörper, die gegen Tropoelastin, Elastinfasern und deren Abbauprodukte ( $\alpha$ -Elastin) gerichtet sind.

**Funktion – 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), indirekter Immunfluoreszenztest (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)).

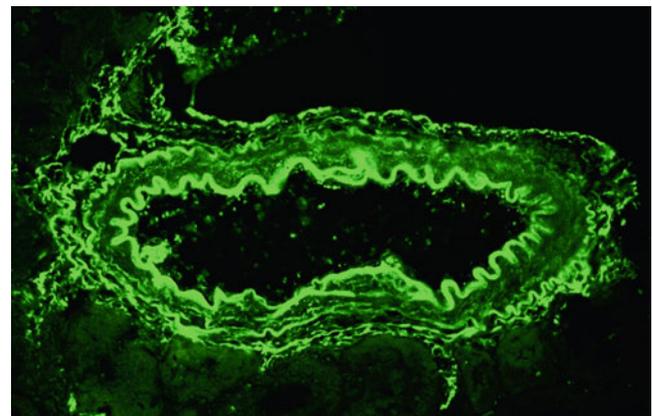
**Referenzbereich – Erwachsene** Nicht bekannt.

**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 (s. Abbildung).

Autoantikörper gegen Elastin, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Rattenniere:



Die Untersuchung der Autoantikörper gegen Elastin ist bisher allenfalls wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten.

## Literatur

Colburn KK, Langga-Shariffi E, Kelly GT, Malto MC, Sandberg LB, Baydanoff S, Green LM (2003) Abnormalities of serum antielastin 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 ▶ Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen haben diese Antikörper diagnostisch keine Relevanz.

**Funktion – 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 Adjuvanswirkung 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.

**Untersuchungsmaterial** Serum oder Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 Krankheitspezifität 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)** Autoantikörper gegen Hemidesmosomen; Epidermale Basalmembran-Antikörper

**Englischer Begriff** antibodies against epidermal basement membrane

**Definition** Die epidermale Basalmembran („dermoepidermale Junktionszone“; DEJ; s. a. ▶ Autoantikörper gegen Desmosomen und ▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen) enthält mehrere potenzielle Ziele für Autoimmunreaktionen, die sich in Form unterschiedlicher bullöser Autoimmundermatosen 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 332), Laminin-γ1 (p200), β4-Integrin und Kollagen Typ VII.

BP180 ist ein transmembranes Glykoprotein mit einem intrazellulär lokalisierten C-Terminus und einem extrazellu-

lären 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.

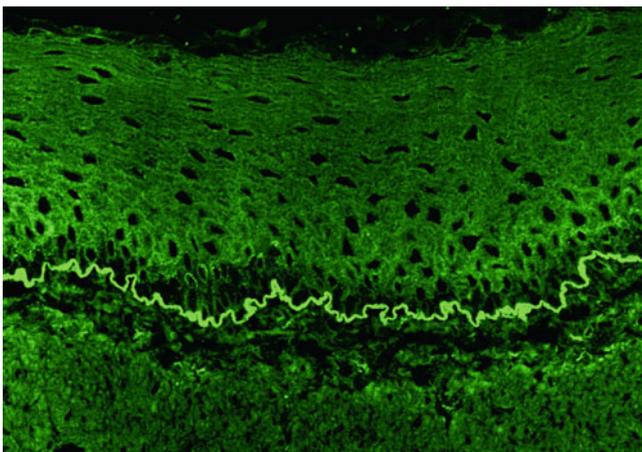
**Funktion – Pathophysiologie** Die Autoantikörper werden von den Plasmazellen in der Subkutis der betroffenen Hautareale gebildet und diffundieren in Richtung der epidermalen Basalmembran. Dort führt die Bindung der Autoantikörper zur Aktivierung von Komplement und daraufhin zu Entzündungsreaktionen mit subepidermaler Blasenbildung; im Gegensatz dazu bilden sich beim Pemphigus vulgaris (Zielrichtung: Desmosomen) intraepitheliale Blasen.

**Untersuchungsmaterial** Serum oder Plasma.

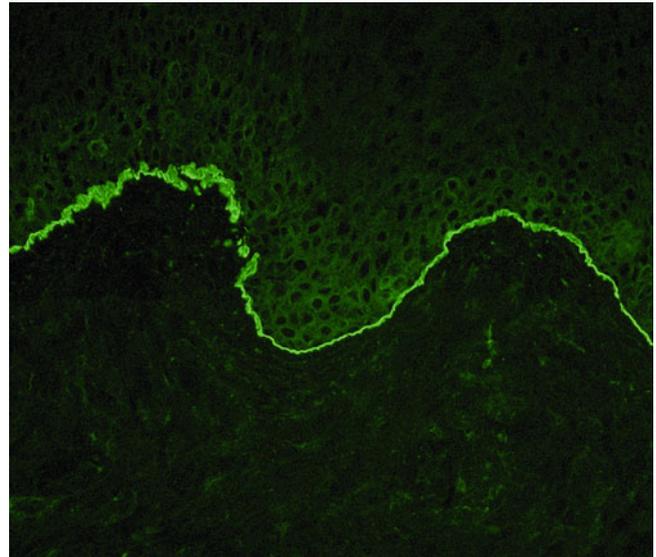
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** In der Immunfluoreszenz zeigen Gefrierschnitte von Ösophagus und Zunge eine lineare Färbung zwischen Stratum basale und Bindegewebe (s. Abbildungen).

Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenösophagus:



Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenzunge:



Einstiegsverdünnung ist 1:10. Ein monospezifischer ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** ist 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, die vom BP180 nur die diagnostisch relevante Zielstruktur aufweisen, die NC16A-Domäne, und zwar gleich mehrmals hintereinander. Diese Antigene werden im ELISA oder im indirekten Immunfluoreszenztest eingesetzt, man erhält eine Sensitivität von 90 %, bei einer bisher unerreichten Spezifität von 98 % (Sitaru et al. 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; s. Tabelle):

Erkrankung	Zielantigen
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 (Laminin 332) und C-terminales Ende des BP180

(Fortsetzung)

Erkrankung	Zielantigen
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 erythematoses	▶ 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 Gewebstransglutaminase sowie Z-AGFA: ▶ Antikörper gegen Gliadin; s. a. ▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen).

**Querverweise** ▶ Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen

## Literatur

- Schmidt E, Zillikens D (2013) Pemphigoid diseases. *Lancet* 381 (9863):320–332
- 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
- Zhi L (2003) Immunopathology of bullous pemphigoid, an autoimmune and inflammatory skin blistering disease. *Keio J Med* 52:128–133

## Autoantikörper gegen Epithelkörperchen

▶ Autoantikörper gegen Nebenschilddrüse

## 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 Erythrozytenantikörper (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 – Pathophysiologie** EA mit Spezifität gegen Blutgruppenmerkmale (▶ Blutgruppenbestimmung), die das Individuum selbst 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 fetalis/neonatorum).

EA mit Spezifität für Blutgruppenmerkmale, die das Individuum selbst besitzt (Autoantikörper), können zu einer autoimmunhämolytischen Anämie führen. Solche Antikörper treten idiopathisch oder in Verbindung mit anderen Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus erythematoses) 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 AB0-unverträglichen Blutkonserve).

**Untersuchungsmaterial** Indirekter Coombs-Test: Serum oder Plasma. Hämolysetest: Serum. Direkter Coombs-Test: Erythrozytensediment aus Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Indirekter Coombs-Test: Inkubation Antigenpositiver 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 irre-

gulären Antikörper nicht durch natürliche Anti-A- und Anti-B-Antikörper überdeckt werden.

Direkter Coombs-Test: 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 Anti-A/B-EA Hämolysentests anstelle der Agglutinationstests eingesetzt.

**Referenzbereich – Erwachsene** Indirekter Coombs-Test (irreguläre Antikörper): negativ. Direkter Coombs-Test: negativ. Anti-A/B-Hämolysintest: Referenzwerte müssen anhand eines Kontrollkollektivs laborspezifisch ermittelt werden.

**Indikation** Irreguläre (Allo-)Antikörper gegen EA werden vor jeder Bluttransfusion und im Rahmen der Schwangerenvorsorge 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, Berlin/Heidelberg/New York

## Autoantikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene

W. Stöcker und 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 (► [Autoan-](#)

[tikörper gegen Sm](#)) und Ro/SS-A (► [Autoantikörper gegen SS-A](#)), das Phosphoprotein La/SS-B (► [Autoantikörper gegen SS-B](#)) und Scl-70 (► [Autoantikörper gegen Scl-70](#)). Meist wird auch Jo-1 (► [Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase](#)) zu den ENA gezählt, obwohl es sich um ein zytoplasmatisches Antigen handelt.

## 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 \(F-Actin\)](#); [Anti-F-Actin-Antikörper](#)

**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 Muskulatur](#) („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 – Pathophysiologie** Hohe Konzentrationen der Autoantikörper gegen glatte Muskeln weisen auf eine Autoimmunhepatitis (AIH) hin. Ein Teil der Antikörper richtet sich gegen Konformationsepitope 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Bestimmung der Autoantikörper gegen F-Actin ist von besonderer Bedeutung für die Diagnose der Autoimmunhepatitis (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 Cholangitis (PBC, früher: Primär biliäre Zirrhose) und primär-sklerosierende Cholangitis (PSC; s. a. ▶ [Autoantikörper gegen glatte Muskulatur](#)).

## 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
- Villalta D, Girolami E, Alessio MG, Sorrentina MC, Tampoia M, Brusca I, Daves M, Porcelli B, Barberio G, Conte M, Pantarotto L, Bizzaro N, Study Group on Autoimmune Diseases of the Italian Society of Laboratory Medicine, Italy (2016) Autoantibody profiling in a cohort of pediatric and adult patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Lab Anal* 30(1):41–46

## Autoantikörper gegen Fc-Epsilon-Rezeptoren

- ▶ [Autoantikörper gegen IgE-Rezeptoren](#)

## Autoantikörper gegen Fibrillarin

- ▶ [Autoantikörper gegen Zellkerne](#)

## Autoantikörper gegen Filaggrin

- ▶ [Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide](#)

## Autoantikörper gegen filamentöses Actin (F-Actin)

- ▶ [Autoantikörper gegen F-Actin](#)

## Autoantikörper gegen Flotillin

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Anti-Flotillin-Antikörper](#); [Flotillin-Autoantikörper](#)

**Englischer Begriff** flotillin autoantibodies; anti-flotillin antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen Flotillin-1/2-Komplexe. Flotillin-1 und -2 sind periphere Membranproteine, die verstärkt in Muskel-, Fett- und Lungengewebe sowie im Gehirn exprimiert werden.

**Pathophysiologie** Flotillin-1 und -2 spielen eine Rolle beim Wachstum und der Regeneration beschädigter Axone in retinalen Ganglienzellen. Darüber hinaus wurden Funktionen in der Endozytose, der Signaltransduktion und der Prozessierung des Amyloidvorläuferproteins in Neuronen beschrieben. Über die Funktion der Flotillin-1/2-Homo- oder Heterokomplexe liegen wenig Informationen vor.

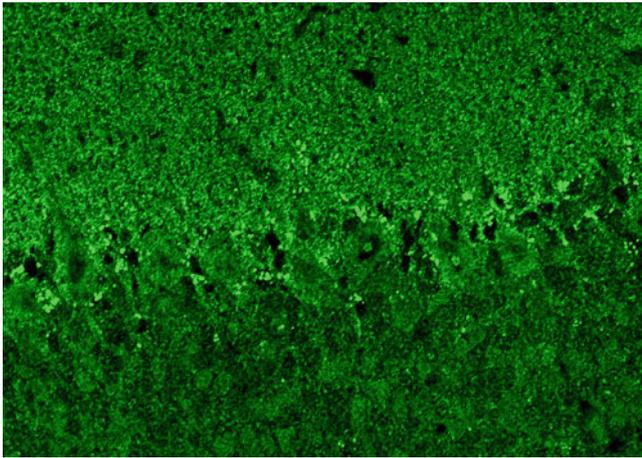
Antikörper gegen Flotillin-1/2-Komplexe wurden bei Patienten mit multipler Sklerose und optischer Neuritis berichtet. Eine mögliche pathogenetische Rolle wird diskutiert.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Liquor.

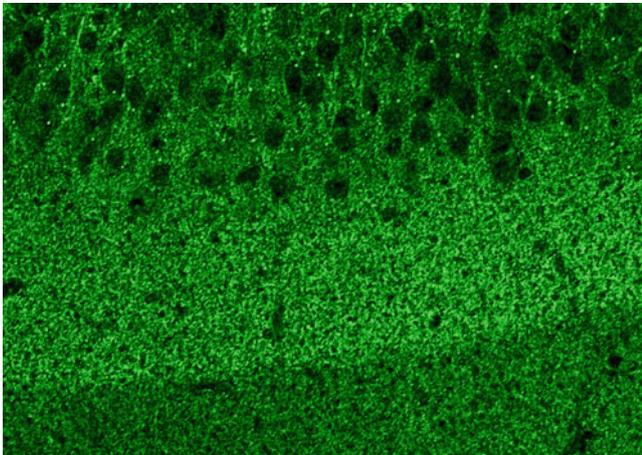
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Anti-Flotillin-Antikörper werden mithilfe der indirekten Immunfluoreszenz (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) nachgewiesen. Auf Gefrierschnitten des Hippocampus oder Kleinhirns (Ratte, Primat) ist bei Vorliegen spezifischer IgG eine feingranuläre Färbung der Molekularschicht erkennbar (s. die beiden folgenden Abbildungen).

Autoantikörper gegen Flotillin, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Kleinhirn (Ratte):

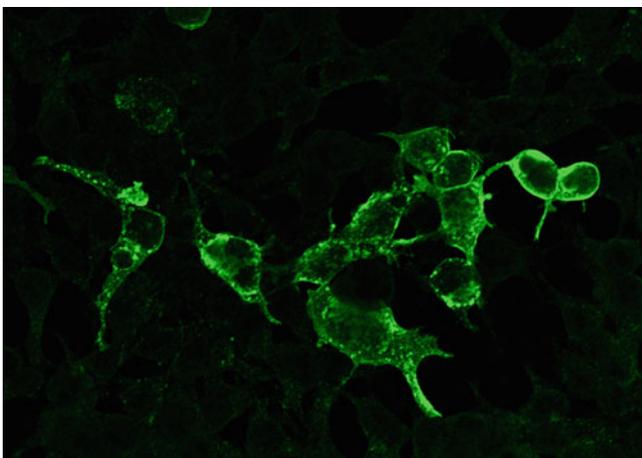


Autoantikörper gegen Flotillin, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Hippocampus (Ratte):



Zum monospezifischen Nachweis der Autoantikörper eigenen sich transfizierte HEK-Zellen, die Flotillin-1 und -2 rekombinant koexprimieren (s. nachfolgende Abbildung).

Autoantikörper gegen Flotillin, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat transfizierte Zellen:



**Diagnostische Wertigkeit** Anti-Flotillin-Antikörper wurden erstmals bei 14 Patienten mit multipler Sklerose (MS), häufig in Zusammenhang mit Enzephalomyelitis oder Entzündung des optischen Nerns, gefunden. Die Patienten wiesen keine Autoantikörper gegen Aquaporin-4 oder Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (Autoantikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein) auf. Über 500 getestete Kontrollproben waren negativ für Anti-Flotillin. Die Prävalenz der Autoantikörper in MS-Patienten wird auf 1–2 % geschätzt.

### Literatur

Hahn S, Trendelburg G, Scharf M, Denno Y, Brakopp S, Teegen B, Probst C, Wandinger KP, Buttman M, Haarmann A, Szabados F, vom Dahl M, Kämpfel T, Eichhorn P, Gold H, Paul F, Jarius S, Melzer N, Stöcker W, Komorowski L (2017) Identification of the flotillin-1/2 heterocomplex as a target of autoantibodies in bona fide multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 14:123

## Autoantikörper gegen $\alpha$ -Fodrin

W. Stöcker

**Synonym(e)** Anti- $\alpha$ -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 Zytoskelettstrukturen entsteht. Es wurde eine Assoziation mit dem Sjögren-Syndrom beschrieben.

**Funktion – Pathophysiologie** Fodrin ist einer der Hauptbestandteile des Zytoskeletts mit einer Heterodimerstruktur. 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Bei der Immunantwort gegen  $\alpha$ -Fodrin findet man in der Regel sowohl IgG- als auch IgA-Antikörper. Sie lassen sich durch ► [Enzymimmunoassay](#), ► [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 in Studien durchschnittlich erzielte diagnostische Sensitivität von Anti- $\alpha$ -Fodrin-Antikörpern für das Sjögren-Syndrom beträgt 39,3 % bei einer diagnostischen Spezifität von 83 %.

## 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, Zerebellum) 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 – 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 Temporallappenepilepsie. 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 Zerebellum als grobgranuläre Fluoreszenz vorwiegend des Stratum moleculare dar. Der monospezifische Nachweis erfolgt mittels transfizierter 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren finden sich in Serum oder Liquor von Patienten mit einer speziellen Form autoimmuner limbischer Enzephalitis, die

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 ▶ [Autoantikörper 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 neuronale Antigene](#) parallel zu untersuchen, was in vielen Fällen eine schnelle und sichere (ggf. unvermutete) lebenswichtige Diagnose zur Folge hat.

Akuttherapie: Methylprednisolon i.v. und Immunglobulin-konzentrate oder Plasmapherese.

Eskalation: Cyclophosphamid und Rituximab. Langzeittherapie: ggf. Azathioprin.

## Literatur

- Boronat A, Sabater L, Saiz A, Dalmau J, Graus F (2011) GABAB receptor antibodies in limbic encephalitis and GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 76:795–800
- Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, Friedman D, Skeen MB, Grisold W, Kimura A, Ohta K, Iizuka T, Guzman M, Graus F, Moss SJ, Balice-Gordon R, Dalmau J (2010) Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 9:67–76
- 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

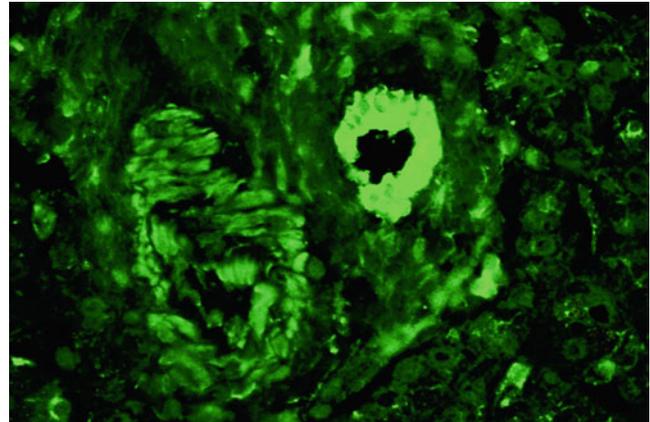
**Synonym(e)** [Gallengangsepithel-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** bile duct antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen das Epithel der Gallengänge

**Beschreibung** Im indirekten Immunfluoreszenztest (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit dem Substrat Ratten- oder Primatenleber beobachtet man eine charakteristische glatte Fluoreszenz des Gallengangsepithels im Bereich der Glisson-Trias (s. Abbildung).

Autoantikörper gegen Gallengangsepithel, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenleber:



Parallel findet man bei positiven Seren immer eine gleichartige Fluoreszenz des Ductus pancreaticus und des Peritonealepithels. Diese Reaktionen wurden bisher als unspezifisch angesehen (Jeffrey et al. 1990), überraschenderweise findet man sie aber nahezu regelmäßig bei Patienten mit paraneoplastischen Autoimmundermatosen, wahrscheinlich bestehen Kreuzreaktionen (▶ [Kreuzreaktivität](#)) oder es liegen Antigengemeinschaften mit Plakinen oder Plektinen 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 monospezifischem ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) (Bestimmung der Antikörper gegen Desmoplakin 1 und 2, Envoplakin, Periplakin und Plectin) überprüft werden. Im positiven Falle sollte eine dermatologische und internistische Untersuchung abgeschlossen 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 und C. Krüger

**Synonym(e)** [Autoantikörper gegen ganglionische nikotinische Acetylcholinrezeptoren](#); GN-AChR-Antikörper

**Englischer Begriff** autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors; antibodies against neuronal acetylcholine receptors in autonomic ganglia; GN-AChR antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen nikotinische Acetylcholinrezeptoren in autonomen Ganglien.

**Funktion – 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** Anti-GN-AChR-Antikörper werden mittels Radio-rezeptorassay bestimmt: Nach Inkubation des Patientenserums mit  $^{125}$ I-Epibatidin-markierten, ganglionischen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren wird durch einen Sekundärantikörper präzipitiert und die Radioaktivität im Präzipitat gemessen.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 Sicca-Syndrom. Die

Autoantikörperbestimmung dient der Abgrenzung von anderen Formen der Dysautonomie (s. a. [Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren](#)).

### Literatur

- Vernino S (2007) Autoimmune and paraneoplastic channelopathies. *Neurotherapeutics* 4:305–314  
 Vernino S (2008) Neuronal acetylcholine receptor autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci* 1132:124–128  
 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

## Autoantikörper gegen ganglionische nikotinische Acetylcholinrezeptoren

► [Autoantikörper gegen ganglionische Acetylcholinrezeptoren](#)

## Autoantikörper gegen Ganglioside

W. Stöcker und 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 (GM1,2,3: Monosialo-Ganglioside; GD1a,b; Disialo-Ganglioside; GT1b: Trisialo-Gangliosid; GQ1b: Tetrasialo-Gangliosid). 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).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Ganglioside werden monospezifische Testmethoden (► [Enzyme-linked](#)

**Immunsorbent Assay** oder ▶ **Immunblot**) 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 % (s. Tabellen; nach Meyer et al. 2000).

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

Prävalenzen der IgM-Autoantikörper gegen Ganglioside (%):

Patientengruppe (Patientenanzahl)	GM1	GM2	GM3	GD1a	GD1b	GT1b	GQ1b
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

Darüber hinaus sind IgG-Autoantikörper gegen GQ1b bei autoimmunvermittelten Entzündungen im Bereich des Hirnstammes (Bickerstaff-Enzephalitis) diagnostisch wegweisend.

## Literatur

- Heidenreich F (1998) Autoantibodies associated with peripheral neuropathies. In: Conrad K, Humbel RL, Meurer M, Shoenfeld Y, Tan EM (Hrsg) Pathogenic and diagnostic relevance of autoantibodies. Pabst Science Publishers, Lengerich, S 316–327
- Meyer W, Schneider B, Klotz M, Schlumberger W, Stöcker W (2000) EUROLINE ganglioside profile: A new membrane test for the detection of autoantibodies against gangliosides. In: Conrad K et al (Hrsg) Autoantigens and autoantibodies: diagnostic tools and clues to understanding autoimmunity. Pabst Science Publishers, Lengerich, S 619–620

## Autoantikörper gegen Gerinnungsfaktoren

- ▶ Antikörper gegen Heparin/PF4
- ▶ Autoantikörper gegen Prothrombin
- ▶ Lupus-Antikoagulans

## Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase

W. Stöcker

**Synonym(e)** **Anti-Endomysium-Antikörper; Anti-tTG-Antikörper; Gewebstransglutaminase-Antikörper**

**Englischer Begriff** antibodies to tissue transglutaminase; anti-ttg

**Definition** Antikörper gegen die Gewebstransglutaminase (tTG) treten (meist zusammen mit ▶ **Antikörper 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 – Pathophysiologie** Die Gluten-sensitiven Enteropathie wird bei disponierten Personen durch den Verzehr Gluten-haltiger Getreideprodukte (▶ **Gluten**) hervorgerufen. 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 Zöliakie-assoziierte (desamidierte) Gliadin-Fragmente (Z-AGFA; ▶ **Antikörper 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 den 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 Zöliakiediagnostik 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 Autoantikörpern gegen

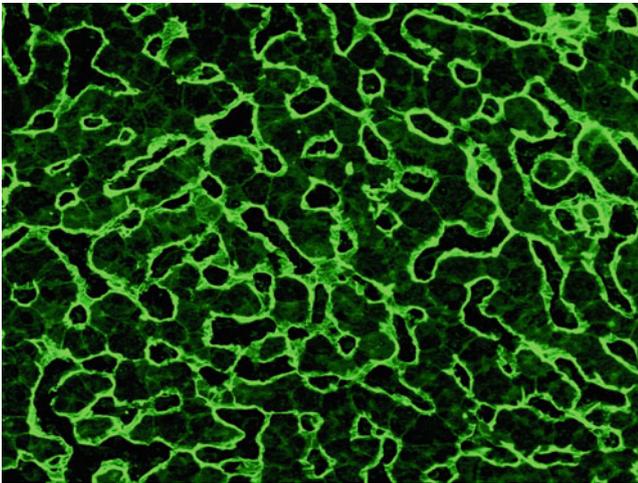
glatte Muskeln denkbar ungeeignet. Dieterich et al. konnten im Jahr 1997 als Zielantigen die Gewebstransglutaminase identifizieren.

**Untersuchungsmaterial** Serum oder Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

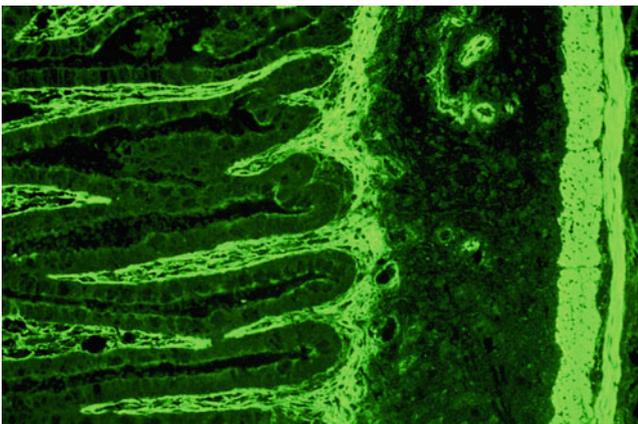
**Analytik** Goldstandard für die Bestimmung der Anti-tTG ist die indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit Gefrierschnitten von Primatenorganen als Antigen-Substrate. Besser geeignet als Ösophagus sind: Darm, Leber (s. folgende Abbildung), Plazenta und Nabelschnur.

Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenleber:



Mit dem Substrat 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 (s. folgende Abbildung).

Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatendarm:



Als Ausgangsverdünnung des Patientenserums wird 1:10 empfohlen, Antikörpertiter bis 1:1000 sind keine Seltenheit.

Für den ELISA (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)) wird native Gewebstransglutaminase aus humaner Plazenta oder rekombinantes humanes Antigen hochgereinigt und als Substrat zur Beschichtung der ELISA-Platten eingesetzt. Wird das Beschichtungsantigen aus Meerschweinchenleber isoliert, besteht die Gefahr, dass viele Zöliakie-Patienten aufgrund der zu geringen Antigenverwandtschaft nicht erfasst werden, es treten auch zu viele unspezifische Reaktionen auf.

Mit der GSE assoziiertes Anti-tTG besteht vorwiegend aus IgA, die Immunglobulinklasse IgG kommt, in niedriger Konzentration, nur bei ca. 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 und ELISA beträgt bei Titern ab 1:32 nahezu 100 %, sofern humane (native oder rekombinante) Antigene im ELISA eingesetzt werden. Darüber hinaus stehen mittlerweile auch Linienblots (► [Immunblot](#)) und Chemilumineszenz-Immunoassays (s. a. ► [Enzymimmunoassay](#)) für die Diagnostik der Zöliakie zur Verfügung.

**Indikation** Chronische Diarrhoe, Gedeihstörungen, retardierte Entwicklung, chronische Dermatitis.

Ein Anti-tTG-Test ist in der Lage, zusammen mit dem Nachweis von Antikörpern gegen desamidiertes Gliadin die klinische Diagnose GSE oder Dermatitis herpetiformis Dühring abzusichern. Eine solche Analyse wird auch bei Verwandten von Patienten mit Zöliakie 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 nicht bei allen diesen Patienten immer gleich eine Darmspiegelung veranlassen und eine Gluten-freie Diät verordnen kann, bleiben viele Verdachtsfälle ungeklärt, und mancher Zöliakie-Kranke 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 10, deren Krankheit nicht aufgedeckt wird. Es ist ein glücklicher Umstand, dass man heute durch eine einfache Laboruntersuchung Klarheit schaffen kann.

**Interpretation** Anti-tTG kommen bei Gesunden praktisch nicht und bei Patienten mit anderen Darmerkrankungen äußerst selten vor, bei unbehandelter GSE beträgt ihre Prävalenz

dagegen nahezu 100 %. Die meisten Patienten mit GSE weisen auch Antikörper gegen desamidierte Gliadinfragmente (Z-AGFA) auf (Prävalenz 95 %). Diese haben ihren Nutzen bei der Verlaufskontrolle und bei der Überwachung der Gluten-freien Diät oder eines Glutenbelastungstests. Während man Antikörper gegen natives Gliadin häufig auch bei Gesunden findet, wie zum Beispiel bei Kleinkindern, deren Speiseplan gerade um Cerealien bereichert wurde, sind Z-AGFA hochspezifisch.

## Literatur

- Chorzelski TP, Sulej J, Tchorzewska H et al (1983) IgA class endomysium antibodies in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Ann N Y 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
- Prause C, Richter T, Koletzko S et al (2009) New developments in serodiagnosis of childhood celiac disease: assay of antibodies against deamidated gliadin. *Ann N Y Acad Sci* 1173:28–35
- Seah PP, Fry L, Rossiter MA et al (1971) Antireticulin antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet* 2:681–682

## Autoantikörper gegen glatte Muskulatur

W. Stöcker

**Synonym(e)** Actin-Autoantikörper; SMA; ASMA

**Englischer Begriff** smooth muscle antibodies; SMA; anti-smooth muscle antibodies

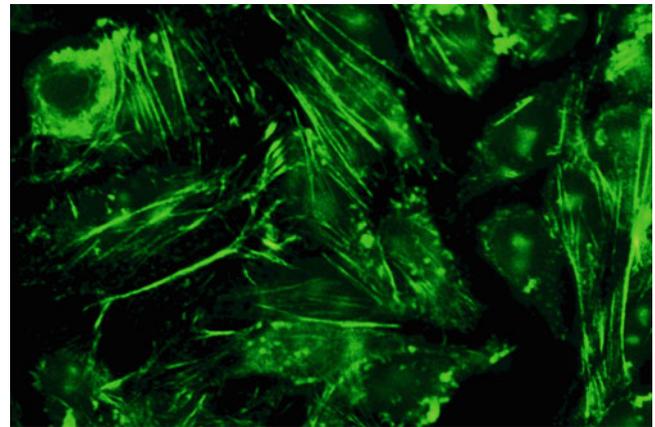
**Definition** Antikörper gegen verschiedene Antigene der glatten Muskeln. Das wichtigste Zielantigen der ASMA ist das Protein Actin (► [Autoantikörper gegen F-Actin](#)).

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

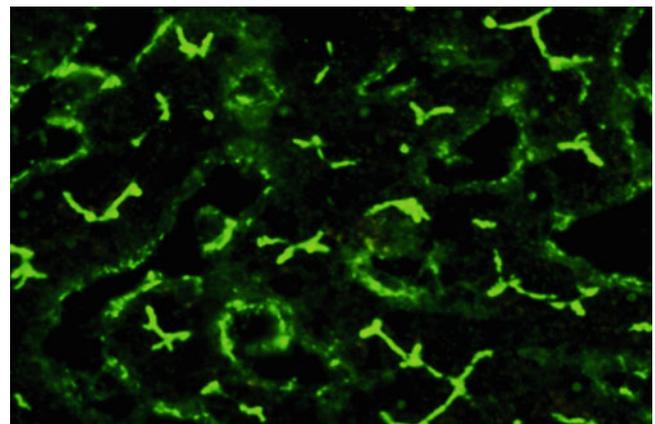
**Analytik** Zum Nachweis der Autoantikörper gegen glatte Muskeln durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#); Ausgangsverdünnung 1:100) können Gefrierschnitte verschiedener Organe eingesetzt werden. Es eignen sich unter anderem Magen und Darm oder Niere vieler Spezies, die eine Muskelschicht oder ausreichend viele Arterien aufweisen. Auch die Portalvenenanteile der Glisson-Trias bei der Rattenleber reagieren. Standardsubstrat ist Rattenmagen. ASMA zeigen hier eine deutliche zytoplasmatische Fluoreszenz der Tunica muscularis propria, der Lamina muscularis mucosae einschließlich der interglandulären kontraktile Fibrillen, die zwischen den Fundusdrüsen durch die Schleimhaut ziehen, sowie die Muskelanteile der Arterien. Bei negativen Proben weisen die kontraktile Elemente keine Färbung auf. Eine Fluoreszenz anderer Strukturen wird nicht bewertet.

Ein Teil der Antikörper gegen glatte Muskeln ist gegen das Protein Actin (► [Autoantikörper gegen F-Actin](#)) gerichtet und wird im indirekten Immunfluoreszenztest mit Kombinationen aus Zell- (HEp-2-Zellen, VSM47-Zellen) und Gewebesubstraten (Primatenleber, Rattenmagen, Rattenniere) untersucht (Ausgangsverdünnung: 1:100; s. Abbildungen). Typisch ist die Fluoreszenz des Zytoskeletts der HEp-2-Zellen (einzelne bis zahlreiche gebündelte Faserstrukturen, die vorwiegend im Zytoplasma verlaufen) und das mikrofilamentöse Muster auf VSM47-Zellen („vascular smooth muscle“) sowie die Anfärbung der Gallencanaliculi der Primatenleber. Antikörper gegen Actin konnten bisher weder durch ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) noch durch ► [Western blot](#) bestimmt werden, da sie gegen Konformationsepitope gerichtet sind.

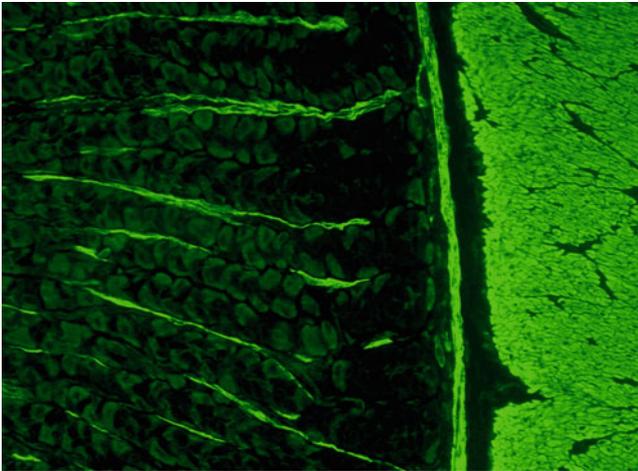
Autoantikörper gegen glatte Muskulatur, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat HEp-2-Zellen:



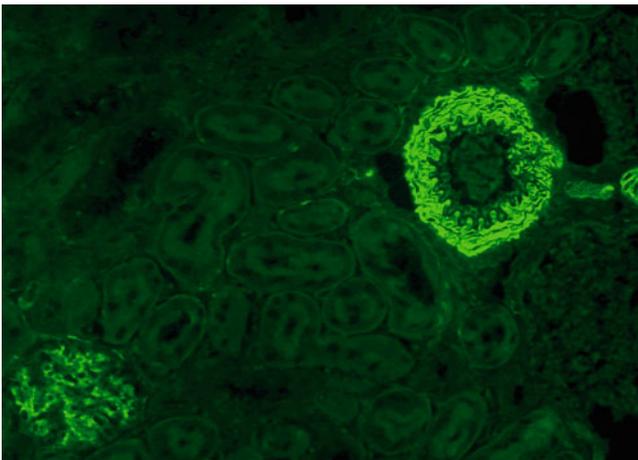
Autoantikörper gegen glatte Muskulatur, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenleber:



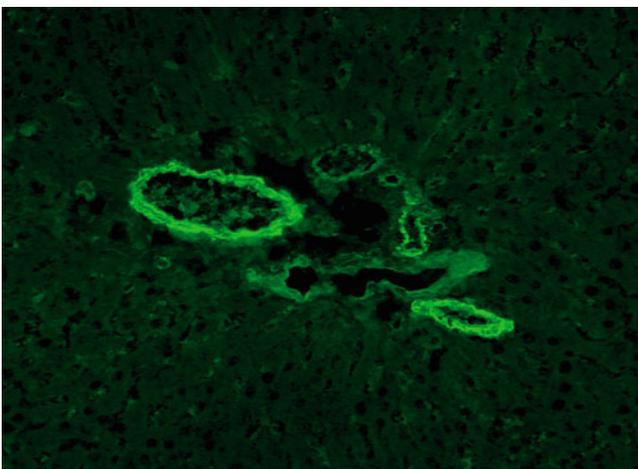
Autoantikörper gegen glatte Muskulatur, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Rattenmagen:



Autoantikörper gegen glatte Muskulatur, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Rattenniere:



Autoantikörper gegen glatte Muskulatur, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Rattenleber:



**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**Indikation** Verdacht auf Autoimmunhepatitis (autoimmune [lupoid] chronisch aktive Hepatitis).

**Interpretation** 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 ASMA-Titer findet man auch bei Patienten mit primär biliärer Cholangitis (früher: primär biliäre Zirrhose, ca. 20 %), alkoholisch bedingter Leberzirrhose, Gallengangverschluss und bei 5 von 100 gesunden Personen.

Autoantikörper gegen glatte Muskeln werden darüber hinaus bei infektiöser Mononukleose und anderen Virusinfektionen nachgewiesen sowie bei systemischem Lupus erythematodes, 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](#)

**Englischer Begriff** anti-gliol/neuronal nuclear autoantibodies

**Definition** Autoantikörper gegen nukleäre Antigene der Bergmann-Gliazellen. Neue Forschungserkenntnisse legen nahe, dass AGNA nicht, wie zuvor angenommen, identisch sind mit Antikörpern gegen SOX1.

**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 Purkinje-Zellschicht.

AGNA werden wegen der differenzialdiagnostischen Verwandtschaft der assoziierten Erkrankungen mit anderen paraneoplastischen neurologischen Syndromen parallel zu den übrigen ► **Autoantikörper gegen neuronale Antigene** untersucht.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma oder Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei werden mit folgenden neurologischen Erkrankungen in Verbindung gebracht: Lambert-Eaton-myasthenisches Syndrom (LEMS), Kleinhirndegeneration und sensible Neuropathie. Anti-SOX1 und AGNA treten bei paraneoplastischen Neuropathien häufig zusammen auf, können jedoch auch getrennt voneinander vorkommen. Anti-SOX1-Antikörper werden heute als generelle Tumormarker, insbesondere für das Vorliegen eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms, betrachtet.

## Literatur

- Graus 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
- Sabater L, Titulaer M, Saiz A, Verschuuren J, Güre AO, Graus F (2008) SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 70:924–928
- Tschernatsch M, Singh P, Gross O, Gerriets T, Kneifel N, Probst C, Malas S, Kaps M, Blaes F (2010) Anti-SOX1 antibodies in patients with paraneoplastic and non-paraneoplastic neuropathy. *J Neuroimmunol* 226:177–180

## 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; GBM (auto)antibodies

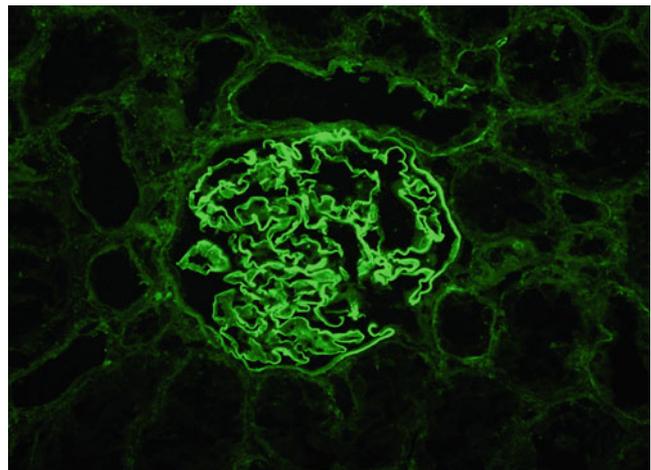
**Definition** Zielantigen der Goodpasture-Antikörper sind  $\alpha$ -3-Ketten des Typ-IV-Kollagens in der Basalmembran der Nierenglomeruli. Diese enthalten die relevanten Epitope des GBM-Antigens (NC-1-Domäne).

**Funktion – Pathophysiologie** Das Goodpasture-Syndrom ist eine seltene Nierenerkrankung. Klinisch besteht eine Kombination aus rapid-progressiver Glomerulonephritis und Hämoptyse mit rezidivierenden Parenchymblutungen (Lungenhämosiderose). 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Zum Nachweis der Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran durch indirekte Immunfluoreszenz (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) werden Gewebeschnitte der Primatenniere als Standardsubstrat eingesetzt, wie die nachfolgende Abbildung zeigt:



Parallel dazu kann man auch Lungengewebe als Substrat verwenden und Antikörper gegen die Basalmembran der Lungenalveolen mit untersuchen. Eine Kombination der Gewebesubstrate mit hochreinem, rekombinant hergestelltem GBM-Antigen als Substrat im IIFT ermöglicht es, positive Reaktionen auf den Geweben im gleichen Testansatz monospezifisch zu bestätigen. 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.

Der monospezifische ▶ **Enzymimmunoassay** (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** [ELISA], Chemilumineszenz-Immunoassay) und Linienblots (▶ **Immunblot**) verwenden häufig das hochgereinigte Autoantigen aus Kollagen IV.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**Indikation** Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran der Niere sind mit dem Goodpasture-Syndrom (pulmorenales 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 Lungenhämorrhagie kennzeichnend, wobei als erstes Zeichen häufig Lungenblutungen auftreten.

Wegen der gravierenden Bedeutung dieser Diagnostik empfiehlt es sich, IIFT und ELISA parallel einzusetzen 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 Anti-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 un-

günstige Entwicklung hin. Bei negativem Befund und weiter bestehendem Verdacht auf eine Anti-GBM-Glomerulonephritis ist eine Nierenbiopsie angezeigt.

## Literatur

- 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
- Hellmark T, Johannson C, Wieslander J (1994) Characterization of anti-GBM antibodies involved in Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 46:823–829
- Mastroianni-Kirsztajn G, Hornig N, Schlumberger W (2015) Autoantibodies in renal diseases – clinical significance and recent developments in serological detection. *Front Immunol* 6:221

---

## Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase

W. Stöcker

**Synonym(e)** Autoantikörper gegen GAD; GAD65-Antikörper; GADA; Glutamat-Decarboxylase-Antikörper

**Englischer Begriff** glutamic acid decarboxylase autoantibodies

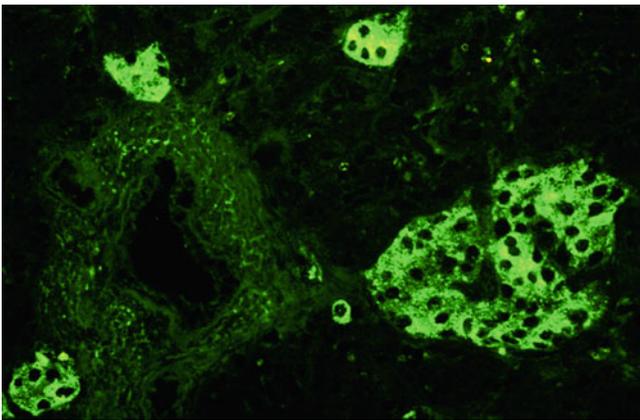
**Definition** Das Enzym Glutamat-Decarboxylase (GAD) katalysiert die Synthese des Neurotransmitters  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), es kommt in den 2 Isoenzymen GAD65 und GAD67 vor. Der Nachweis der Autoantikörper gegen das 65-kDa-Protein der Glutamat-Decarboxylase ist Bestandteil der Diagnostik des Insulin-abhängigen Diabetes mellitus. Eine weitere starke Assoziation besteht zu neurologischen Erkrankungen, u. a. dem Stiff-Person-Syndrom (früher: Stiff-Man-Syndrom) sowie Kleinhirnataxie und limbische Enzephalitis, selten auch in Kombination mit einem Tumor (paraneoplastisches Syndrom).

**Funktion** Die durch GAD katalysierte Reaktion ist der einzige natürliche Weg zur Biosynthese der GABA, dem wichtigsten Neurotransmitter inhibitorischer Synapsen im ZNS. Die Isoformen GAD65 und GAD67 werden im ZNS entsprechend ausschließlich in GABAergen Neuronen exprimiert, GAD65 wird darüber hinaus auch in der Bauchspeicheldrüse gebildet.

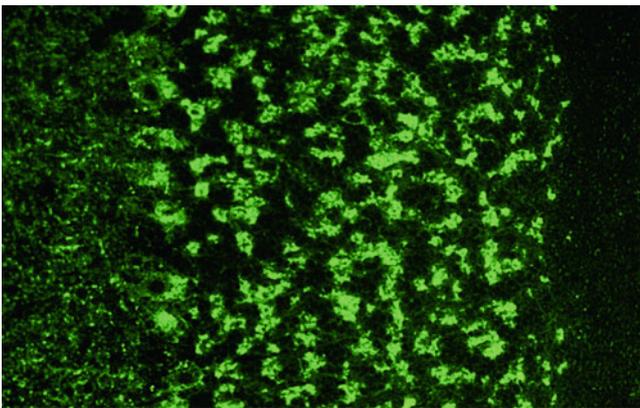
**Analytik** Im Rahmen der Diabetesdiagnostik lassen sich Autoantikörper gegen GAD durch indirekte Immunfluores-

zenz (IIFT, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)), ► [Radioimmunoassay](#) und Enzymimmunoassays (u. a. ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) [ELISA], Chemilumineszenz-Immunoassay) bestimmen. Ein speziell konfigurierter ELISA, bei dem die Autoantikörper von Festphase-immobilisiertem GAD und markiertem GAD aus der flüssigen Phase umfängen 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 Gewebeschnitte des Primatenpankreas und des Primatenkleinhirns eingesetzt (s. Abbildungen).

Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenpankreas:



Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenkleinhirn:



Mit positiven Seren werden die Pankreasinseln sehr feingranuliert zytoplasmatisch angefärbt. Dass Antikörper gegen Pankreasinseln bei Typ-I-Diabetes mellitus auch 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). Die Fluoreszenz sowohl der Inselzellen als auch der grauen Substanz konnte durch eine Inkubation der Seren von Diabetikern mit homogenisiertem humanen Gyrus praecentralis neutralisiert werden. Einige Pankreasinsel-Antikörper-positive Seren von Patienten mit Diabetes mellitus reagieren nicht mit grauer Substanz. Bei diesen bringt die Vorinkubation mit dem Homogenat auch keine Reduktion des Antikörpertiters.

Pankreasgewebe und Primatenkleinhirn werden auch als IIFT-Substrate in der neurologischen Diagnostik eingesetzt: Die Körnerschicht des Kleinhirns zeigt eine (stärkere) „Leopardenfell-ähnliche“ Fluoreszenz, die Molekularschicht eine (schwächere) gleichmäßige, granuläre Fluoreszenz, unter Aussparung der Zellkerne. Es reagiert die graue Substanz auch aller anderen Regionen des zentralen Nervensystems. Weiterhin stehen GAD-transfizierte Zellen und ► [Immunblot](#) für den Nachweis von Anti-GAD65-Antikörpern in neurologischen Proben zur Verfügung.

**Untersuchungsmaterial** Serum oder Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Im Zuge der Autoimmunreaktion kommt es beim Insulin-abhängigen Diabetes mellitus (IDDM) sehr früh zur Bildung von Autoantikörpern gegen verschiedene Inselzellantigene, 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 (GAD65), 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. Autoantikörper gegen GAD65 werden bei 70–90 % der neu diagnostizierten Typ-I-Diabetiker gefunden, es bestehen aber Kreuzreaktionen (► [Kreuzreaktivität](#)) mit GAD67. Vor Ausbruch der Erkrankung weisen Anti-GAD-Antikörper auf ein hohes individuelles Diabetesrisiko hin und gelten als Marker der sogenannten prädiabetischen Phase. Um ein Diabetesrisiko im individuellen Fall gut abschätzen 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: Immunsup-

pression oder Diabetikerdiät über mehrere Jahre (unbeschäftigte Pankreasinseln exponieren weniger Autoantigene; s. a. ► [Autoantikörper gegen Pankreasinseln](#)). 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 Antigenexpression nur anfachen 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 Liquor sind des Weiteren bei 60–100 % der Patienten mit Stiff-Person-Syndrom (SPS), einer seltenen neurologischen Erkrankung mit progredienter Muskelrigidität, Spasmen und resultierenden Skelettdeformationen, oder dessen klinischen Varianten (Stiff-Limb-Syndrom; progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonien) nachweisbar. Zu möglichen Begleitmanifestationen des Stiff-Person-Syndroms gehören Typ-1-Diabetes mellitus, Autoimmunthyreoiditis, Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom und Kolonkarzinom. Auch bei Fällen von nicht paraneoplastischer limbischer Enzephalitis oder zerebellarer Ataxie können GAD-spezifische Antikörper auftreten. Das Risiko für ein paraneoplastisches neurologisches Syndrom steigt bei Anti-GAD-positiven Patienten ab einem Alter von 50 Jahren.

## 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
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 15(4):391–404
- Krüger C, Stöcker W, Schlosser M (2006) Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL (Hrsg) *Autoantibodies*, 2. Aufl. Elsevier, Burlington, S 369–378
- 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
- Saiz A, Balncó Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, Ramió-Torrentà GF (2008) Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 131:2553–2563
- 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. *Immunobiology* 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

## Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren 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 neuronale Antigene](#).

**Funktion – Pathophysiologie** AMPA-Rezeptoren bilden eine Untergruppe der Glutamatrezeptoren, der am weitesten verbreiteten Neurotransmitterrezeptoren im Zentralnervensystem. Sie sind aus 4 Untereinheiten mit einer Masse von jeweils etwa 100 kDa aufgebaut, die mit GluR1 bis GluR4 („alternativ *gria1-gria4*“) 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: Bei positiver Reaktion zeigt sich eine charakteristische Anfärbung der Molekularschicht des Hippocampus, der Körner- und Molekularschicht des Kleinhirns sowie der Purkinje-Zellen. 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen die Untereinheiten GluR1 und GluR2 der AMPA-Rezeptoren finden sich bei einer Untergruppe von Patienten mit einer autoim-

munvermittelten limbischen Enzephalitis, Entzündung des medialen Temporallappens, der Corpora amygdalea und des orbitofrontalen Kortex. Charakteristische Symptome sind eine Störung des Kurzzeitgedächtnisses, Verhaltensauffälligkeiten und epileptische Anfälle. Bei 50–70 % der Patienten mit Antikörpern gegen AMPA-Rezeptoren liegt zusätzlich ein Bronchiakarzinom, 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 Großhirnhemisphäre 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

- 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, Bataller 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
- Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC et al (1994) Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 265:648–651

## Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ NMDA

W. Stöcker

**Synonym(e)** Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper; NMDA-Rezeptor-Autoantikörper

**Englischer Begriff** NMDA receptor autoantibodies; anti-NMDA receptor antibodies

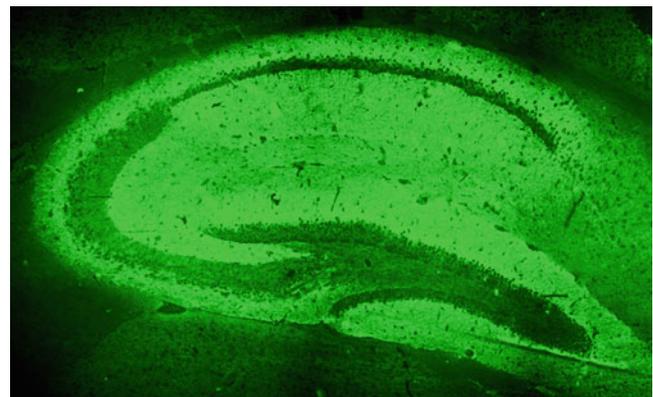
**Definition** Autoantikörper gegen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptoren. N-Methyl-D-Aspartat gehört zu den synthetischen ▶ **Aminosäuren**. Sie kommt in der Natur nor-

malerweise nicht vor, wird aber für neurophysiologische Experimente eingesetzt. Strukturell stellen NMDA-Rezeptoren Heterodimere dar, bestehend aus den Untereinheiten NR1 und NR2; s. a. ▶ **Autoantikörper gegen neuronale Antigene**.

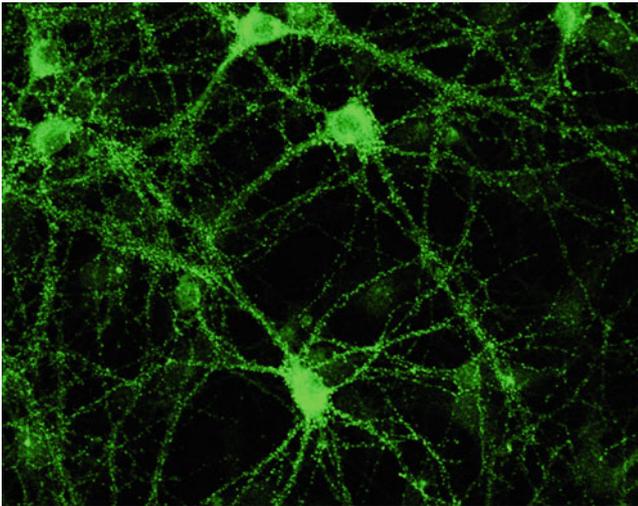
**Funktion – Pathophysiologie** NMDA-Rezeptoren gehören zu den ionotropen Glutamat-Rezeptoren. Dies sind Ionenkanäle in der Zellmembran, die durch die Bindung ihres Liganden Glutamat aktiviert werden. In der postsynaptischen Membran lokalisiert, steuern sie den Ionenfluss an der nachgeschalteten Nervenzelle der Synapse, und zwar selektiv nach Art der Ionen. Der Kanal besitzt verschiedene Bindungsstellen für unterschiedliche Liganden, welche die Rezeptorfunktion steuern. Neben der Bindungsstelle für den eigentlichen Botenstoff Glutamat (Agonist) und einer Bindungsstelle für den Koagonisten Glycin zeigt der NMDA-Rezeptor Bindungsstellen 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. Bei positiver Reaktion im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) zeigt sich auf dem Substrat Hippocampus eine charakteristische Anfärbung der inneren Molekularschicht (s. Abbildungen), auf dem Substrat Kleinhirn eine Anfärbung der Körnerschicht.

Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ NMDA, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Hippocampus (Maus):



Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ NMDA, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat ex vivo kultivierte Mausneuronen des Hippocampus:



Zum monospezifischen Nachweis der Autoantikörper eignen sich transfizierte HEK-Zellen („human embryonic kidney cells“) als IIFT-Substrat.

**Untersuchungsmaterial** Serum oder Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 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 Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (limbische Enzephalitis) ist eine erstmals im Jahr 2007 beschriebene Autoimmunerkrankung. Bei einem Drittel der Fälle ist sie 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 Antikörperuntersuchung gerettet werden!). Erste Anzeichen sind oft epileptische Anfälle und Katatonie-ähnliche Bewusstseinsstörungen. Charakteristisch sind Autoantikörper gegen NMDA-Rezeptoren (NR1-Untereinheit) 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, Steroide; Langzeit: Azathioprin, Cyclophosphamid, Rituximab. In einer retrospektiven Studie mit 5 Patienten mit schwerer und/oder therapierefraktärer Anti-NMDAR-Enzephalitis konnte eine Wirksamkeit des Proteasominhibitors Bortezomib gezeigt werden. Kognitive Defizite (Sklerose des Hippocampus) und Rezidivrate

reduzieren sich durch frühe und aggressive Therapie. Positive Reaktionen in IgA und IgM wurden bisher bei Demenz, deliranten Syndromen (organischen Psychosyndromen) und peripheren Neuropathien beobachtet. Für die Diagnostik der limbischen Enzephalitis sind sie ohne Bedeutung.

Es empfiehlt sich, zusätzlich die wichtigsten anderen Autoantikörper gegen neurale 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 Neurol* 7:1091–1098
- Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aquilar E, McCracken L, Leypoldt F, Gleichman AJ, Balice-Gordon R, Rosenfeld MR, Lynch D, Graus F, Dalmau J (2014) Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 13(2):167–177
- Prüss H, Dalmau J, Harms L, Höltje M, Ahnert-Hilger G, Borowski K, Stoecker W, Wandinger KP (2010) Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 75:1735–1739
- Scheibe F, Prüss H, Mengel AM, Kohler S, Nümann A, Köhnlein M, Ruprecht K, Alexander T, Hiepe F, Meisel A (2017) Bortezomib for treatment of therapy-refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 88(4):366–370
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, Honig LS, Benseler SM, Kawachi I, Martinze-Hernandez E, Aguilar E, Gresa-Arribas N, Ryan-Flourance TA, Saiz A, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Graus F, Dalmau J (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. *Lancet Neurol* 12(2):157–165
- 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 Gly-

cinrezeptoren 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 – Pathophysiologie** Glycinrezeptoren gehören zur Klasse der inhibitorischen Liganden-gesteuerten Ionenkanäle. Die Bindung des Neurotransmitters (s. ► [Neurotransmitter](#)) 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 Hyperekplexie, wie sie hereditär auch hervorgerufen wird durch Mutationen des Gens GLRA1, das die  $\alpha 1$ -Untereinheit des Glycinrezeptors kodiert.

**Analytik** Die Bestimmung von Autoantikörpern gegen Glycinrezeptoren ist mittels GlyR-transfizierter humaner Zellen im indirekten Immunfluoreszenztest (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) möglich.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma oder Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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

- Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, Lang B, Pettingill P, Carr A, Sheerin UM, Press R, Lunn MP, Lim M, Maddison P, Meinck HM, Vandenberghe W, Vincent A (2014) Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain* 137(Pt 8):2178–2192
- Hutchinson M, Waters P, McHugh J, Gorman G, O’Riordan S, Connolly S, Hager H, Yu P, Becker C-M, Vincent A (2008) Progres-

sive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. *Neurology* 71:1291–1292

- Mas N, Saiz A, Leite MI, Waters P, Baron M, Castano D, Sabater L, Vincent A, Graus F (2011) Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:1399–1401
- 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
- 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
- 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 GP 210

**Definition** Das GP 210-Autoantigen ist ein Glykoprotein der Kernmembran und integraler Bestandteil des Kernporenkomplexes. Das Proteingerüst setzt sich aus 3 Domänen zusammen. Mindestens 2 davon enthalten Epitope, die mit den Autoantikörpern reagieren.

**Funktion – Pathophysiologie** Bei einem Drittel der Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC, chronische nichteitrige destruierende Cholangitis; früher: primär biliäre Zirrhose) können mittels indirekter Immunfluoreszenz Autoantikörper gegen mehrere spezifische Zellkernantigene nachgewiesen werden, darunter Antikörper gegen Sp100, Proteine aus Krebszellen (Promyelozytenleukämie: PML), Antigene der Kernmembran (Lamine, Lamin-B-Rezeptoren) sowie Komponenten des Kernporenkomplexes (GP 210); ► [PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper](#).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** In der Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) reagieren Autoantikörper gegen GP 210 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 Zellkernantikörper (► [Autoantikörper gegen Zellkerne](#)) mit homogenem Muster abgrenzen lassen. Die Serumausgangsverdünnung ist 1:100.

Im ► [Enzymimmunoassay](#) (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassays) oder in ► [Immunblot](#)-Systemen kommt beim Nachweis dieser Antikörper aus Zellkulturen isoliertes, ggf. rekombinantes GP 210 zum Einsatz.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**Indikation** Primär biliäre Cholangitis (PBC) und Overlap-Syndrom (Autoimmunhepatitis und PBC).

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen GP 210 werden bei etwa 20–30 % der Patienten mit primär biliärer Cholangitis 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, GP 210, AMA-M2 und M2-3E (► [Autoantikörper gegen Mitochondrien](#)) 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

- Courvalin J-C, Lassoued K, Bartnik E, Blobel G, 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
- Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wiesierska-Gadek J (2005) Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 25:298–310
- Szostecky C, Guldner HH, Will H (1997) Autoantibodies against „nuclear dots“ in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17:71–78
- Wiesierska-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

## Autoantikörper gegen $\beta$ 2-Glykoprotein I

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Anti- \$\beta\$ 2-Glykoprotein-I-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** antibodies to  $\beta$ 2-glycoprotein I

**Definition**  $\beta$ 2-Glykoprotein I ( $\beta$ 2GP1) ist ein Phospholipid-bindendes Plasmaprotein. Im Zusammenhang mit Autoimmunreaktionen fungiert es als Kofaktor der Antikörperbindung an das Phospholipid Cardiolipin.

**Funktion – Pathophysiologie** ► [Autoantikörper gegen Phospholipide](#).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 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 Screeningmethode 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 6–12 Wochen wiederholt werden, da erst ein zweimaliger positiver Befund die serologischen APS-Kriterien erfüllt. Bei negativem Cardiolipinantikörperbefund 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 Antiphospholipid-Syndrom (APS) zusammengefasst. Antikörper gegen  $\beta$ 2GP1 treten mit hoher Prävalenz (60–90 %) bei APS-Patienten auf, ihre Präsenz (persistierend über mehrere Wochen) gilt gemäß der Kriterienliste zur APS-Diagnose nach Miyakis et al. (2006) bei entsprechenden klinischen Anzeichen als Beweis für das Vorliegen eines APS. Antikörper gegen  $\beta$ 2GP1 werden auch bei Anticardiolipin-negativen APS-Patienten gefunden und umgekehrt. Die parallele Bestimmung beider Parameter erhöht also die serologische Trefferquote für diese Erkrankung. 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

- Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, Pierangeli SS (2012) International consensus guidelines in anticardiolipin and anti- $\beta$ 2-Glykoprotein I testing. *Arthritis Rheum* 64(1):1–10
- 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
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, Groot de PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2):295–306

## 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

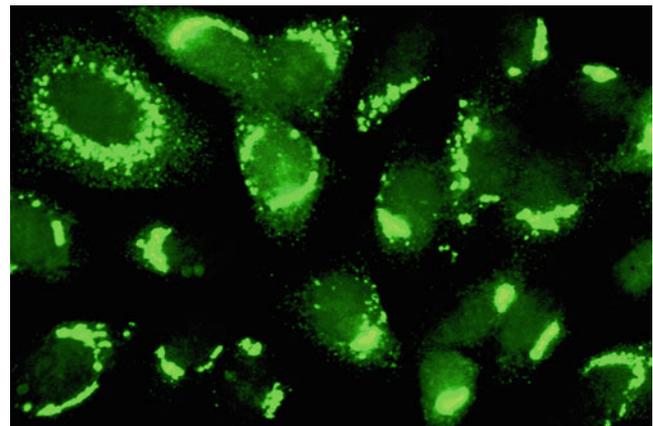
**Definition** Autoantikörper, die sich gegen Antigene des Golgi-Apparats im Zytoplasma richten. Der Golgi-Komplex beinhaltet die folgenden antigenen Determinanten:

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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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, wie die folgende Abbildung zeigt:



Bei HEp-2-Zellen, die sich in Mitose befinden, ist der Golgi-Apparat weitestgehend aufgelöst. Die Antikörper zeigen dort keine Reaktion. Auf Gefrierschnitten der Primatenleber ist das Zytoplasma der Hepatozyten ebenfalls angefärbt.

Die Ausgangsverdünnung für das Serum ist 1:100.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen die Antigene des Golgi-Apparats treten bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen auf, insbesondere bei systemischem Lupus erythematodes und Sjögren-Syndrom. Wegen der geringen Krankheitsspezifität hat der Nachweis keine große diagnostische Bedeutung.

## Literatur

Stinton LM, Eystathioy T, Selak S et al (2004) Autoantibodies to protein transport and messenger RNA processing pathways: endosomes, lysosomes, Golgi complex, proteasomes, assemblyosomes, exosomes, and GW bodies. Clin Immunol 110:30–44

---

## Autoantikörper gegen GP2

► [Autoantikörper gegen Pankreassekret](#)

---

## Autoantikörper gegen GP 210

► [Autoantikörper gegen Glykoprotein 210](#)

---

## Autoantikörper gegen Granulozytenmembran

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Anti-Granulozytenmembran-Antigen](#); [GMA](#); [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 5 Antigen-systeme (HNA1–5) unterschieden, von denen jeweils 1–3 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 plazentar 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-Test (► [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](#); [Antineutrophile 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 2 Typen: cANCA (zytoplasmatischer Typ) und pANCA (perinukleärer Typ). Hauptzielantigen der cANCA ist die Proteinase 3, daneben reagieren Antikörper

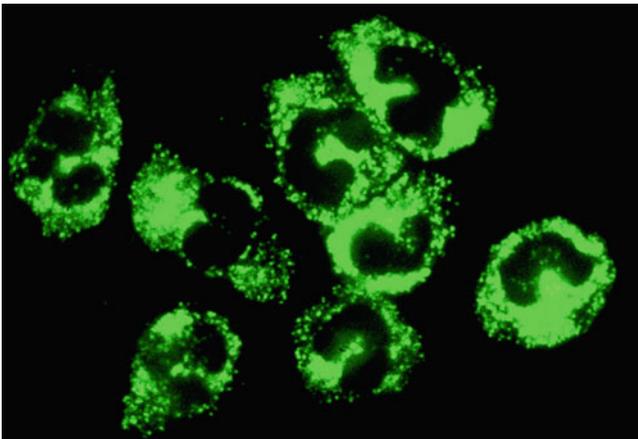
gegen BPI und manchmal auch gegen Myeloperoxidase (MPO) mit diesem Bild. Das pANCA-Muster zeigen ▶ [Autoantikörper gegen Myeloperoxidase](#), Autoantikörper gegen Elastase, Kathepsin G, ▶ [Laktoferrin](#), ▶ [Lysozym](#), ▶ [β-Glukuronidase](#), Azurocidin, LAMP2, α-Enolase und Defensin.

**Pathophysiologie** Die pathogenetische Rolle der ANCA ist bis heute nicht abschließend geklärt.

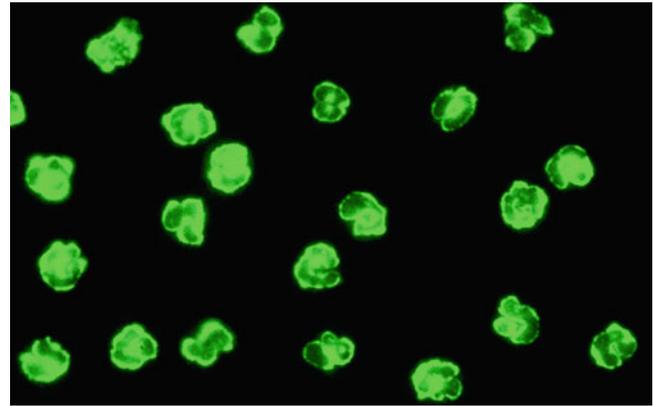
**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 einen monospezifisch ▶ [Enzymimmunoassay](#) (▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassays) und ▶ [Immunblot](#) sinnvoll ergänzt. Standardsubstrate für die Immunfluoreszenz sind Ethanol- und Formaldehyd-fixierte humane Granulozyten. Auf Ethanol-fixierten Granulozyten lassen sich mindestens 2 Fluoreszenzmuster unterscheiden: zum einen eine körnige Fluoreszenz, die sich im Wesentlichen gleichmäßig über das gesamte Zytoplasma der Granulozyten verteilt und die Zellkerne freilässt (cANCA: cytoplasmatisches Muster) (im Bild: cANCA, Substrat humane Granulozyten, Ethanol-fixiert):



Zum anderen eine vorwiegend glatte, z. T. auch feinkörnige Fluoreszenz, die sich bandförmig um die Zellkerne der Granulozyten windet (pANCA: perinukleäres Muster) (im Bild: pANCA, Substrat humane Granulozyten, Ethanol-fixiert):



Das cANCA-Muster wird im Wesentlichen durch Antikörper gegen Proteinase 3 (das Enzym ist in den zytoplasmatischen Granula der Neutrophilen lokalisiert) verursacht. Ethanol- und Formaldehyd-fixierte Granulozyten reagieren mit Antikörpern gegen Proteinase 3 in gleicher Weise. Das perinukleäre Fluoreszenzmuster der pANCA entsteht dadurch, dass deren Antigene während der Inkubation mit dem Patientenserum aus den Granula an die Kernmembran diffundieren, zu der sie eine hohe Affinität besitzen. Die pANCA reagieren, mit Ausnahme von u.a. Anti-Myeloperoxidase, in der Regel nur auf Ethanol-fixierten Granulozyten mit dem beschriebenen Muster. Auf Formaldehyd-fixierten Granulozyten ist bei Antikörpern gegen MPO, dem Hauptzielantigen der pANCA, jedoch eine deutlich körnige Fluoreszenz im Zytoplasma der Zellen 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 Cholangiitis (PSC) assoziierten pANCA reagieren dagegen zumeist gar nicht mit Formalin-fixierten Granulozyten, sondern nur mit Ethanol-fixierten Granulozyten, das entsprechende Zielantigen ist in der Regel an DNA gebundenes Laktoferrin (DNA-ANCA). Spezielle, durch hohe Salzkonzentrationen depletierte und selektiv mit Laktoferrin beaufschlagte Granulozytensubstrate reagieren spezifisch mit den Seren von Patienten mit Colitis ulcerosa und mit primär-sklerosierender Cholangiitis, 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 fin-

det 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 angesetzt. 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 Hepatozytenkerne. 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 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher bezeichnet als Wegener-Granulomatose) auf (Prävalenz ca. 90 %), die Titerhöhe korreliert. Immunfluoreszenz wird inzwischen durch moderne Anti-PR3-ELISA-Systeme übertroffen (95 %), die Kombinationen aus nativen und rekombinanten Antigen substraten einsetzen. cANCA können in seltenen Fällen aber auch bei mikroskopischer Arteriitis und Polyarteriitis nodosa nachgewiesen werden. Das Vorkommen weiterer Zielantigene (z. B. „bactericidal permeability increasing protein“, BPI) neben PR3 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 eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher bezeichnet als Churg-Strauss-Syndrom) auf. Sehr selten kommen MPO-ANCA bei systemischem Lupus erythematoses und rheumatoider Arthritis vor.

Eine wichtige Rolle spielt der Nachweis der pANCA (IgA und IgG, Antigen formalinsensibel, DNA-ANCA) auch bei der serologischen Differenzialdiagnostik der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Colitis ulcerosa (CU, Prävalenz ca. 67 %) und Morbus Crohn (MC; Prävalenz ca. 7 %). Mit Laktoferrin angereicherte Granulozyten reagieren bei CU in 72 % der Fälle (MC 3 %, gesunde Blutspender 0 %, sowie PSC 42 %). Für die Kombination der beiden unterschiedlichen Substrate werden Sensitivitäten von 87 % (CU) und 54 % (PSC) erreicht.

## Literatur

- Damoiseaux J, Buschtez M, Steller U, Zerbe B, Rosemann A, Fechner K, Schlumberger W, Cohen Tervaert JW, Stöcker W (2007) EURO-PLUSTM ANCA BIOCHIP Mosaic: MPO and PR3 antigen dots improve the detection of ANCA by indirect immunofluorescence. In: Conrad K et al (Hrsg) From etiopathogenesis to the prediction of autoimmune diseases: relevance of autoantibodies, Bd 5. Pabst Science Publishers, Lengerich, S 485–486
- Damoiseaux J, Dährnich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Stegeman CA, Egerer K, Hiepe F, Paassen 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
- Gross WL (1995) Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin N Am* 21:987–1011
- 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 (Hrsg) From pathogenesis to the therapy of autoimmune diseases. Pabst Science Publishers, Lengerich, S 474–475
- Teegen B, Niemann S PC, Schlumberger W, Stöcker W, Komorowski L (2009) DNA-bound lactoferrin ist the major target for antineutrophil perinuclear cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. *Ann N Y Acad Sci* 1173:161–165
- 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

---

## Autoantikörper gegen Hemidesmosomen

- [Autoantikörper gegen epidermale Basalmembran](#)

---

## Autoantikörper gegen herzspezifische Antigene

W. Stöcker

**Synonym(e)** Herzmuskel-Autoantikörper; HMA; Anti-Be-tarezeptoren-Antikörper

**Englischer Begriff** anti-heart muscle antibodies; organ-specific cardiac autoantibodies

**Definition** Autoantikörper, die spezifisch mit Antigenen der Herzmuskulatur reagieren.

**Funktion – Pathophysiologie** Bei dilatativer Kardiomyopathie, Myokarditis, schwerer Angina pectoris oder Zustand nach Herzinfarkt, Kardiotomie 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 Postkardiotomie-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, Reizleitungsgewebe, Herzklappen) richten. Als Ziele der Herzmuskel-Antikörper kommen vor allem solche Antigene infrage, 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 (► **Myosin**), ventrikuläres Betamyosin (Antigengemeinschaft mit Skelettmuskel). Weitere Kandidaten wären Antigene der Glanzstreifen und kardiomyolemmale Proteine.

Sporadisch werden Antikörper gegen Reizleitungsgewebe 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 kongenitalen Herzblock verursachen (es handelt sich in diesem Falle nicht um „Herzmuskel-Antikörper“): Es wurde gezeigt, dass diese Antikörper mit Proteinen der Calciumkanäle des Reizleitungsgewebes reagieren und dadurch die Erregungsleitung verlangsamen. Auch bei Erwachsenen mit ► **Autoantikörper 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 et al. 2004). Ob Autoantikörper gegen diese Rezeptoren einen Beitrag zur Pathogenese leisten, ähnlich wie ► **Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren** bei Morbus Basedow oder ► **Auto-**

**antikörper 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 bioptierten Gewebes objektiviert werden, die häufig veranlassten 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 Peptidanalogen von Teilsequenzen der  $\beta$ 1- und  $\beta$ 2-Rezeptoren basiert. Parallel dazu wurden auch mit Gensequenzen von  $\beta$ -Rezeptoren transfizierte 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 (ischämische 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 und W. Schlumberger

**Synonym(e)** [Histon-Antikörper](#); [Anti-Histon-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** autoantibodies against histones; anti-histone antibodies

**Definition** Histone sind basische, DNA-assoziierte Proteine mit einer Molmasse zwischen 11,2 und 21,5 kDa. Man unterscheidet 5 verschiedene Histonfraktionen: H1, H2A, H2B, H3 und H4. Autoantikörper können gegen jede der 5 Fraktionen gerichtet sein.

**Funktion – Pathophysiologie** Histone sind basische Kernproteine mit einer hohen Affinität zur DNA.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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](#), Chemilumineszenz-Immunoassay, ► [Immunoblot](#)), 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. *Arthritis 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

- Grundtmann C, Wick G (2011) The autoimmune concept of atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 22(5):327–334
- 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 $H^+/K^+$ -ATPase

- ▶ [Autoantikörper gegen Parietalzellen](#)

## 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.

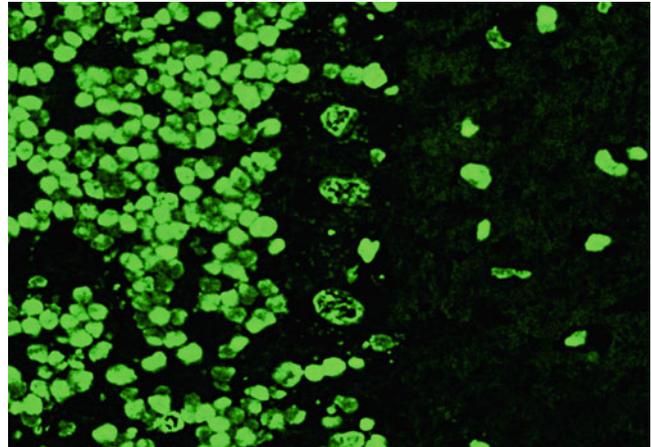
**Funktion – Pathophysiologie** Hu-Proteine werden sowohl in peripheren und zentralen Neuronen exprimiert als auch, bei Antikörper-positiven Patienten, in Tumorgewebe.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma oder Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

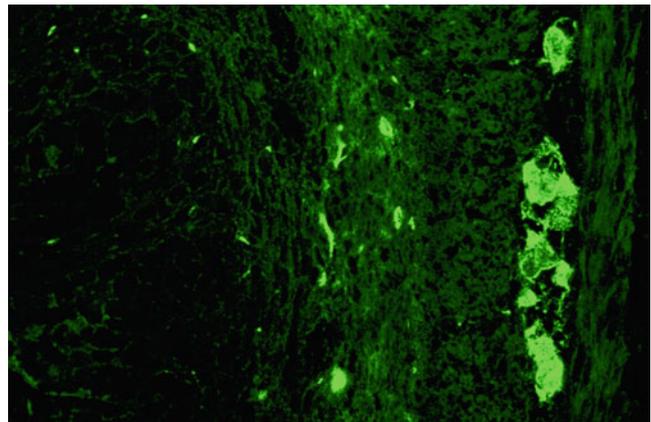
**Analytik** Zum Nachweis von Autoantikörpern gegen neuronale Zellkerne (ANNA 1–3: Autoantikörper gegen Hu, ▶ [Autoantikörper gegen Ri](#) und ▶ [Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3](#)) eignet sich der indirekte Immunflu-

reszenztest (IIFT, ▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit Gefrierschnitten von Primatenkleinhirn, wie in nachfolgender Abbildung dargestellt:



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 (s. nachfolgende Abbildung): Anti-Hu reagieren mit den Zellkernen des Plexus myentericus, Anti-Ri dagegen nicht.

Autoantikörper gegen Hu, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatendarm:



Bei einem positiven Anti-Hu-Resultat im IIFT kann zur Absicherung des Befunds ein ▶ [Western blot](#) mit Kleinhirnantigenen oder ein Linienblot (▶ [Immunblot](#)) mit aufgereinigten definierten, ggf. rekombinanten Antigenen eingesetzt werden.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**Diagnostische Wertigkeit** Anti-Hu-Antikörper können den ersten Hinweis auf einen zugrunde liegenden Tumor geben

(paraneoplastisches neurologisches Syndrom). Antikörper gegen Hu sollten bei allen Patienten mit ungeklärten Neuropathien untersucht werden, insbesondere bei sensiblen Neuronopathien und bei Enzephalitiden mit Schwerpunkt in Hirnstamm, Kleinhirn und limbischem System (wegen der Differenzialdiagnostik s. a. ▶ [Autoantikörper gegen neuronale Antigene](#)). Die häufigsten mit Anti-Hu-Antikörpern assoziierten Tumoren sind: kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC), Neuroblastom, Prostatakarzinom, Mammakarzinom.

## Literatur

- Graus F, Keime-Guibert F, Rene R, Benyahia B, Ribalta T, Ascaso C, Escaramis G, Delattre JY (2001) Anti-Hu-associated paraneoplastic encephalomyelitis: analysis of 200 patients. *Brain* 124:1138–1148  
 Voltz R (2002) Paraneoplastische neurologische Autoimmunerkrankungen. *Nervenarzt* 73:909–929

---

## Autoantikörper gegen humanes Lysosomen-assoziiertes Membranprotein 2

- ▶ [Autoantikörper gegen LAMP-2 \(Granulozyten\)](#)

---

## 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 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 Immunglobulinklassen 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 – 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 selektiven IgA-Mangel nach parenteraler Verabreichung von Blut oder Blutbestandteilen gefunden werden. Die Reaktion gegen das IgA erneut verabreichten Spenderbluts kann bei diesen Personen schwere nicht hämolytische Transfusionsreaktionen auslösen.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Die meisten Anti-IgA-Autoantikörper gehören der Immunglobulinklasse IgG an. Der Nachweis geschieht in der Regel durch passive Hämagglutination.

Ein empfindlicher ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) ist in der Lage, entsprechende Autoantikörper auch in geringer Konzentration bei Normalpersonen ohne Immunglobulindefizienz nachzuweisen. Dabei wird zur Beschichtung der Festphase aus mehreren Myelomseren 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 Kaukasiern 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 Erythrozytenkonzentrate verabreicht werden.

## Literatur

Cunningham-Rundles C (1996) IgA Autoantibodies. In: Peter JB, Shoenfeld Y (Hrsg) Autoantibodies. Elsevier, Amsterdam, S 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 – Pathophysiologie** Reagieren die Autoantikörper gegen die IgE-Rezeptoren mit ihren Zielepitopen, 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 einem üblichen ► [Immunoassay](#). 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 IgLON5

W. Stöcker und J. Fraune

**Synonym(e)** [Anti-IgLON5-Antikörper](#); [IgLON5-Autoantikörper](#)

**Englischer Begriff** IgLON5 autoantibodies; anti-IgLON5 antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen „IgLON family member 5“ (IgLON5), einem Zelladhäsionsprotein.

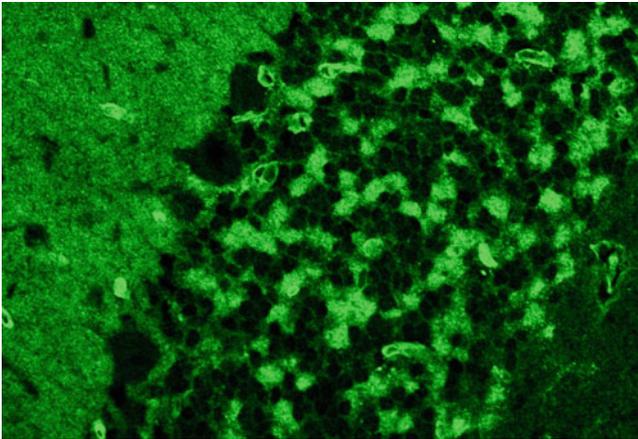
**Pathophysiologie** IgLON5 gehört zur Ig-Superfamilie und ist ein neuronales Zelladhäsionsprotein. Die Funktion des Proteins ist bislang unbekannt. Autoantikörper gegen IgLON5 sind mit einer neuen Form der Parasomnie mit Atemstörungen assoziiert. Neuropathologisch weist die Erkrankung den Verlust von Neuronen und Ansammlungen von hyperphosphoryliertem Tau-Protein auf, insbesondere im Bereich des Tegmentums (Hirnstamm) und des Hypothalamus (Tauopathie). Zellkultur-experimente mit hippocampalen Neuronen haben gezeigt, dass die Antikörper eine irreversible Abnahme der Oberflächendichte des IgLON5 verursachen.

**Untersuchungsmaterial** Serum und Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

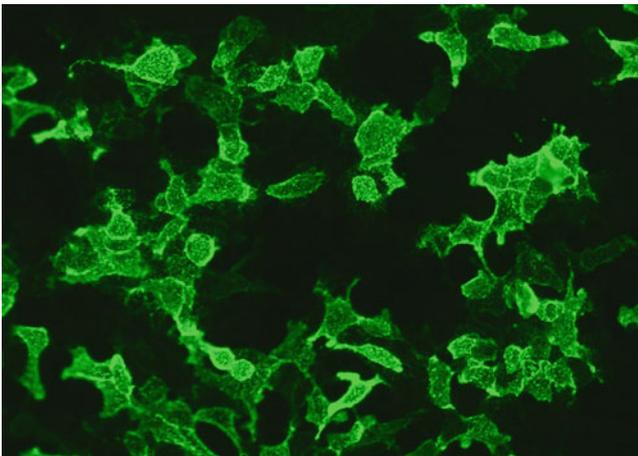
**Analytik** Autoantikörper gegen IgLON5 lassen sich mithilfe der indirekten Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) bestimmen: Bei einem positiven Befund reagiert die Molekularschicht auf den Substraten Kleinhirn (s. folgende Abbildung) und Hippocampus. Die Körnerschicht des Kleinhirns zeigt eine fleckige Fluoreszenz.

Autoantikörper gegen IgLON5, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Kleinhirn (Ratte):



Zum monospezifischen Nachweis der Autoantikörper eignen sich transfizierte HEK-Zellen, die rekombinantes IgLON5 exprimieren (s. Abbildung).

Autoantikörper gegen IgLON5, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat transfizierte Zellen:



**Diagnostische Wertigkeit** Antikörper gegen IgLON5 sind Marker eines eigenständigen neurologischen Syndroms, dass 2014 erstmals beschrieben wurde. Das Anti-IgLON5-Syndrom zeichnet sich durch abnormales Schlafverhalten und obstruktive Schlafapnoe aus. Weitere Symptome können u. a. Gangstörungen, Ataxie, Dysphagie und Dysarthrie sein. Oft endet die Erkrankung tödlich.

Das Syndrom nimmt für gewöhnlich einen langwierigen, verzögerten Verlauf und wurde in den bekannten Fällen meist erst spät diagnostiziert. Die Immuntherapie brachte zu diesem Zeitpunkt keine entscheidende Besserung mehr. Es ist anzunehmen, dass eine schnelle Diagnose und umgehende Behandlung den Verlust des IgLON5 aufhalten könnte. Ob dies auch zu einer Besserung der Tauopathie und einer höheren

Überlebenschance führt, ist bisher ungeklärt. Als Screeningmethode für die parallele Untersuchung wichtiger Antikörper gegen neuronale Autoantigene ist die indirekte Immunfluoreszenz von großer Bedeutung.

## Literatur

- Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, Contreras A, Giometto B, Compta Y, Embid C, Vilaseca I, Iranzo A, Santamaría J, Dalmau J, Graus F (2014) A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol* 13:575–586
- Sabater L, Planagumà J, Dalmau J, Graus F (2016) Cellular investigations with human antibodies associated with the anti-IgLON5 syndrome. *J Neuroinflammation* 13:226
- Simabukuro MM, Sabater L, Adoni T, Cury RG, Haddad MS, Moreira CH, Oliveira L, Boaventura M, Alves RC, Soster LA, Nitrini R, Gaig C, Santamaría J, Dalmau J, Graus F (2015) Sleep disorder, chorea, and dementia associated with IgLON5 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2(4):3136

---

## Autoantikörper gegen Inselzellen

- ▶ [Autoantikörper gegen Pankreasinseln](#)

---

## Autoantikörper gegen Inselzell-spezifische Tyrosinphosphatase

- ▶ [Autoantikörper gegen Pankreasinseln](#)

---

## Autoantikörper gegen Insulin

W. Stöcker und C. 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 2 durch 2 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 Kohlenhydratstoffwech-

sels 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 – Pathophysiologie** Im Zuge der Autoimmunreaktion bilden sich bei einem Insulin-abhängigen Diabetes mellitus Autoantikörper gegen verschiedene Inselzellantigene, 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 Insulinspezies 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 Immunosorbent Assay](#) 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Kinder im Alter von unter 5 Jahren mit Diabetes mellitus weisen Autoantikörper gegen Insulin in über 90 % aller untersuchten Fälle auf, während die Prävalenz bei Diabetikern >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 Hypoglykämie, aber ebenso bei Diabetikern mit sehr hohem Insulinbedarf sollte man daran denken, auch Autoantikörper gegen Insulinrezeptoren zu untersuchen (s. a. ▶ [Autoantikörper gegen Pankreasinseln](#)).

## Literatur

- American Diabetes Association (2013) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 36:S11
- 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
- Pozzilli P, Manfrini S, Monetini L (2001) Biochemical markers of type 1 diabetes: clinical use. *Scand J Clin Lab Invest* 235:38–44
- Taylor SI, Barbeti 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

## Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2

W. Stöcker und C. 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 Betazellen der Langerhans-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 – Pathophysiologie** Im Zuge der Autoimmunreaktion kommt es bei IDDM sehr früh zur Bildung von Autoantikörpern gegen verschiedene Inselzellantigene, 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 (▶ [Autoantikörper gegen 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 Inselzellantigen ICA512 sowie das nach tryptischer Behandlung von Immunpräzipitaten erhaltene 40-kDa-Inselzellantigen sind Fragmente von IA2. Die mit IA2 verwandten Inselzellantigene IA2 $\beta$  (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 ▶ [Enzymimmunoassay](#) (▶ [Enzyme-linked Immunosorbent assay](#), Chemilumineszenz-Immunoas-

say) 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 Probenreihen in der Routineanalytik.

**Untersuchungsmaterial** Serum oder Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen IA2 werden bei 50–70 % der Kinder und Jugendlichen und 30–50 % der Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Typ-I-Diabetes mellitus 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

- American Diabetes Association (2013) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 36:S11
- 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, Manfredi 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

- ▶ Antikörper gegen Interferon- $\beta$

## Autoantikörper gegen Interferon- $\beta$

- ▶ Antikörper gegen Interferon- $\beta$

## 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 – 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 Kolon findet man eine hohe Becherzellendichte, 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.

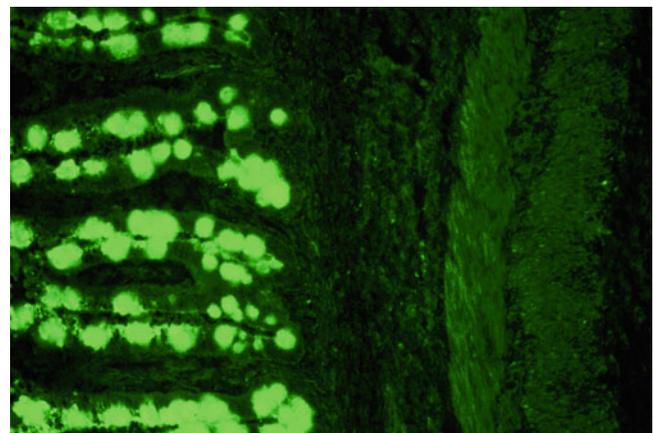
Das für die Colitis ulcerosa maßgebliche Zielantigen ist noch nicht genau identifiziert.

**Untersuchungsmaterial** Serum oder Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Alle 4 bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen relevanten Antikörper werden im Allgemeinen durch indirekte Immunfluoreszenz (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) 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 (s. folgende Abbildung) (optimal wäre human-fetales Darmgewebe: Einerseits stammt es von der richtigen Spezies, andererseits ist es noch nicht mit Bakterien oder exogenen Antigenen kontaminiert).

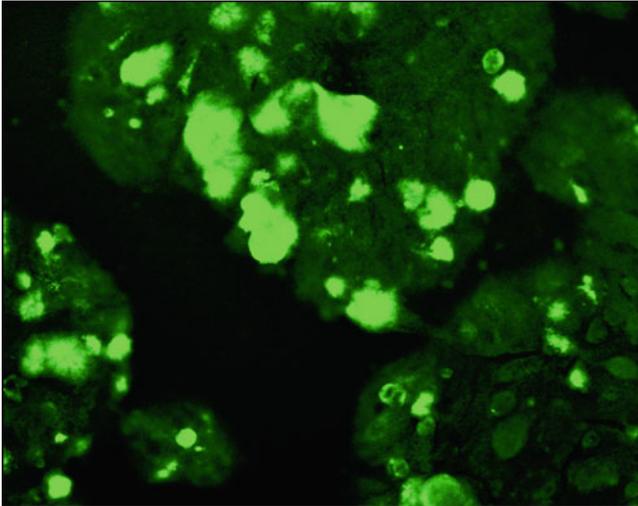
Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatendarm:



Entgegen den Empfehlungen mancher Autoren ist Nagebartiergewebe absolut ungeeignet. Heute steht für die Immunfluoreszenz auch eine Kolonzelllinie (HT29-18N2) zur Verfügung, die gleichzeitig eine gute Antigenquelle für die

Entwicklung von ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**-Systemen und zur Antigencharakterisierung darstellt (s. folgende Abbildung).

Autoantikörper gegen intestinale Becherzellen, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat HT29-18N2-Zellen:



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 % (Morbus Crohn 0 %, Gesunde 0 %), die Immunglobulinklassen verteilen sich wie folgt: IgA 8 %, IgG 23 % und IgA und IgG 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.

**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) unerreichten 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 diagnosti-

sche Spezifität von 100 % für diese Erkrankung. Durch eine zusätzliche Untersuchung der ANCA 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 Zytoplasmas (pANCA) und reagieren nicht mit Formalin-fixierten Granulozyten. Die gleichen pANCA findet man auch bei der mit Colitis ulcerosa oft assoziierten primär-sklerosierenden Cholangitis. Als Zielantigen wurde 2009 DNA-gebundenes Laktoferrin identifiziert. Die Prävalenz dieser pANCA für CU liegt bei 67 % (Morbus 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
- Conrad K, Bachmann M, Stöcker W (2006) Anti-intestinal goblet cell antibodies. In: Shoenfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL (Hrsg) *Autoantibodies*, 2. Aufl. Elsevier, Amsterdam, S 417–422
- Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, Parrat D (1988) Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast) in Crohn's disease. *BMJ* 297:1105–1106
- Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S (1990) A distinct subset of anti neutrophil cytoplasmic antibodies associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 86:202–210
- Stöcker W, Otte M, Scriba PC (1984a) Zur Immunpathogenese des Morbus Crohn. *Dtsch Med Wochenschr* 109:1984–1986
- Stöcker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Stöcker K, Jantschek G (1984b) Autoantikörper gegen exokrines Pankreas und gegen intestinale Becherzellen in der Diagnostik des Morbus Crohn und der Colitisulcerosa. *Dtsch Med Wochenschr* 109:1963–1969
- Teegen B, Niemann S, Probst C, Schlumberger W, Stöcker W, Komorowski L (2009) DNA-bound lactoferrin is the major target for antineutrophil perinuclear cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. *Ann N Y Acad Sci* 1173:161–165

## 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 – 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.

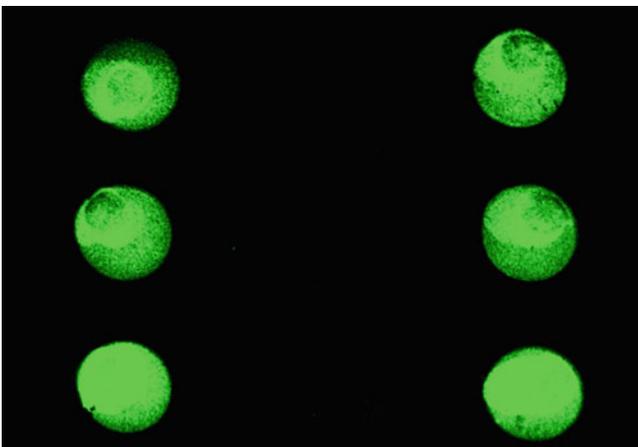
Bei Autoantikörpern gegen den Intrinsic-Faktor werden 2 Typen unterschieden:

- 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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, wie in der Abbildung gezeigt:



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.

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 ITPR1 (Inositol-1,4,5-trisphosphat Rezeptor Typ 1)

W. Stöcker und J. Fraune

**Synonym(e)** Anti-ITPR1-Antikörper; ITPR1-Autoantikörper

**Englischer Begriff** ITPR1 autoantibodies; anti-ITPR1 antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen Inositol-1,4,5-trisphosphat-Rezeptor Typ 1, einem Liganden-gesteuerten Calciumkanal.

**Pathophysiologie** ITPR1 wird besonders stark in den Purkinje-Zellen des Kleinhirns und den hippocampalen Neuronen exprimiert, aber auch in den Neuronen und Gliazellen des peripheren Nervensystems. Über Homer3 ist ITPR1 an den metabotropen Glutamatrezeptor 1 (mGluR1) gekoppelt. Aktivierter mGluR1 führt zur Synthese des Liganden Inositol-1,4,5-trisphosphat, der über ITPR1 die Freisetzung von Calcium aus dem endoplasmatischen Retikulum bewirkt.

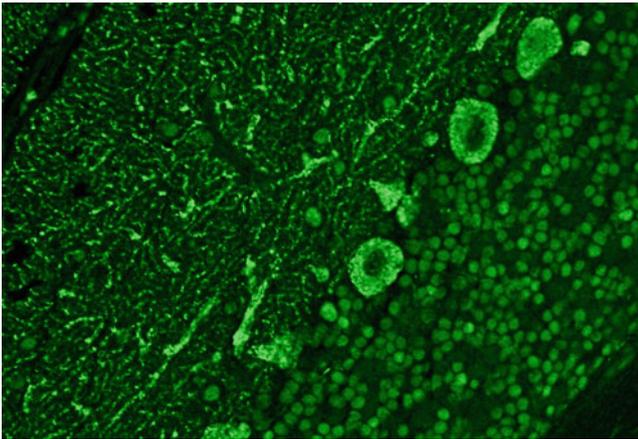
Autoantikörper gegen ITPR1 wurden bislang in 4 Patienten mit Kleinhirntaxie und 3 Patienten mit Symptomen einer peripheren Neuropathie beschrieben. In 2 Patienten wurden zusätzlich maligne Neoplasien diagnostiziert (Adenokarzinom der Lunge, multiples Myelom).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

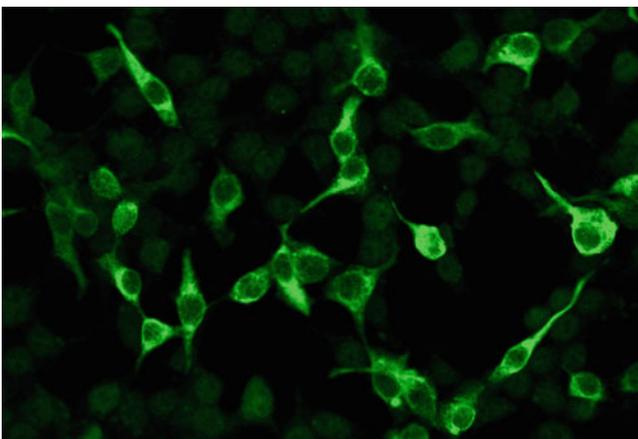
**Analytik** Autoantikörper gegen ITPR1 lassen sich mithilfe der indirekten Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) bestimmen: Auf dem Substrat Kleinhirn zeigt sich bei einem positiven Befund eine feinfleckige Anfärbung der Molekularschicht und des Zytoplasmas der Purkinje-Zellen (s. Abbildung).

Autoantikörper gegen ITPR1, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Kleinhirn (Ratte):



Zum monospezifischen Nachweis der Autoantikörper eignen sich transfizierte HEK-Zellen, die rekombinantes ITPR1 exprimieren (s. Abbildung).

Autoantikörper gegen ITPR1, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat transfizierte Zellen:



**Diagnostische Wertigkeit** Anti-ITPR1-Antikörper können mit einer Kleinhirntaxie oder auch einer peripheren Neuropathie mit möglicher paraneoplastischer Ätiologie assoziiert sein.

Bei der Diagnostik spielt der monospezifische Nachweis mithilfe rekombinanter Zellen eine wichtige Rolle, da sich das Fluoreszenzmuster der Anti-ITPR1-Antikörper kaum von dem anderer Purkinje-Zell-Antikörper unterscheidet.

## Literatur

- Jarius S, Scharf M, Begemann N, Stöcker W, Probst C, Serysheva II, Nagel S, Graus F, Psimaras D, Wildemann B, Komorowski L (2014) Antibodies to the inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 (ITPR1) in cerebellar ataxia. *J Neuroinflammation* 11:206
- Jarius S, Ringelstein M, Haas J, Serysheva II, Komorowski L, Fechner K, Wandinger K-P, Albrecht P, Hefter H, Moser A, Neuen-Jakob E, Hartung H-P, Wildemann B, Aktas O (2016) Inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 1 autoantibodies in paraneoplastic and non-paraneoplastic peripheral neuropathy. *J Neuroinflammation* 13:278

## Autoantikörper gegen Jo-1

► [Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-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 Radioimmuntest 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 andere Epitope als LGI1 oder CASPR2, darunter zytosolische Epitope der  $K_v1$ -Untereinheiten.

**Funktion – 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. Anti-CASPR2-Autoantikörper scheinen eine Abnahme der VGKC-Dichte auf den Axonen peripherer Nerven zu bewirken, mit der Folge einer für die erworbene Neuromyotonie charakteristischen neuromuskulären Hyperexzitabilität.

Autoantikörper gegen Komponenten der VGKC-Komplexe entstehen möglicherweise infolge einer irregulären ektopen Expression der Antigene in neoplastischem Gewebe. Für eine Beteiligung der Autoimmunreaktionen 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 Hirnhomogenat isoliert und mit dem Schlangengift <sup>125</sup>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 Zerebellum 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen LGI1 sind zu  $\geq 90$  % mit einer speziellen Form autoimmuner limbischer

Enzephalitis assoziiert. Anti-CASPR2-Autoantikörper finden sich überwiegend (53 %) bei Patienten mit Neuromyotonie oder Morvan-Syndrom, 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 zugrunde, 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 es bedarf einer frühen und aggressiven Therapie. Akut: Methylprednisolon plus Immunglobulin-Konzentrate, dann ggf. Azathioprin und orale Steroide oder Rituximab.

Anti-VGKC-Antikörper gegen andere Antigene als LGI1 und CASPR2 treten häufig in niedrigen Titern auf, sie sind vermutlich klinisch nicht relevant und sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

## Literatur

- 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
- 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
- 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, Markx S, Strauss KA, Peles E, Scherer SS, Dalmau J (2011) Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 69:303–311
- Lang B, Makuch M, Moloney T, Dettmann IM, Mindorf S, Probst C, Stoecker W, Buckley C, Newton CR, Leite MI, Maddison P, Komorowski L, Adcock J, Vincent A, Waters P, Irani SR (2017) Intracellular and non-neuronal targets of voltage-gated potassium channel complex antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88(4):353–361
- 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 – 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 („1M 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 vonstatten). 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 NCI-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 KS

- ▶ **Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-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)

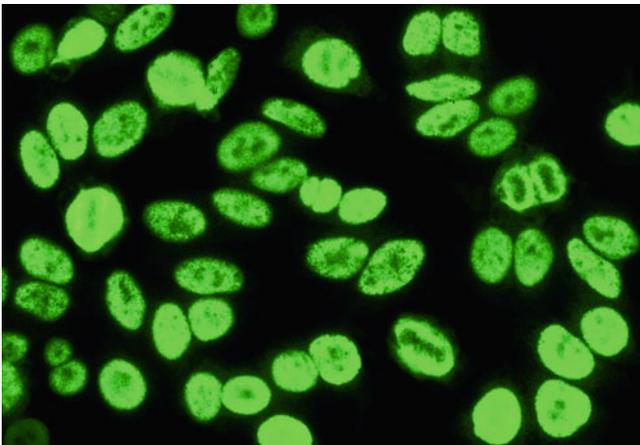
**Funktion – Pathophysiologie** Antikörper gegen Ku sind gegen ein DNA-bindendes, nukleäres Heterodimer gerichtet,

das an der Reparatur von dsDNA-Brüchen, der Verhinderung der Rekombination von Telomerenden sowie deren Längenregulation beteiligt ist (s. a. ► [Autoantikörper gegen Zellkerne](#)).

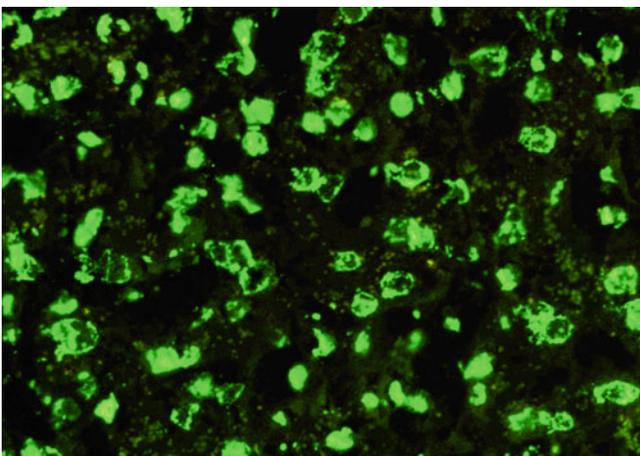
**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre.

**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, wie in nachfolgender Abbildung zu sehen ist:



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, wie hier zu erkennen ist:



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 monospezifischen ► [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 erythematoses 10 %
- Progressive Systemsklerose ≤5 %

## Literatur

- Bertuch AA, Lundblad V (2003) The Ku heterodimer performs separable activities at double-strand breaks and chromosome termini. *Mol Cell Biol* 23:8202–8215
- Mierau R, Genth E (1995) Diagnostische Bedeutung Sklerodermie- und Myositis-assoziiierter Autoantikörper. *Z Rheumatol* 54:39–49
- 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

## Autoantikörper gegen La

► [Autoantikörper gegen SS-B](#)

## Autoantikörper gegen Laktoferrin

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Autoantikörper gegen DNA-gebundenes Laktoferrin](#)

**Englischer Begriff** autoantibodies against lactoferrin

**Funktion – Pathophysiologie** ► [Laktoferrin](#) (Laktotransferrin) ist ein Eisen-bindendes Protein, das aus einer Peptidkette mit 2 an ► [Asparagin](#) gebundenen Oligosacchariden besteht

und zur Transferrinfamilie 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 (ca. 5,5 g/L). Jedes Laktoferrinmolekül kann 2 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre.

**Analytik** Das Zielantigen der Autoantikörper gegen Laktoferrin ist das in den zytoplasmatischen Granula der neutrophilen Granulozyten lokalisierte Laktoferrin. Nachweis durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)). Spezielle durch hohe Salzkonzentrationen depletierte und selektiv mit Laktoferrin beaufschlagte Granulozytensubstrate reagieren spezifisch mit den Seren von Patienten mit Colitis ulcerosa und mit primär-sklerosierender Cholangitis.

Für die Bestimmung der Anti-Laktoferrin-Antikörper in der Diagnostik der Colitis ulcerosa und der primär-sklerosierenden Cholangitis 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 reagieren bei Colitis ulcerosa in 72 % (Morbus Crohn 3 %, primär-sklerosierende Cholangitis 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 (Hrsg) From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Pabst Science Publishers, Lengerich, S 474–475
- Teegen B, Niemann S, Probst C, Schlumberger W, Stöcker W, Komorowski L (2009) DNA-bound lactoferrin is the major target for antineutrophil perinuclear cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Ann N Y Acad Sci 1173:161–165

## Autoantikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Lamin-B-Rezeptor-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** autoantibodies against lamin B receptors

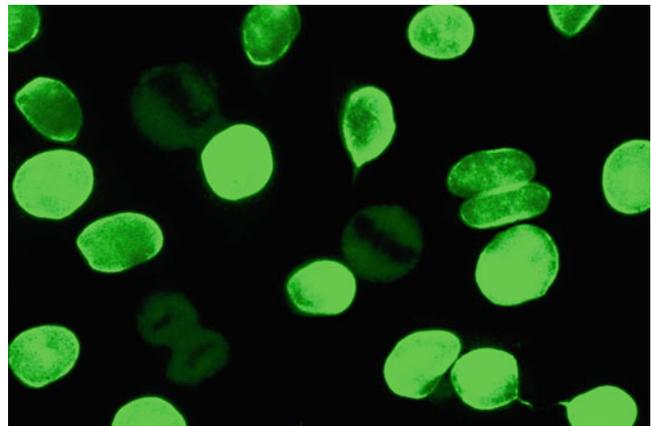
**Funktion – Pathophysiologie** Lamin-B-Rezeptoren sind Proteine der inneren Kernmembran von 58 kDa (Vogelerythrozyten) bis 61 kDa (Rattenleber). Die Autoantikörper richten sich gegen ein aus 60 Aminosäuren bestehendes Epitop; s. a. ► [PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper](#).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

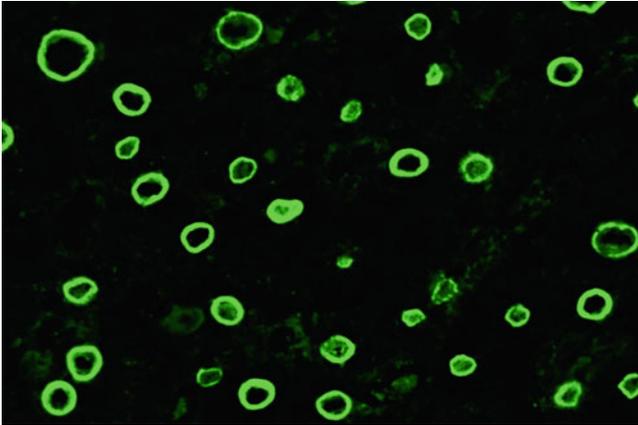
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Antikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit HEp-2-Zellen und Primatenleber eine lineare Fluoreszenz der Kernmembran (s. Abbildungen). Das gleiche Fluoreszenzbild ergibt sich allerdings auch mit ► [Autoantikörper gegen Glykoprotein 210](#), die bei 20–30 % der Patienten mit primärer biliärer Cholangitis (PBC) vorkommen, und mit Antikörpern gegen Lamine (► [Autoantikörper gegen Zellkerne](#)), die häufig bei Anti-Cardiolipin-positivem systemischem Lupus erythematoses anzutreffen sind. Deshalb sollten Befunde mit positiver Kernmembran unbedingt durch monospezifische Testsysteme (► [Immunblot](#)) differenziert werden.

Autoantikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren, Kernmembran-positiv, Substrat HEp-2-Zellen:



Autoantikörper gegen Lamin-B-Rezeptoren, Kernmembran-positiv, Substrat Primatenleber:



**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  
 Neshar 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-γ1

- ▶ [Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen](#)

## Autoantikörper gegen Laminin 5

- ▶ [Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen](#)

## Autoantikörper gegen Laminin 332

- ▶ [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 – 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 Fimbrienprotein 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 („lysosomale“) ► [Fluoreszenz](#) des Zytoplasmas.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Indikation** Das Membranprotein hLAMP-2 ist im Jahr 1995 als neues ANCA-Antigen beschrieben worden. Die Autoantikörper kommen gelegentlich bei aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA; veraltet: Wegener-Granulomatose) vor und werden als ein möglicher neuer, zusätzlicher Biomarker für die ANCA-assoziierte Vaskulitis gehandelt. Autoantikörper gegen hLAMP-2 sind bei 93 % der Patienten mit pauci-immuner fokaler nekrotisierender Glomerulonephritis nachweisbar. Diese akute entzündliche Erkrankung führt zu einem raschen irreversiblen Nierenversagen, typischerweise bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis kleiner Gefäße, unter anderem bei der GPA oder bei der mikroskopischen Polyangiitis.

## Literatur

- Kain R, Matsui K, Exner M, Binder S, Schaffner G, Sommer EM, Kerjaschki D (1995) A novel class of autoantigens of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in necrotizing and crescentic glomerulonephritis: the lysosomal membrane glycoprotein h-lamp-2 in neutrophil granulocytes and a related membrane protein in glomerular endothelial cells. *J Exp Med* 181(2):585–597
- Kain R, Exner M, Brandes R et al (2008) Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 14(10):1088–1096

## Autoantikörper gegen LC-1

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Autoantikörper gegen zytosolisches Leberantigen Typ 1](#); [Autoantikörper gegen Formiminotransferase-Cyclodeaminase](#); [Autoantikörper gegen Leberzytosolantigen 1](#); [LC-1-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** autoantibodies against LC-1 (liver cytosolic antigen type 1)

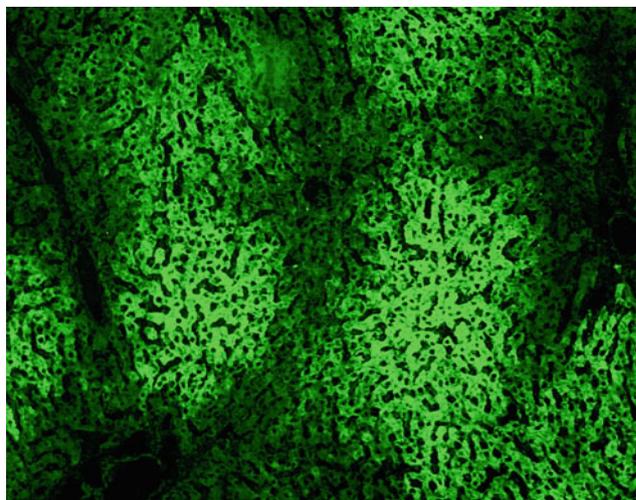
**Definition** Als das spezifische Zielantigen der Antikörper gegen LC-1 konnte im Jahr 1999 das Enzym Formiminotransferase-Cyclodeaminase identifiziert werden, ein Leber-spezifisches Enzym mit einem Molekulargewicht von 62 kDa.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre.

**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 (s. Abbildung).

Autoantikörper gegen LC-1, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Rattenleber:



Außerdem sieht man bei Anti-LC-1 oft eine feine kristalline Fluoreszenz oberhalb der Fokussierebene, wahrscheinlich handelt es sich dabei um Immunkomplexe aus teilweise herausgelöstem Antigen und den Autoantikörpern. Alle übrigen Gewebe (Magen, Niere, HEp-2-Zellen etc.) zeigen keine Reaktion.

Autoantikörper gegen LC-1 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.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**Indikation** Unklare Erhöhung der ► [Aspartat-Aminotransaminase](#) und der ► [Alanin-Aminotransaminase](#), 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 ▶ [Autoantikörper 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 Muskulatur](#), ▶ [Autoantikörper gegen LKM](#), ▶ [Autoantikörper gegen SLA](#).

## Literatur

Lapierre P, Hajoui O, Homberg JC et al (1999) Formiminotransferasecytodeaminase 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 Leberzytosolantigen 1

- ▶ [Autoantikörper gegen LC-1](#)

## Autoantikörper gegen Leydig-Zwischenzellen

- ▶ [Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen](#)

## Autoantikörper gegen LGI1

- ▶ [Autoantikörper gegen Kaliumkanäle](#)

## Autoantikörper gegen LKM

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Autoantikörper gegen Leber-Niere-Mikrosomen](#)

**Englischer Begriff** autoantibodies against liver kidney microsomes

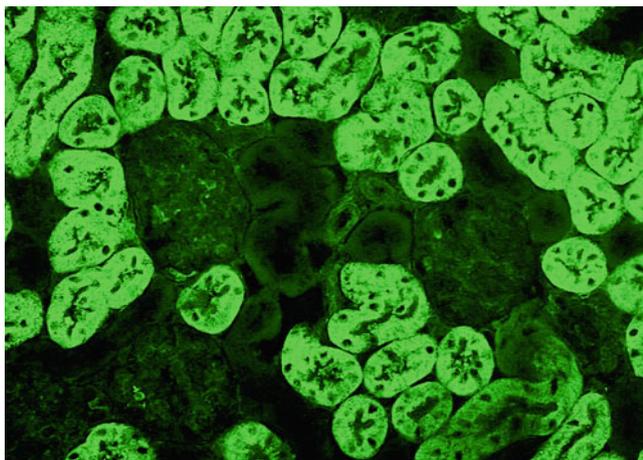
**Definition** LKM ist in den Mikrosomen der Leber und der Niere lokalisiert. Durch Sequenzierung und Klonierung wurde das Antigen als Cytochrom P450 IID6 identifiziert.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

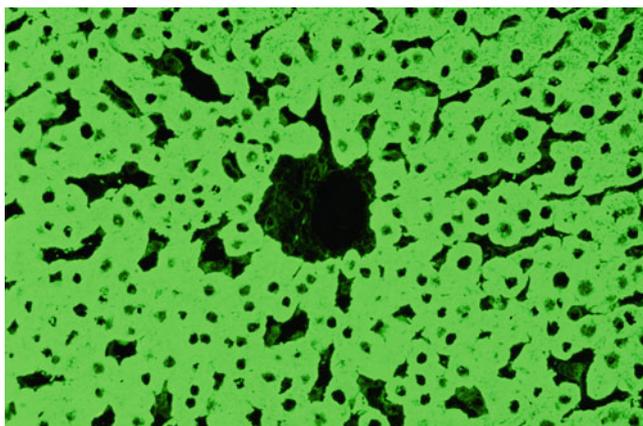
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Zum Nachweis der Autoantikörper gegen LKM werden im indirekten Immunfluoreszenztest (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) Gefrierschnitte der Rattenniere, der Rattenleber und der HEp-2-Zellen als Substratkombination eingesetzt. Dieses kleine Mosaik ermöglicht auch eine Abgrenzung gegenüber dem ▶ [Autoantikörper 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; s. folgende Abbildung (Substrat Rattenniere).



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; s. folgende Abbildung (Substrat Rattenleber).



Hep-2-Zellen: negativ, im Gegensatz zu Autoantikörpern gegen Mitochondrien. Autoantikörper gegen LKM lassen sich mit u. a. ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) oder ▶ [Immunblot](#) (Linienblot) auf der Basis eines rekombinanten Antigens sowie mit einem Western Blot unter Verwendung eines Lebervollextrakts sicher nachweisen.

**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 Muskulatur](#), ▶ [Autoantikörper gegen LC-1](#), ▶ [Autoantikörper gegen SLA](#); s. a. ▶ [Autoimmune-Lebererkrankungen-assoziierte Autoantikörper](#).

## Literatur

Homberg 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)** [Autoantikörper gegen paraneoplastisches Antigen 1/2](#); [Autoantikörper gegen PNMA](#); [Ma\(Ma1, Ma2/Ta\)-Autoantikörper](#)

**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 – Pathophysiologie** Ma-Proteine werden sowohl in peripheren und zentralen Neuronen als auch, bei Antikörper-positiven Patienten, in Tumorgewebe exprimiert.

**Analytik** Autoantikörper gegen Ma können durch den indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit Gefrierschnitten von Primatenkleinhirn und -großhirn nachgewiesen werden. Sie zeichnen sich durch eine Reaktion der Nervenzellnukleoli aus.

Im Linienblot (► [Immunblot](#)) rufen Anti-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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen Ma sind assoziiert mit Hirnstammenzephalitis und limbischer Enzephalitis. Die Antikörper wie auch die klinischen Symptome können einen ersten Hinweis auf ein zugrunde liegendes Lungen-, Hoden- oder Mammakarzinom geben.

## Literatur

- Graus 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
- 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

## 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 – 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit Gewebeschnitten von Großhirn, Kleinhirn, Rückenmark, Magen, Darm oder mit rekombinant exprimiertem MAP-2-Antigen in HEK-293-Zellen als Antigensubstraten. Alternativ ► [Enzyme-linked Immunosorbent assay](#)- und ► [Immunblot](#)-Verfahren (► [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 Cholangitis 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

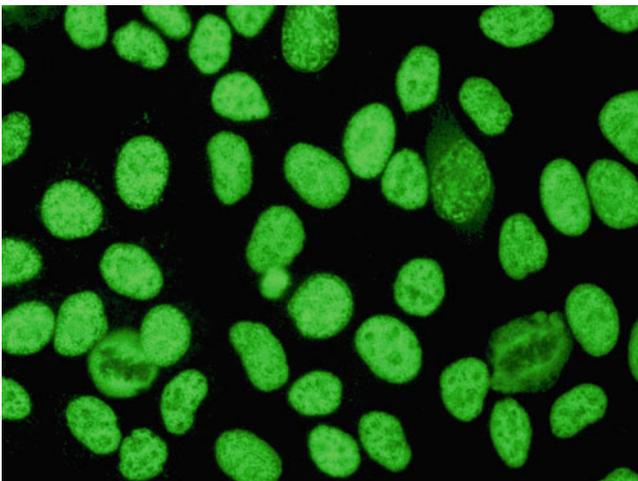
**Definition** Autoantikörper gegen Mi-2 binden sich an einen Mehrkomponentenkomplex des Zellkerns. Molekularbiologische Untersuchungen führten zu dem Hauptantigen mit einer Molmasse von 218 kDa, das Histondeacetylase- und „Nukleosomen-Remodeling“-Aktivität aufweist (s. a. ► [Autoantikörper gegen Zellkerne](#)).

**Untersuchungsmaterial** Serum.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 (s. Abbildung). Ausgangsverdünnung ist 1:100.

Autoantikörper gegen Mi-2, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat HEp-2-Zellen:



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 Dermatomyositis. Für die Prävalenz liegen Angaben von 5 % bis zu 30 % vor.

## Literatur

- Ghirardello A, Borella E, Beggio M, Franceschini F, Fredi M, Doria A (2014) Myositis autoantibodies and clinical phenotypes. *Auto Immun Highlights* 5(3):69–75
- 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 KlinWochenschr* 112:722–727

## Autoantikörper gegen Midbody

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Trennzone-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** midbody antibodies

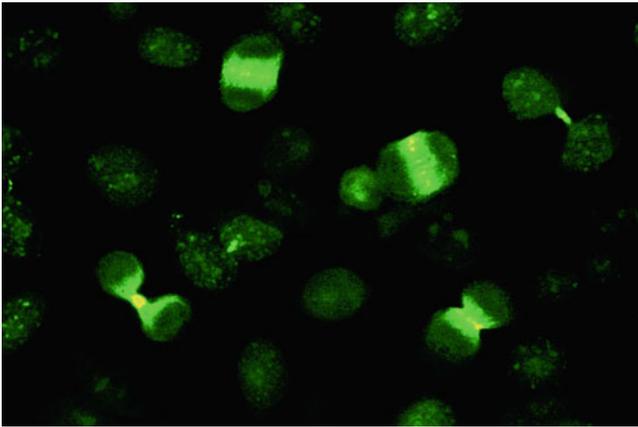
**Funktion – Pathophysiologie** Antikörper gegen den Überlappungsbereich der Spindelfasern bei der Zellteilung („midbody“, Trennzone). Zielantigen ist ein Protein mit ATPase-Aktivität, das an der Abstoßung der sich überlappenden Spindelfasern beteiligt ist. Es handelt sich um ein Doppelpolypeptid mit 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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, wie in der Abbildung zu sehen ist:



Im Unterschied zum Bild bei ► [Autoantikörper 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 Interphasezellen enthält zahlreiche gröbere fluoreszierende Tröpfchen, die übrigen Zellen sind dunkel.

**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 und 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 – Pathophysiologie** Mitochondrien enthalten viele verschiedene biochemisch definierbare Antigene, von denen einige für Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sind und als Mitochondrienantigene M1–M9 bezeichnet werden.

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 4 von 9 verschiedenen AMA-Typen (Antikörper gegen die Antigene M2, M4, M8 und M9) im Serum von Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC, chronische nicht eitrige destruierende Cholangitis; früher: primär biliäre Zirrhose) nachgewiesen. Antikörper gegen das M2-Antigen kommen bei bis zu 94 % aller PBC-Patienten vor. Ein positiver serologischer Anti-M2-Antikörperbefund 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 anderen, gleichzeitig mit PBC auftretenden Krankheiten, wie bei Autoimmunhepatitis (Überlappungssyndrom von PBC und AIH), vor sowie 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 beschrieben worden.

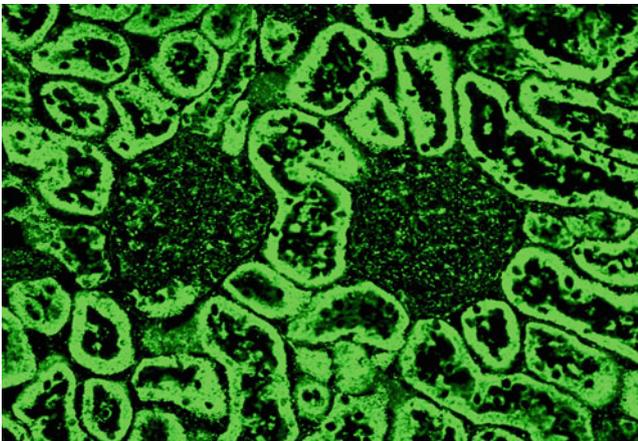
Die molekularen Zielantigene der Autoantikörper gegen M2 sind verschiedene Untereinheiten von Enzymen der mitochondrialen Atmungskette aus der Familie der Ketosäuredehydrogenasekomplexe (2-OADH-Familie). Zu diesen zählen die E2-Untereinheit der verzweigt-kettigen Ketosäuredehydrogenase (BCOADH-E2), die E2-Untereinheit der Pyruvatdehydrogenase (PDH-E2), die E2-Untereinheit der 2-Ketoglutaratdehydrogenase (OGDH-E2), die E1t-Untereinheiten von PDH und das 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 immundominanten Epitope von BCOADH-E2, PDH-E2 und OGDH-E2 sind lipoylbindende Bereiche, wobei gegen diese gerichtete Antikörper nicht kreuzreagieren (► [Kreuzreaktivität](#)).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

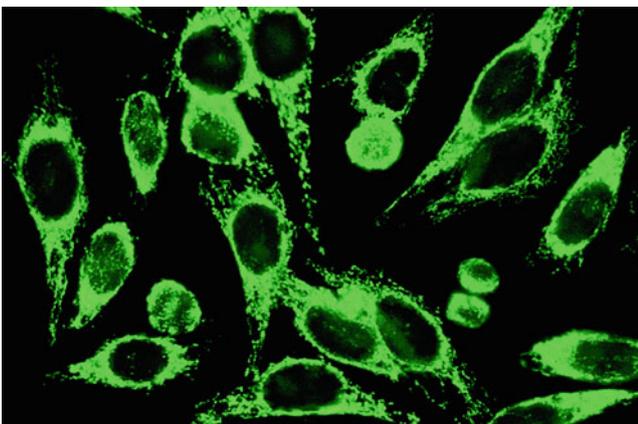
**Analytik** Standardsubstrat zum AMA-Nachweis durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) ist die Rattenniere. Ausgangsverdünnung des Patientenserums ist 1:100, es werden die Immunglobulinklassen IgA, IgG und IgM untersucht. Das Zytoplasma der proximalen und der distalen Tubuluszellen zeigt mit einem positiven Serum eine granuläre, basal betonte Fluoreszenz (s. Abbildung). Die Glomeruli werden durch AMA nur schwach angefärbt.

Autoantikörper gegen Mitochondrien, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Rattenniere:



Hep-2-Zellen enthalten die Antigene M2, M3, M5 und M9, hier erzeugen die Antikörper eine grobgranuläre Fluoreszenz des Zytoplasma (s. Abbildung), die den Kern nicht mit erfasst (früher standen die ebenfalls PBC-relevanten mit-reagierenden „nuclear dots“ zu Unrecht im Verdacht, es seien verirrte Mitochondrien).

Autoantikörper gegen Mitochondrien, indirekte Immunfluoreszenz mit 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 monospezifischer Testsysteme (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassay, ► [Immunblot](#), ► [Western blot](#)) können verschiedene definierte AMA-Antigene zuverlässig identifiziert werden.

Die 3 lipoylbindenden 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.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Interpretation** Autoantikörper gegen Mitochondrien können bei verschiedenen Erkrankungen nachgewiesen werden (s. Tabelle). Häufig treten sie zusammen mit anderen Autoantikörpern auf, z. B. mit ► [Autoantikörper gegen Zellkerne](#).

Vorkommen von Autoantikörpern gegen Mitochondrien bei ausgewählten Krankheitsbildern:

Autoantikörper gegen	Assoziiertes Krankheitsbild	Prävalenz (%)
M1	Lues (Hinweis auf Aktivität)	100
	Systemischer Lupus erythematodes	50
	Progressive Systemisklerose, Sjögren-Syndrom, Sharp-Syndrom, rheumatoide Arthritis	5–15
M2	Primär biliäre Cholangitis (hohe Titer)	98
	Andere chronische Lebererkrankungen	30
	Progressive Systemisklerose	7–25
M3	Pseudo-Lupus-Syndrom	100
M4	Primär biliäre Cholangitis	≤55
M5	Unbestimmte Kollagenosen	Selten
M6	Hepatitis (Iproniazid-induziert)	100
M7	Akute Myokarditis	60
	Kardiomyopathien	30
M8	Primär biliäre Cholangitis	≤55
M9	Primär biliäre Cholangitis	37–82
	Andere Hepatitisformen	3–10

Von besonderer Bedeutung sind Antikörper gegen Mitochondrien für die Diagnose der PBC. In Seren von PBC-Patienten wurden verschiedene AMA-Typen nachgewiesen: Antikörper gegen die Antigene M2, M4, M8 und M9, wobei Antikörper gegen das M2-Antigen die diagnostischen Marker mit der höchsten Sensitivität und Spezifität sind, sie sind bei über 90 % der Patienten nachweisbar.

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
- Dährich C, Pares A, Caballeria L, Rosemann A, Schlumberger W, Probst C, Mytilinaou 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
- 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* 9:1352–1355

## 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 zählen:

- MSA-1 (Mitosespindelapparat, Antigen 1, ► [Autoantikörper gegen Spindelapparat](#) [unzweckmäßige Bezeichnung: NuMa])
- MSA-2 (Mitosespindelapparat, 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 MSA-1/MSA-2

- [Autoantikörper gegen Spindelapparat](#)

## Autoantikörper gegen Mup44

W. Stöcker und C. Krüger

**Synonym(e)** [Autoantikörper gegen die cytosolische 5'-Nucleotidase 1A \(cN-1A\)](#); [Anti-cN-1A-Autoantikörper](#)

**Englischer Begriff** autoantibodies against cytosolic 5'-nucleotidase 1A; autoantibodies against cN-1A; anti-cN-1A autoantibodies; autoantibodies against Mup44

**Definition** Autoantikörper gegen die cytosolische 5'-Nucleotidase 1A sind spezifische Marker für die sporadische Einschlusskörpermyositis („sporadic inclusion body myositis“, sIBM).

**Funktion – Pathophysiologie** Die cytosolische 5'-Nucleotidase 1A kommt vorwiegend in Zellen der Skelettmuskulatur vor und katalysiert die Hydrolyse von Adenosinmonophosphat. In den bei sIBM typischerweise in den Muskelfasern zu findenden abnormalen Einschlusskörpern finden sich Ablagerungen von cN-1A. Autoantikörper gegen cN-1A lassen sich mit einer moderaten Prävalenz bei sIBM-Patienten finden und stellen den ersten spezifischen Biomarker für sIBM dar.

**Analytik** Autoantikörper gegen cN-1A lassen sich mit mittels ► [Enzymimmunoassay](#) (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassay) und ► [Immunoblot](#) unter Verwendung von rekombinantem humanem cN-1A-Protein in Volllänge bestimmen.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Bestimmung von Autoantikörpern gegen cN-1A ist von besonderer Bedeutung für die Diagnose der sIBM, da es sich hierbei um den bislang einzigen spezifischen Biomarker handelt. Insbesondere die mitunter schwierige Differenzialdiagnose zu anderen Myopathien wird durch die Anti-cN-1A-Bestimmung erleichtert und ist bei unklaren oder fehlenden Muskelbiopsie-Ergebnissen von großer Bedeutung. Anti-cN-1A-Autoantikörper kommen bei sIBM-Patienten mit einer moderaten Prävalenz von 30–40 % vor und zeichnen sich durch eine in Kontrollkollektiven ermittelte hohe Spezifität für sIBM von >95 % aus.

## Literatur

- Herbert M, Pruijn GJM (2015) Novel serology testing for sporadic inclusion body myositis: disease-specificity and diagnostic utility. *Curr Opin Rheumatol* 27(6):595–600
- Kramp SL, Karayev D, Shen G, Metzger AL, Morris RI, Karayev E, Lam Y, Kazdan RM, Pruijn GJ, Saschenbrecker S, Dähnrich C, Schlumberger W (2016) Development and evaluation of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against cN-1A (Mup44, NT5C1A) in sporadic inclusion body myositis. *Auto Immun Highlights* 7(1):16
- Pluk H, van Engelen BG, Pruijn GJM (2011) Anti-Mup44: the first inclusion body myositis-specific autoantibody. In: Conrad K et al (Hrsg) *From prediction to prevention of autoimmune diseases: autoantigens, autoantibodies, autoimmunity*. Pabst Science Publishers, Lengerich, S 867

---

## Autoantikörper gegen MuSK

W. Stöcker und C. 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 – Pathophysiologie** Die Funktion der muskelspezifischen Tyrosinkinase ist noch weitgehend unklar. Wahrscheinlich spielt MuSK eine Rolle bei der Vermittlung der

Agrinwirkung 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Die Bestimmung erfolgt mittels Radiorezeptorassay (RRA) oder ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#).

**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

- 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
- 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

---

## Autoantikörper gegen muskelspezifische Tyrosinkinase

► [Autoantikörper gegen MuSK](#)

## Autoantikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin

B. Gierten

**Synonym(e)** Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin; MCV-Antikörper

**Englischer Begriff** antibodies against mutated citrullinated vimentin

**Beschreibung** Anti-MCV-Antikörper sind bei Patienten nachweisbar, die an (juveniler) rheumatoider Arthritis leiden, aber (noch) keine CCP-Antikörper aufweisen. Eine vollständige Einordnung der Antikörper steht noch aus.

### Literatur

Lipinska J, Lipinska S et al (2016) Anti-MCV and anti-CCP antibodies-diagnostic and prognostic value in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Clin Rheumatol 35(11):2699–2706

## 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.

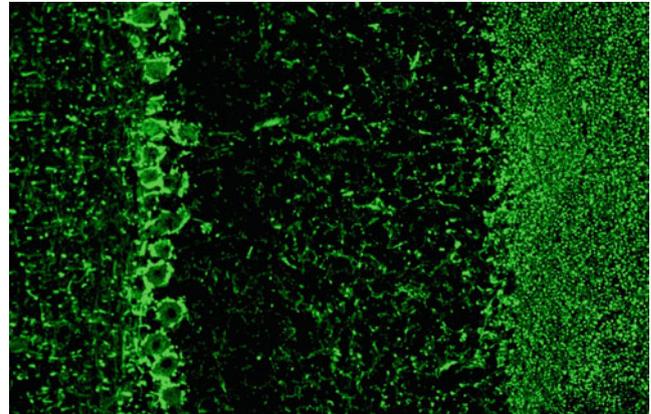
**Funktion – Pathophysiologie** Myelin ist in der Schwannscheide lokalisiert, die eine Isolationsschicht um die markhaltigen Nerven bildet. Antikörper gegen Myelin wurden von manchen Untersuchern bei multipler Sklerose und anderen neurologischen Erkrankungen beschrieben, sie finden sich aber in gleicher Häufigkeit auch bei gesunden Vergleichspersonen.

**Untersuchungsmaterial** Serum.

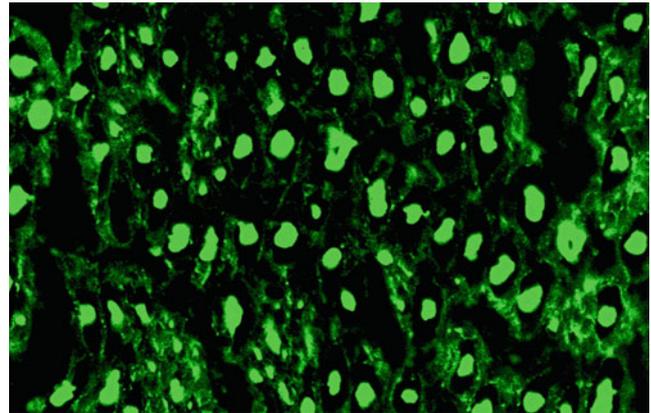
**Probenstabilität** Antikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 (s. Abbildungen).

Autoantikörper gegen Myelin, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenkleinhirn:



Autoantikörper gegen Myelin, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatennerv:



Die Ausgangsverdünnung der Patientenserum beträgt 1:10.

Autoantikörper gegen Myelin stellen sich als hyalin fluoreszierende Zylinder dar, in denen manchmal das dunkelere Axon erkennbar ist.

**Diagnostische Wertigkeit** Der diagnostische Wert dieser Serumantikörper ist umstritten, da hohe Titer auch bei gesunden Personen vorkommen. Die Vermutung, dass die durch indirekte Immunfluoreszenz erfassbaren Anti-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. *Nat Med* 5:170–175

## Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Autoantikörper gegen MAG](#); [Anti-MAG-Antikörper](#)

**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 – 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.

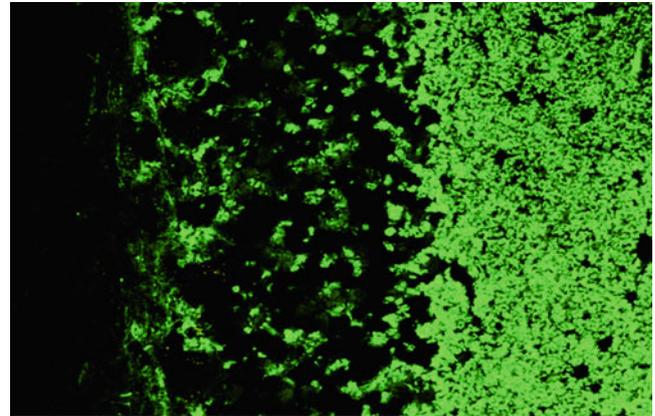
**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg. Zur Tiefkühlkonservierung des IgM kann man den Proben 80 % gepuffertes Glycerin beifügen.

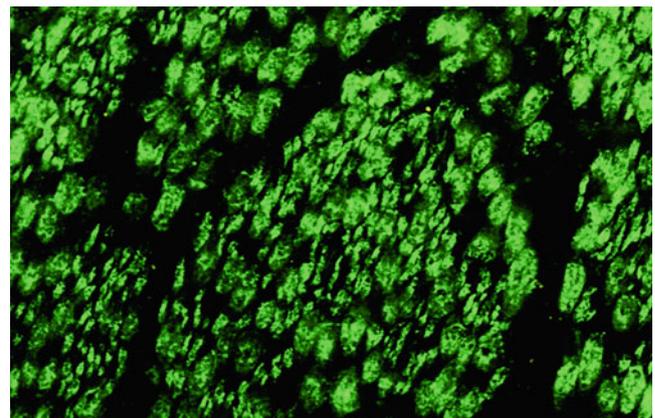
**Analytik** Antikörper gegen MAG werden durch indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) nachgewiesen, mit peripheren markhaltigen Nerven und Kleinhirn von Primaten als Antigen substraten (s. Abbildungen). Bei der

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, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenkleinhirn:



Autoantikörper gegen Myelin-assoziiertes Glykoprotein, indirekte Immunfluoreszenz mit 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. Axondegeneration deuten.

**Diagnostische Wertigkeit** Anti-MAG-Antikörper 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 expri-

miert. 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 – 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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) 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), sie sind hier indikativ für einen monophasischen Krankheitsverlauf und eine bessere Prognose.

## Literatur

Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoil K, Pache F, Stich O, Beume LA, Hümmert MW, Trebst C, Ringelstein M, Aktas O, Winkelmann A, Buttman M, Schwarz A, Zimmermann H, Brandt AU, Franciotta D, Capobianco M, Kuchling J, Haas J, Korporal-Kuhnke M, Lillevang ST, Fechner K, Schanda K, Paul F, Wildemann B, Reindl M (2016) MOG-IgG in

NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 1: frequency, syndrome specificity, influence of disease activity, long-term course, association with AQP4-IgG, and origin. *J Neuroinflammation* 13(1):279

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

Pröbstel AK, Dormair 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

## Autoantikörper gegen Myeloperoxidase

W. Stöcker

**Synonym(e)** Anti-MPO-Antikörper; Myeloperoxidase-Antikörper

**Englischer Begriff** antibodies to myeloperoxidase

**Definition** Autoantikörper gegen die Peroxidase der Granulozyten und Monozyten (Myeloperoxidase) (► [Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma](#)).

**Molmasse** 120 kDa.

**Funktion – 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.

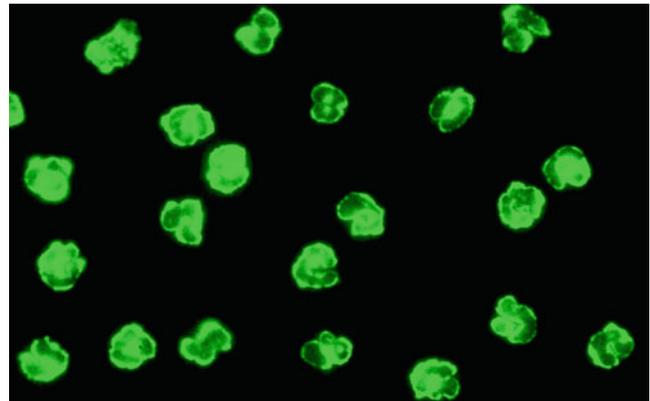
**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 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 einen monospezifischen ► [Enzymimmunoassay](#)

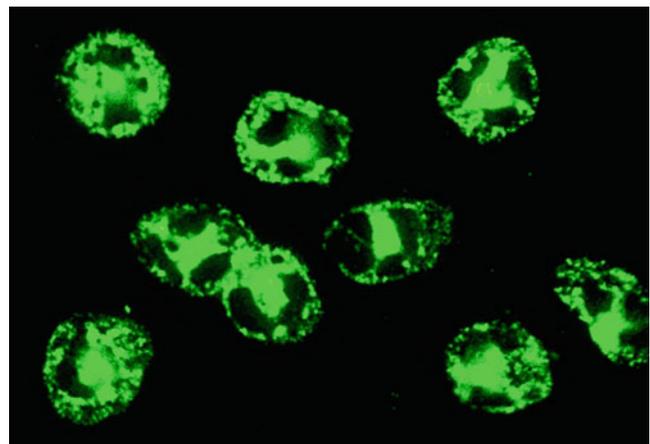
(► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassays) und ► [Immunblot](#) sinnvoll ergänzt. Standardsubstrate für die Immunfluoreszenz sind Ethanol- und Formaldehyd-fixierte humane Granulozyten. Ethanol-fixierte Granulozyten zeigen mit Anti-MPO ein bandförmiges perinukleäres Muster, seltener auch, bei hoher Avidität, eine granuläre Zytoplasmafluoreszenz (s. folgende Abbildung).

Autoantikörper gegen Myeloperoxidase, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat humane Granulozyten (Ethanol-fixiert):

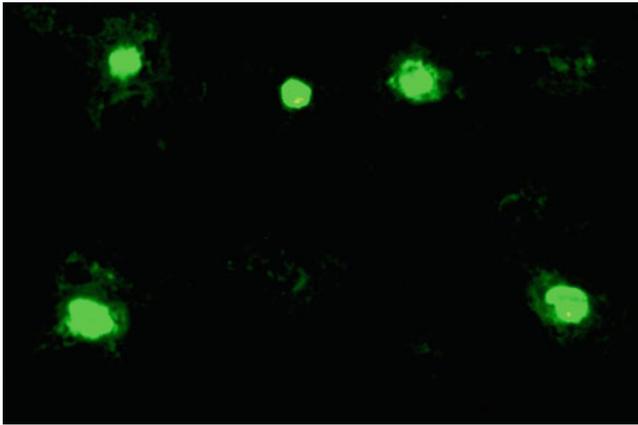


Nach Formalin-Behandlung der Granulozyten erhält man ein rein zytoplasmatisches körniges Muster, wie bei ► [Autoantikörper gegen Proteinase 3](#) (s. folgende Abbildungen).

Autoantikörper gegen Myeloperoxidase, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat humane Granulozyten (Formaldehyd-fixiert):



Autoantikörper gegen Myeloperoxidase, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenleber (siehe Abbildung auf der folgenden Seite):



Methanol-fixierte Granulozyten reagieren nicht mit Anti-MPO, aber mit den meisten anderen Subspezifitäten, was man differenzialdiagnostisch nutzen kann. Serumausgangsverdünnung ist 1:10, man untersucht die Immunglobulinklasse IgG.

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.)

Myeloperoxidase ist das Hauptzielantigen der pANCA, doch stellen sich nicht alle pANCA positiv im Anti-MPO-ELISA dar. Weitere Zielantigene der pANCA können sein: Granulozyten-Elastase, Laktoferrin, Lysozym, Kathepsin G, Beta-Glukuronidase, Azurocidin, h-lamp-2, Alpha-Enolase und Defensin. 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 no-

dosa und eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; veraltet: Churg-Strauss-Syndrom) auf. Sehr selten kommen MPO-ANCA bei systemischem Lupus erythematosus und rheumatoider Arthritis vor.

## Literatur

Gross WL (1995) Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin N Am* 21:987–1011

## Autoantikörper gegen Nebennierenrinde

W. Stöcker

**Synonym(e)** Anti-NNR-Autoantikörper; Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen der Nebennierenrinde; Nebennierenrinden-Antikörper

**Englischer Begriff** adrenal gland autoantibodies

**Funktion – Pathophysiologie** Autoantikörper gegen die Nebennierenrinde sind mit der Autoimmunadrenalitis assoziiert. Diese trägt zu mehr als der Hälfte der Fälle mit Morbus Addison bei (primäre Nebennierenrindeninsuffizienz, gekennzeichnet durch einen Mangel an Nebennierenrindenhormonen: Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden).

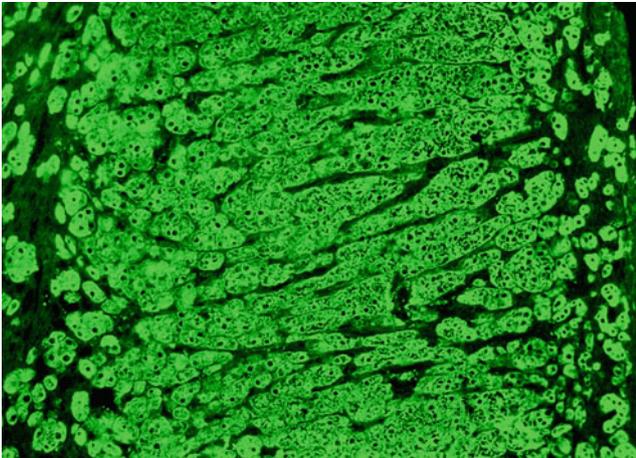
Die Antikörper sind hauptsächlich gegen das an der Synthese der Steroidhormone beteiligte Enzym 21-Hydroxylase gerichtet (21-OH). Dieses wandelt 17- $\alpha$ -Progesteron und Progesteron in 11-Desoxykortisol und Desoxykortikosteron um.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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, wie in der folgenden

Abbildung zu sehen ist (Substrat Nebenniere von Primaten), das Nebennierenmark wird nicht mit angefärbt:



Im Allgemeinen reagieren alle 3 Zonen der Nebennierenrinde mehr 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 Nebenniere und Rattenniere ermöglicht eine sichere Abgrenzung zu ► [Autoantikörper gegen Mitochondrien](#) (AMA) im gleichen Testansatz.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Prävalenz der Autoantikörper gegen Nebennierenrinde liegt zu Beginn der Autoimmunadrenalis 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 Autoimmunadrenalis 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 Meningokokkensepsis) 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 Nebennierenrindeninsuffizienz Hypoparathyreoidismus und zu meist perniziöse Anämie sowie eine mukokutane Kandidiasis auf. Der häufigere Typ II ist gekennzeichnet durch eine Nebennierenrindeninsuffizienz 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
- Betterle 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

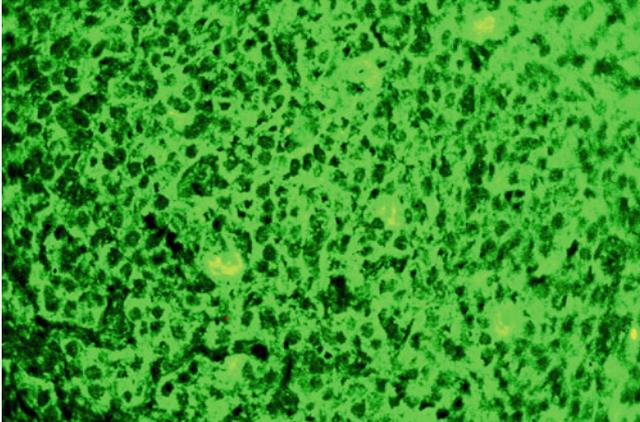
**Definition** Autoantikörper gegen Nebenschilddrüse kommen bei idiopathischem Hypoparathyreoidismus und in Kombination mit anderen Autoantikörpern auch bei Polyendokrinopathie vor.

**Funktion – 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 Autoimmunpathogenese bei diesen Patienten, kann aber auch Hinweis auf eine Autoimmunpolyendokrinopathie sein.

**Untersuchungsmaterial** Serum.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 (s. Abbildung; Substrat Nebenschilddrüse von Primaten):



Mit einer parallel eingesetzten Rattenniere erfolgt eine sichere Abgrenzung zum ► [Autoantikörper gegen Mitochondrien \(AMA\)](#).

Als Antigensubstrat eignet sich humanes Adenomgewebe, dessen Funktionsfähigkeit allerdings zuerst mit positiven Patientenserum und einer ausreichenden Anzahl negativer Kontrollen überprüft werden muss.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**Interpretation** Antikörper gegen die Nebenschilddrüse weisen auf einen idiopathischen Hypoparathyreoidismus hin, gegebenenfalls in Verbindung mit einer Autoimmunpolyendokrinopathie Typ I (Hypoparathyreoidismus, Nebennierenrindeninsuffizienz und perniziöse Anämie sowie mukokutane Candidiasis).

## Literatur

Eisenbarth GS, Gottlieb PA (2004) Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 350:2068–2079

## Autoantikörper gegen Neurochondrin

W. Stöcker und J. Fraune

**Synonym(e)** [Neurochondrin-Autoantikörper](#); [Anti-Neurochondrin-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** neurochondrin autoantibodies; anti-neurochondrin antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen Neurochondrin, einem in Neuronen des Kleinhirns, der Amygdala und des Hippocampus exprimierten Proteins.

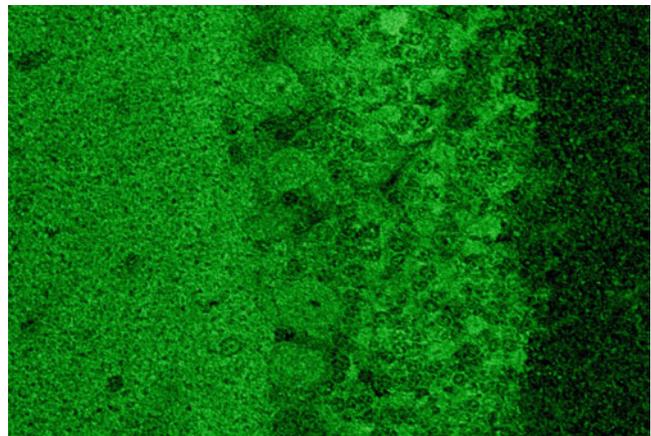
**Pathophysiologie** Neurochondrin zeigt in den Neuronen eine intrazelluläre, somato-dendritische Verteilung. Das Protein interagiert mit G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (metabotrophe Glutamatrezeptoren), die ihrerseits eine wichtige Rolle in der synaptischen Plastizität des Kleinhirns und des Hippocampus spielen.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Anti-Neurochondrin-Antikörper werden mithilfe der indirekten Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) nachgewiesen. Auf Gefrierschnitten des Hippocampus oder Kleinhirns (Ratte, Primat) ist bei Vorliegen spezifischer IgG eine feingranuläre Färbung der Körner- und der Molekularschicht erkennbar (s. folgende Abbildungen):

Autoantikörper gegen Neurochondrin, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Kleinhirn (Ratte):

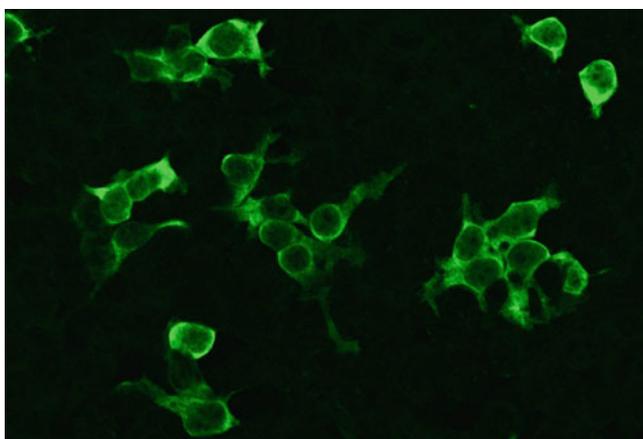


Autoantikörper gegen Neurochondrin, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Hippocampus (Ratte):



Zum monospezifischen Nachweis der Autoantikörper eigenen sich transfizierte HEK-Zellen, die rekombinantes Neurochondrin exprimieren (s. Abbildung).

Autoantikörper gegen Neurochondrin, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat transfizierte Zellen:



**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen Neurochondrin sind mit einer Degeneration des Kleinhirns assoziiert. Anti-Neurochondrin-Antikörper wurden erstmals im Zusammenhang mit 3 Fällen autoimmuner Kleinhirndegeneration beschrieben. Maligne Tumoren wurden nicht gefunden. Nur langfristige immunsuppressive Therapien der Patienten führten zu einer klinischen Stabilisierung oder Besserung.

Anti-Neurochondrin-assoziierte Kleinhirndegeneration stellt einen weiteren Subtyp der autoimmunen Kleinhirntaxien dar, eine parallele Untersuchung aller mit Kleinhirntaxie assoziierten Antikörper mithilfe der indirekten Immunfluoreszenz ist zu empfehlen.

## Literatur

Miske R, Gross CC, Scharf M, Golombeck KS, Hartwig M, Bhatia U, Schulte-Mecklenbeck A, Bönte K, Strippel C, Schöls L, Synofzik M, Lohmann H, Dettmann IM, Deppe M, Mindorf S, Warnecke T, Denno Y, Teegen B, Probst C, Brakopp S, Wandinger KP, Wiendl H, Stöcker W, Meuth SG, Komorowski L, Melzer N (2017) Neurochondrin is a neuronal target antigen in autoimmune cerebellar degeneration. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4(1):e307

## Autoantikörper gegen neuronale Antigene

W. Stöcker

**Synonym(e)** Antineuronale Autoantikörper; Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

**Englischer Begriff** anti-neuronal antibodies; antibodies against onconeuronale antigens

**Definition** Neuronale Antigene sind in normalen Zellen des Nervensystems zu finden, einige von ihnen werden auch in verschiedenen Tumoren exprimiert (onkoneuronale Antigene). Antikörper gegen (onko)neuronale Antigene stehen daher häufig in Zusammenhang mit neurologischen Syndromen, die je nach Antigen obligat (>95 %) oder fakultativ paraneoplastisch auftreten – d. h. als diejenigen Komplikationen von Tumorerkrankungen, die nicht durch den Tumor selbst, seine Metastasen oder durch vaskuläre, infektiöse, metabolische bzw. therapiebedingte Ursachen ausgelöst werden. Darüber hinaus gibt es Antikörper gegen Antigene des Nervensystems, die bei neurologischen Syndromen ohne Tumorassoziation auftreten (Tab. 1); s. a. ▶ Autoantikörper gegen Acetylcholinrezeptoren, ▶ Autoantikörper gegen Amphiphysin, ▶ Autoantikörper gegen ATP1A3 (ATPase Alpha-3-Untereinheit), ▶ Autoantikörper gegen Calciumkanäle, ▶ Autoantikörper gegen CARP VIII, ▶ Autoantikörper gegen DPPX (Dipeptidyl-Peptidase-like Protein-6), ▶ Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, ▶ Autoantikörper gegen ganglionische Acetylcholinrezeptoren, ▶ Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase, ▶ Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ AMPA, ▶ Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ NMDA, ▶ Autoantikörper gegen Glycinrezeptoren, ▶ Autoantikörper gegen Hu, ▶ Autoantikörper gegen IgLON5, ▶ Autoantikörper gegen ITPR1 (Inositol-1,4,5-trisphosphat Rezeptor Typ 1), ▶ Autoantikörper gegen Kaliumkanäle, ▶ Autoantikörper gegen Ma, ▶ Autoantikörper gegen Neurochondrin, ▶ Autoantikörper

**Autoantikörper gegen neuronale Antigene, Tab. 1** Antikörper als Marker einer möglichen paraneoplastischen Ätiologie, gerichtet gegen Antigene mit klinischer Relevanz sowie gegen weitere Antigene, deren klinische Bedeutung noch unklar ist

Antigen oder Antikörper gegen	Alternative Bezeichnung (Anti-)	Antigen	Antigenlokalisation	Funktion	Syndrom	Häufigste assoziierte Tumoren
<b>Paraneoplastische Antikörper gegen neuronale Antigene, Tumorassoziation &gt;90 %</b>						
Amphiphysin		Amphiphysin	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Vesikel-Endozytose	Stiff-Person-Syndrom	Mammakarzinom, SCLC
CV-2	Collapsin response mediator protein 5 (CRMP5)	CRMP5	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Neuronale Entwicklung	Enzephalitis	SCLC, Thymom
Hu	ANNA-1	Hu-Proteine	Intrazellulär (nukleär)	RNA-Bindung	Enzephalomyelitis, Neuropathie	SCLC, Neuroblastom
Ma1	PNMA1	Ma-Protein (37 kDa)	Intrazellulär (nukleär)	Unbekannt	Rhombenzephalitis, PLE	Mammakarzinom
PCA-2		Mikrotubuli-assoziiertes Protein (MAP) 1B	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Zytoskelett-Organisation, Axon-Wachstum	Cerebellitis, Enzephalitis, LEMS, Neuropathie	SCLC
PP	ANNA-3	Unbekannt (170 kDa)	Intrazellulär (nukleär)	Unbekannt	Neuropathie, PKD, PLE	SCLC
Recoverin		Recoverin	Intrazellulär	Photorezeptorprotein	Retinopathie	Lungenkarzinom
Ri	ANNA-2	NOVA	Intrazellulär (nukleär)	RNA-Bindung	Opsoklonus-Myoklonus-Ataxie	Mammakarzinom, SCLC
Ma2/Ta	PNMA2	Ma-Protein (40 kDa)	Intrazellulär (nukleär)	Unbekannt	Rhombenzephalitis, PLE	Hodenkarzinom
Sry-like high mobility group box protein 1		Sox1	Intrazellulär (nukleär)	Transkriptionsfaktor	LEMS, Neuropathie	SCLC
Tr	PCA-Tr, Tr/DNER	Delta/Notch-like Epidermal Growth Factor-related Receptor (DNER)	Extrazellulär (membranständig)	Ligand von NOTCH1	PKD	M. Hodgkin
Yo	PCA-1	cd12, cdr62	Intrazellulär (nukleär)	DNA-Bindung	PKD	Ovarial-, Mamma-, Uteruskarzinom
Zic-4		Zic-Proteine	Intrazellulär (nukleär)	DNA-Bindung	PKD	SCLC
<b>Fakultativ paraneoplastische Antikörper gegen neuronale und neuromuskuläre Antigene</b>						
Acetylcholin-Rezeptoren	AChR	Nicotinerge AChR	Extrazellulär (membranständig, neuromuskuläre Endplatte)	Neurotransmitter-Rezeptoren	Myasthenia gravis	Thymom
Carbonic anhydrase-related protein VIII	CARP	CARP	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Bindung an ITPR1	Kleinhirn-Degeneration	Melanom, Ovarialkarzinom
Contactin-associated protein-like 2	CASPR2	VGKC-assoziiertes Protein	Extrazellulär (membranständig)	Bestandteil von Adhäsionskomplexen	Neuromyotomie, Morvan-Syndrom, limbische Enzephalitis	Thymom
Dipeptidyl-peptidase-like Protein-6	DPPX	DPPX	Extrazellulär (membranständig)	Akzessorische Untereinheit des K <sub>v</sub> 4.2 Kaliumkanals	Progressive Enzephalomyelitis (mit Rigidity und Myoklonus); autonome Dysfunktion	B-Zell-Neoplasie

(Fortsetzung)

Autoantikörper gegen neuronale Antigene, Tab. 1 (Fortsetzung)

Antigen oder Antikörper gegen	Alternative Bezeichnung (Anti-)	Antigen	Antigenlokalisation	Funktion	Syndrom	Häufigste assoziierte Tumoren
Gamma-aminobuttersäure-B-Rezeptoren	GABA <sub>B</sub> -R	Extrazelluläre Domäne der GABA <sub>B1</sub> -Untereinheit des Rezeptors	Extrazellulär (membranständig, Synapse)	Neurotransmitter-Rezeptoren	Limbsche Enzephalitis, Psychose	SCLC, Thymuskarzinoid
Glutamat-Decarboxylase	GAD	GAD65	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Neurotransmitter-Synthese	Stiff-Person-Syndrom, limbsche Enzephalitis, Kleinhirn-Degeneration	SCLC, Thymom, Nierenzell-, Pankreaskarzinom
Ganglionäre Acetylcholin-Rezeptoren	GN-AChR	Ganglionäre (α3) AChR	Extrazellulär (membranständig, Synapse)	Neurotransmitter-Rezeptoren	Autonome Neuropathie	SCLC, Lymphom, Blasen-, Mamma-, Prostata-, Rektumkarzinom
Glutamat-Rezeptoren, Typ AMPA	AMPA-R	Glur1- und Glur2-Untereinheit des Rezeptors	Extrazellulär (membranständig, Synapse)	Neurotransmitter-Rezeptoren	Limbsche Enzephalitis, atypische Psychose	Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Thymom
Glutamat-Rezeptoren, Typ NMDA	NMDA-R	Extrazelluläre Domäne der NR1-Untereinheit des Rezeptors	Extrazellulär (membranständig, Synapse)	Neurotransmitter-Rezeptoren	Anti-Glutamat-Rezeptoren-(Typ NMDA-)Enzephalitis (limbsche Enzephalitis)	Teratome (Ovarien, Testes)
Glycin-Rezeptoren	Gly-R	α1-Untereinheit des Rezeptors	Extrazellulär (membranständig, Synapse)	Neurotransmitter-Rezeptoren	Progressive Enzephalomyelitis mit Rigidität und Myoklonus	M. Hodgkin
Inositol-1,4,5-triphosphat Rezeptor Typ 1	ITPR1	ITPR1	Intrazellulär (membranständig)	Liganden-gesteuerter Calciumkanal	Kleinhirn-Ataxie, periphere Neuropathie	Adenokarzinom, Myelom
Leucin-rich glioma-inactivated 1 protein	LGI1	VGKC-assoziiertes Protein	Extrazellulär (sekretiert)	Bestandteil transsynaptischer Komplexe	Limbsche Enzephalitis, Demenz	Schilddrüsenkarzinom, Thymom, SCLC, Nierenzellkarzinom, Ovarialteratom
Metabotrope Glutamat-Rezeptoren 1	mGluR1	Extrazelluläre Domäne von mGluR1	Extrazellulär (membranständig, Synapse)	Neurotransmitter-Rezeptoren	Kleinhirn-Degeneration	M. Hodgkin, Adenokarzinom
Metabotrope Glutamat-Rezeptoren 5	mGluR5	Extrazelluläre Domäne von mGluR5	Extrazellulär (membranständig, Synapse)	Neurotransmitter-Rezeptoren	Ophe-lia-Syndrom (Psychose)	M. Hodgkin
Muskelspezifische Tyrosinkinase	MuSK	MuSK	Extrazellulär (membranständig, neuromuskuläre Endplatte)	Formation neuromuskulärer Endplatten, Aggregation der Acetylcholin-Rezeptoren	Myasthenia gravis	Thymom

Neuronale Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase	ATPIA3	Alpha 3-Untereinheit	Extrazellulär (membranständig)	Neuronale und kardiale Natrium-Kalium-Ionenpumpe	Progressive Ataxie, Paresen	Kolonkarzinom
Rho GTPase activating protein 26	ARHGAP26, Ca	ARHGAP26	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Clathrin-unabhängige Endozytose	Kleinhirn-Ataxie	Ovarialkarzinom
Titin		Titin	Intrazellulär (zytoplasmatisch, Muskelfasern)	Muskelfilament	Myasthenia gravis	Thymom
Voltage-gated calcium channels	VGCC	VGCC	Extrazellulär (membranständig)	Spannungs-abhängige Calciumkanäle	LEMS	SCLC
Voltage-gated potassium channel subfamily A	KCNA2, Kv1.2	KCNA2, Kv1.2	Extrazellulär (membranständig)	Spannungs-abhängiger Kaliumkanal	Neuromyotonie	Thymom, SCLC
<b>Nicht-paraneoplastische Antikörper gegen neuronale Antigene (bislang keine Tumorassoziationen beschrieben)</b>						
Contactin 1/Contactin-associated protein 1	CNTN1/CASPR1	CNTN1/CASPR1	Extrazellulär (membranassoziiert)	Zelladhäsion, Bildung von Axon-Verbindungen	Chronisch-inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	Keine bekannt
ELKS/Rab6-interacting/CAST family member 1	ERC1	ERC1	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Synaptische Reizübertragung, assoziiert an β4-Untereinheit der VGCC	LEMS	Keine bekannt
Flotillin	FLOT1/2	FLOT1/2	Extrazellulär (membranständig)	Axon-Wachstum und -Regeneration (optischer Nerv)	Optikusneuritis, multiple Sklerose	Keine bekannt
Glutamat-Rezeptor Delta 2	GluRδ2	GluRδ2	Extrazellulär (membranständig, Synapse)	Synapsen-Ausbildung	Enzephalitis, transversale Myelitis	Keine bekannt
Homer-3		Homer-3	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Moduliert Aktivität metabotroper Glutamat-Rezeptoren	Kleinhirn-Ataxie	Keine bekannt
IgLON family member 5	IgLON5	IgLON5	Extrazellulär (membranassoziiert)	Neuronales Zelladhäsionsprotein	Parasomnie mit Atemstörung	Keine bekannt
Neurochondrin	NCDN	Neurochondrin	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Interaktion mit metabotropen Glutamat-Rezeptoren	Kleinhirn-Degeneration	Keine bekannt
<b>Antikörper gegen neurale Antigene (selten mit Tumoren auftretend)</b>						
AQP-4	NMO-IgG	Aquaporin-4-Protein	Extrazellulär (membranständig, Astrozyten)	ZNS-Wasserkanäle	Neuromyelitis optica, longitudinale extensive transverse Myelitis, rezidivierende Optikusneuritis	Mamma-, Lungenkarzinom, Thymom

(Fortsetzung)

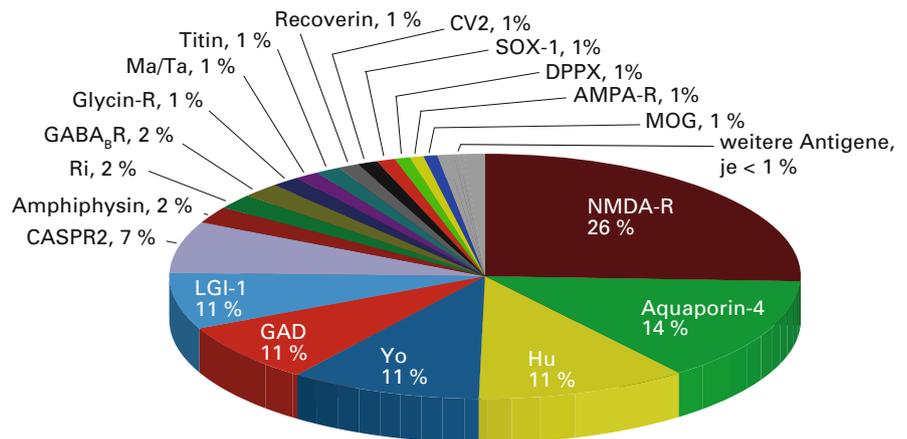
Autoantikörper gegen neuronale Antigene, Tab. 1 (Fortsetzung)

Antigen oder Antikörper gegen	Alternative Bezeichnung (Anti-)	Antigen	Antigenlokalisierung	Funktion	Syndrom	Häufigste assoziierte Tumoren
Gliazell-Nuclei	AGNA	Unbekannt	Intrazellulär (Bergmann-Glia)	Unbekannt	LEMS, Kleinhirn-Degeneration, Neuropathie	Bronchialkarzinom
Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein	MOG	MOG	Extrazellulär (membranständig, Oligodendrozyten)	Bestandteil der Myelinscheide	Akut disseminierte Enzephalomyelitis, multiple Sklerose, Neuromyelitis-Spektrum-Erkrankungen	Keine bekannt
<b>Antikörper gegen teilcharakterisierte neuronale Antigene; Krankheitsassoziationen und klinische Relevanz unklar (Komorowski et al. 2017)</b>						
Camitine	CPT1C	CPT1C	Intrazellulär (membranständig)	Sensor des Lipidmetabolismus in Neuronen	–	–
O-palmitoyltransferase 1						
C-terminal binding protein 1	CTBP1	CTBP1	Intrazellulär (nukleär, zytoplasmatisch)	Transkriptionsfaktor	–	–
Rho-assoziierte Proteinkinase 2	ROCK2	ROCK2	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Serin/Threonin-Kinase	–	–
Septin-Komplex	Septin-Komplex	Septin-Komplex	Intrazellulär (zytoplasmatisch)	Regulation der neuronalen Zellarchitektur	–	–
Syntaxin 1B	STX 1B	STX1B	Extrazellulär (membranständig)	Rezeptor für Transport-Vesikel (Neurotransmitter-Ausschüttung)	–	–

LEMS, Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom; PKD, paraneoplastische Kleinhirndegeneration; PLE, paraneoplastische limbische Enzephalitis; SCLC, kleinzelliges Bronchialkarzinom; VGCC, spannungsabhängige Calciumkanäle; VGKC, spannungsabhängige Kaliumkanäle

### Autoantikörper gegen neuronale Antigene,

**Abb. 1** Anteile der Autoantikörper (IgG) gegen neuronale Antigene bei Analyseanforderung „Neurologie Autoantikörper Profil“ (n = 16.741 Proben, eingesandt an Klinisch Immunologisches Labor, Lübeck, 1. April 2012 – 31. März 2013)



gegen neuronale Zellkerne Typ 3, ▶ Autoantikörper gegen PCA-2, ▶ Autoantikörper gegen Ri, ▶ Autoantikörper gegen Titin, ▶ Autoantikörper gegen Tr/DNER, ▶ Autoantikörper gegen Yo. S. a. ▶ Autoantikörper gegen Aquaporin 4, ▶ Autoantikörper gegen Gliazell-Nuclei, ▶ Autoantikörper gegen Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein; hier handelt es sich allerdings nicht um neuronale Antigene im engen Sinne, sondern genauer um neurale Antigene, da sie vorwiegend von Gliazellen exprimiert werden (Tab. 1).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma oder Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Goldstandard für die Untersuchung der Autoantikörper gegen neuronale Antigene und die Abgrenzung zu nicht neuronenspezifischen Autoantikörpern ist der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ Immunfluoreszenz, indirekte) mit Gefrierschnitten folgender Primaten- bzw. Rattengewebe: Hippocampus, Kleinhirn, Großhirn, peripherer Nerv, fetaler Darm, Pankreas, Leber. Zum monospezifischen Nachweis dieser Autoantikörper werden zusätzlich transfizierte HEK-Zellen („human embryonic kidney cells“) eingesetzt, die die unterschiedlichen neuronalen Antigene rekombinant exprimieren. Es werden 2 Ausgangsverdünnungen parallel inkubiert, 1:10 und 1:100, untersucht wird vor allem die Immunglobulinklasse IgG, die klinische Relevanz spezifischer IgA oder IgM ist in den meisten Fällen noch ungeklärt.

Positive Ergebnisse können mithilfe eines ▶ Immunblot bestätigt werden: Dazu verwendet man einen ▶ Western blot auf der Basis von Kleinhirn- und Hippocampusextrakten oder Linienblots mit rekombinanten Antigenen. Western Blots bieten das komplette Antigenspektrum, Linienblots nur eine Auswahl rekombinanter Antigene. Linienblots sind jedoch leichter abzulesen.

Es empfiehlt sich, zusätzlich zur angeforderten Analyse die wichtigsten anderen Autoantikörper gegen neuronale Antigene parallel zu untersuchen (s. a. Abb. 1), wofür man in vielen Fällen durch eine schnelle und unvermutete, lebenswichtige Diagnose entschädigt wird (in bis zu 50% der Fälle, in denen Einzelparameter-Analysen angefordert wurden, finden sich zusätzliche, nicht angeforderte Anti-neurale Autoantikörper).

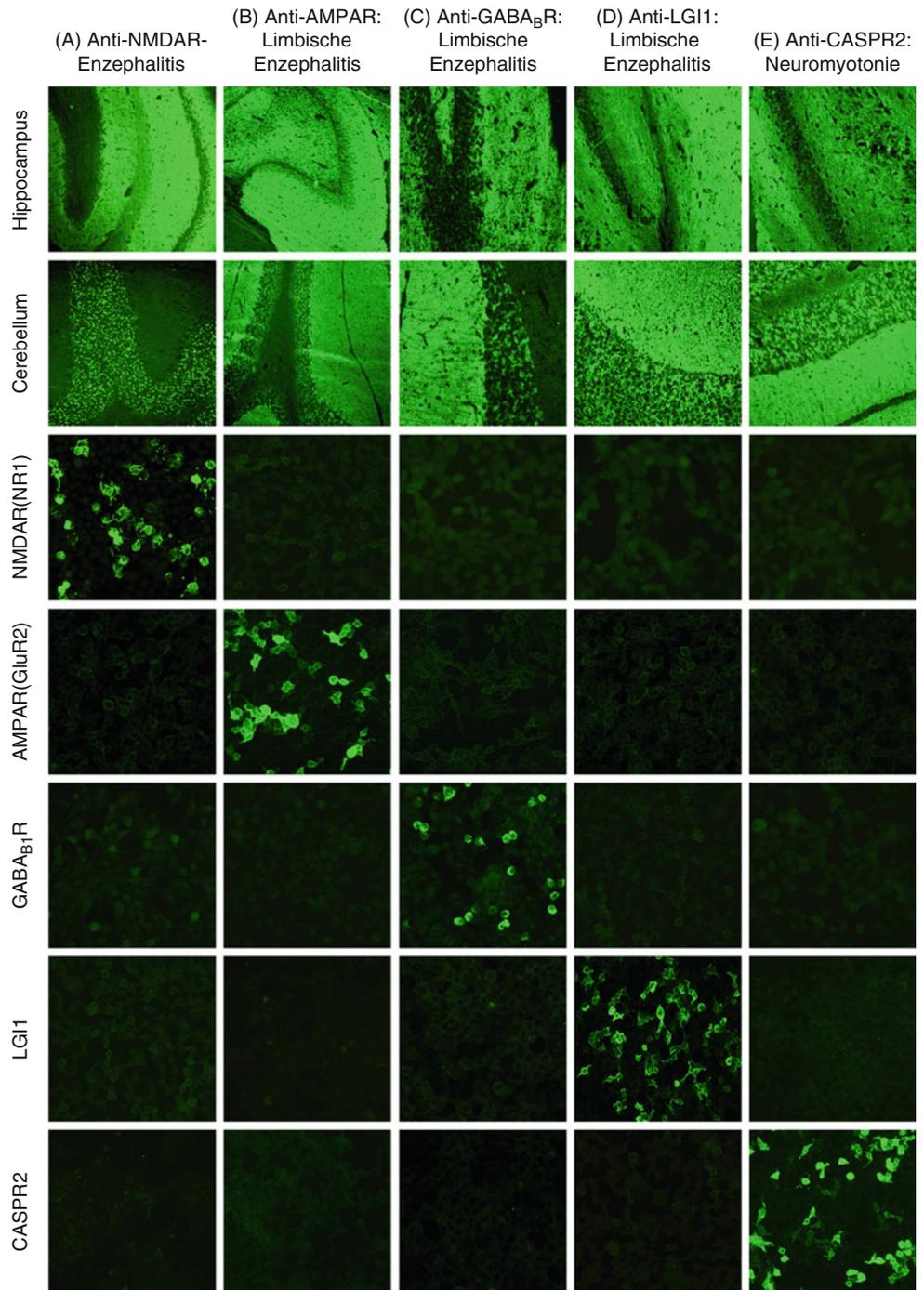
Zur Erfassung des gesamten Spektrums anti-neuronaler Antikörper durch Immunfluoreszenz eignen sich Biochip-Mosaiken: 20 oder mehr Substrate aus Gewebeschnitten und unterschiedlichen rekombinanten Zellen werden auf einem Reaktionsfeld nebeneinander angeordnet und mit der Probe inkubiert (Abb. 2).

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**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 zugrunde liegenden Tumors. Er beweist nicht nur die paraneoplastische Ätiologie, sondern erleichtert auch aufgrund der Assoziation mit bestimmten Tumortypen die Tumorsuche.

### Autoantikörper gegen neuronale Antigene,

**Abb. 2** Nachweis von Autoantikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene durch indirekte Immunfluoreszenz. Antigensubstrate: Hippocampus und Cerebellum (Ratte), unterschiedlich transfizierte HEK-293-Zellen. Während eine Differenzierung der Autoantikörper auf Geweben schwierig ist, lassen sie sich mithilfe der rekombinanten Zellen auf Anhieb identifizieren. S. a. Autoantikörper gegen GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren, Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ AMPA, Autoantikörper gegen Glutamat-Rezeptoren Typ NMDA, Autoantikörper gegen Kaliumkanäle



### Literatur

- Blaes F, Grisold W, Grabbe S, Hübner J, Kleeberg U, Krege S, Leyboldt F, Rauer S, Roelcke U, Schreckenberger M, Singer S, Stummer W, Voltz R, Wandinger KP, Weller M, Wörmann B (2012) Paraneoplastische neurologische Syndrome. In: Diener H-C, Weimar C (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme Verlag, Stuttgart
- Dalmau J, Rosenfeld MR (2014) Autoimmune encephalitis update. *Neuro-Oncology* 16(6):771–778
- Probst C, Saschenbrecker S, Stoecker W, Komorowski L (2014) Antineuronal autoantibodies: current diagnostic challenges. *Mult Scler Relat Disord* 3:303–320
- Saschenbrecker S, Rentzsch K, Probst C, Komorowski L, Stöcker W (2013) Antineuronale Antikörper. Klinische Bedeutung und Nachweismethoden. *Die Medizinische Welt* 64:21–29

Scharf M, Miske R, Kade S, Hahn S, Denno Y, Begemann N, Rochow N, Radzinski C, Brakopp S, Probst C, Teegen B, Stöcker W, Komorowski L (2018) A spectrum of neural autoantigens, newly identified by histo-immunoprecipitation, mass spectrometry and recombinant cell-based indirect immunofluorescence. *Front Immunol* (submitted).  
 Stöcker W, Probst C, Teegen B, Rentzsch K, Schlumberger W, Fraune J, Komorowski L (2015) Multiparameter autoantibody screening in the diagnosis of neurological autoimmune diseases. Beitrag zum 1. Congress of the European Academy of Neurology. EAN, Berlin

## Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3

W. Stöcker

**Synonym(e)** ANNA-3

**Englischer Begriff** ANNA-3 autoantibodies; anti-neuronal nuclear antibodies typ 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 – Pathophysiologie** ANNA-3-Proteine werden sowohl in peripheren und zentralen Neuronen exprimiert als auch, bei Antikörper-positiven Patienten, in Tumorgewebe.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 Purkinje-Zell-Nuclei sowie der Podozyten der Nierenglomeruli.

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 ▶ [Autoantikörper gegen neuronale Antigene](#) untersucht.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma oder Liquor.

**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 einen zugrunde liegenden 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 Neuronenkerne

▶ [Autoantikörper gegen neuronale Antigene](#)

## Autoantikörper gegen Nierenglomeruli

▶ [Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran](#)

## Autoantikörper gegen Nierentubuli

W. Stöcker

**Synonym(e)** Autoantikörper gegen Basalmembran der Nierentubuli; tubuläre Basalmembran-Antikörper

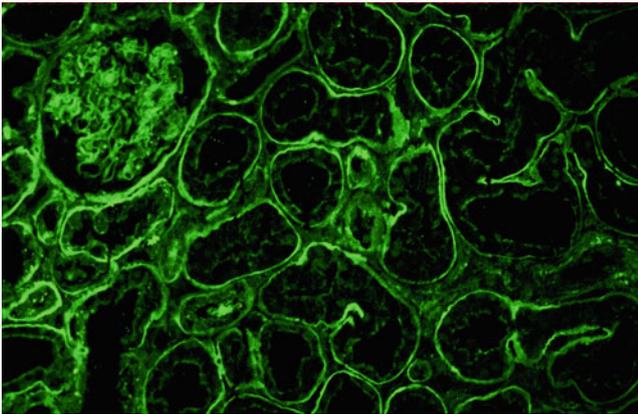
**Englischer Begriff** antibodies against the tubular basement membrane

**Definition** Antikörper gegen Antigene der Nierentubuli-Basalmembran

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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, wie in der Abbildung zu sehen ist:



Die Glomeruli bleiben negativ.

**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. Auch Seren von Patienten mit Goodpasture-Syndrom und ▶ [Autoantikörper gegen glomeruläre Basalmembran](#) (GBM) reagieren in einigen Fällen mit der Basalmembran eines Teils der Tubuli, zusätzlich zur Anfärbung der GBM. Ebenso zeigen manche Seren von Patienten mit progressiver Systemklobose eine Reaktion mit der tubulären Basalmembran, hier allerdings in den meisten Fällen bedingt durch ▶ [Autoantikörper gegen Scl-70](#).

## Literatur

Komorowski L, Scharf M, Teegen B, Rentzsch K, Schlumberger W, Stöcker W (2015) Autoantibodies against tubular basement membrane in progressive systemic sclerosis are directed against Scl-70. In: Conrad K, Chan EK, Andrade LEC, Steiner G, Prujin GJ, Shoenfeld Y (Hrsg) From autoantibody research to standardized diagnostic assay in the management of human diseases. Report on the 12th Dresden Symposium on Autoantibodies, 10. Aufl. Pabst Science Publishers, Dresden, S 127–128

Stebly 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 Glutamat-Rezeptoren Typ NMDA](#)

## 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 Mitoseapparat-Protein

- ▶ [Autoantikörper gegen Spindelapparat](#)

## 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.

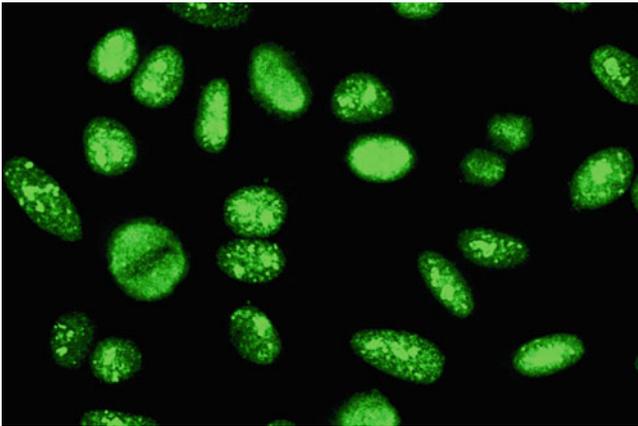
Antigene des Nukleolus: U3-(n)RNP/Fibrillarin, RNS-Polymerase I, PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNS, Nukleolus-Organisator.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

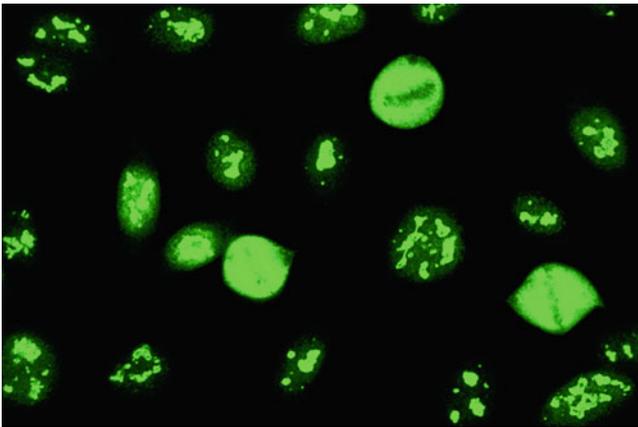
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen Nukleoli zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT; ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit HEp-2-Zellen je nach Zielantigen

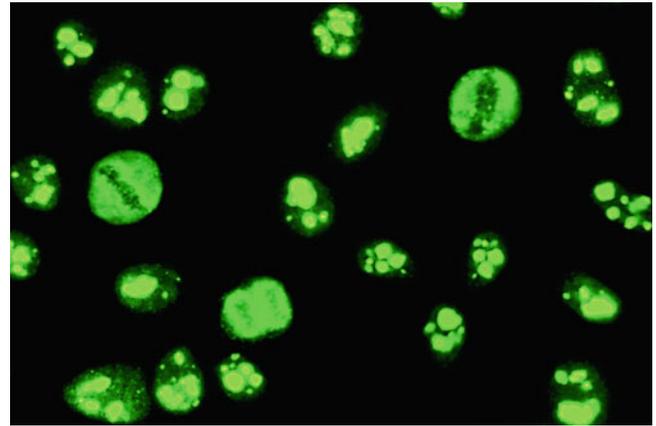
- eine granuläre (U3-nRNP/Fibrillarin) Fluoreszenz der Nukleoli (im Bild: Autoantikörper gegen Fibrillarin, Substrat HEp-2-Zellen):



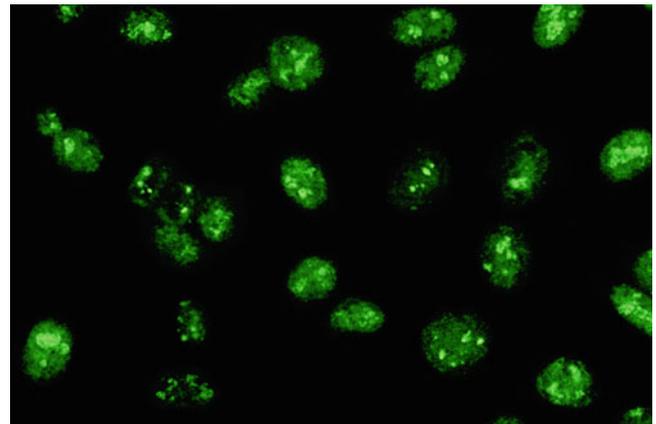
- eine feintropfige (RNS-Polymerase I) Fluoreszenz der Nukleoli (im Bild: Anti-RNS-Polymerase I, Substrat HEp-2-Zellen):



- eine homogene (PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNS) Fluoreszenz der Nukleoli (im Bild: Anti-PM-Scl, Substrat HEp-2-Zellen):



- oder eine punktförmige (NOR-90 Nukleolus-Organisatorregion) Fluoreszenz der Nukleoli (im Bild: Autoantikörper gegen Nukleolus-Organisator, NOR, Substrat HEp-2-Zellen):



NOR-90-Antikörper zeigen zusätzlich eine besonders auffällige grobpunktige Fluoreszenz in der Chromosomenregion der Metaphase-Zellen.

Bei einem positiven Resultat im IIFT kann zur genauen Identifizierung des Zielantigens ein monospezifischer Test (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Linienblot) mit aufgereinigten, gegebenenfalls rekombinanten Antigenen oder ein ► [Western blot](#) mit Zellkernantigenen eingesetzt werden.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen Nukleoli im Serum sind ein charakteristischer Befund bei der progressiven Systemsklerose (diffuse Form); Zur Antikörperprävalenz s. die nachfolgende Tabelle:

Antigen	Prävalenz (%)
Fibrillarin	5–10
PM-Scl	50–70 (einschließlich Overlap-Syndrom)
Scl-70 (Zellkernantigen, nicht beschränkt auf die Nucleoli)	25–75
RNS-Polymerase I	4
7-2-RNP (To)	Selten
NOR-90 (Nucleolus-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 Nucleosomen

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Anti-Nucleosomen-Antikörper](#); ANuA; [Nucleosomen-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** autoantibodies to nucleosomes

**Funktion – Pathophysiologie** Nucleosomen sind funktionelle Untereinheiten der Chromosomen und tragen zur dichten Packung der DNA im Zellkern bei. Sie bestehen aus einem Kern, der von den Histonproteinen H2A, H2B, H3 und H4 gebildet wird, und aus 2 Windungen DNA (zusammen 146 Basenpaare), die den Histonanteil umgeben. Zwischen 2 Nucleosomen befindet sich ein Bereich freier DNA (sog. Linker-DNA), der mit dem Histon H1 assoziiert ist.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Antikörper gegen Nucleosomen werden mit Enzymimmuntests (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#)) bestimmt, deren Antigenbeschichtung aus hoch aufgereinigten Nucleosomen besteht. Die Nucleosomen dürfen nicht mit DNA-Topoisomerase I verunreinigt sein, dem Autoantigen Scl-70, das eine hohe Affinität zu Nucleosomen 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 Nucleosomen (ANuA) mit einer Prävalenz von 50–70 % nachgewiesen werden, insbesondere bei SLE mit Nierenbeteiligung (Lupus Nephritis, LN). Ihre Relevanz als charakteristischer Krankheitsmarker für SLE war jedoch bislang dadurch eingeschränkt, dass mit konventionell präparierten Nucleosomen auch 10–68 % der Seren von Sklerodermie-Patienten reagierten. Verwendet man als ELISA-Antigen eine Präparation von Mononucleosomen, die frei von H1, Scl-70 und anderen Nucleohistonproteinen ist, unterbleiben die falsch positiven Reaktionen der Sklerodermieseren.

Autoantikörper gegen Nucleosomen treten unabhängig von Anti-dsDNA-Antikörpern auf: 18 % der SLE-Seren reagierten ausschließlich mit Nucleosomen und nicht mit dsDNA. Durch die zusätzliche Bestimmung der Anti-Nucleosomen-Antikörper kann daher die serologische Treffquote in der SLE-Diagnostik deutlich gesteigert werden.

Antikörper gegen Nucleosomen weisen außerdem auf einen schweren SLE-Verlauf mit LN hin: Prävalenz bei Patienten mit transplantationspflichtiger LN 79 %, ohne Transplantation 18 %, SLE ohne Nephritis 9 %.

## Literatur

- Mastroianni-Kirsztajn G, Hornig N, Schlumberger W (2015) Autoantibodies in renal diseases – clinical significance and recent developments in serological detection. *Front Immunol* 6:221
- Stinton LM, Barr SG, Tibbles LA, Yilmaz S, Sar A, Benediktson H, Fritzler MJ (2007) Autoantibodies in lupus nephritis patients requiring renal transplantation. *Lupus* 16:394–400
- 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

## Autoantikörper gegen NuMA-Protein

- [Autoantikörper gegen Spindelapparat](#)

## Autoantikörper gegen OB

- [Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase](#)

## Autoantikörper gegen onkoneuronale Antigene

- ▶ Autoantikörper gegen neuronale Antigene

## Autoantikörper gegen Ovar

- ▶ Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen

## Autoantikörper gegen oxidiertes LDL

W. Stöcker und C. Krüger

**Synonym(e)** oxLDL-Antikörper

**Englischer Begriff** antibodies to oxidized LDL

**Funktion – 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 Systemsklerose, 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 ery-

thematodes sowie mit Antiphospholipid-Syndrom gefunden. Sie weisen auf arterielle Thrombosen hin. Ob diese Autoantikörper das Potenzial eines prognostischen Markers besitzen, ist Gegenstand der Forschung.

## Literatur

Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R et al (1992) Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 339:883–887

## Autoantikörper gegen p53

W. Stöcker und C. Krüger

**Synonym(e)** p53-Antikörper; Autoantikörper gegen den Tumorsuppressorfaktor p53

**Englischer Begriff** antibodies to p53

**Definition** p53 ist ein Protein, das als Transkriptionsfaktor im Zellkern an der Übermittlung proliferationshemmender und proapoptotischer Signale beteiligt ist. Es kann Zellen vor maligner Entartung schützen und das Entstehen von Tumoren verhindern. p53 ist das Produkt eines Tumorsuppressorgens. Diese Gene kodieren Proteine, die das Zellwachstum inhibieren und stellen somit ein Gegengewicht zu den proliferationsaktivierenden Protoonkogenen dar.

Das p53-Gen ist das am häufigsten in menschlichen Tumoren mutierte Tumorsuppressorgen. Mutationen des p53-Gens führen zur Akkumulation des Proteins in der Zelle.

**Funktion – Pathophysiologie** In seiner mutierten Form kann sich p53 an verschiedene zelluläre Proteine binden (z. B. an Hitzeschockproteine). 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 Anti-p53-Antikörper (seltener) auch bei einigen nicht malignen Erkrankungen vor, etwa bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen: systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis (veraltet: Wegener-Granulomatose) oder Morbus Basedow. Beim Nachweis von Anti-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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 Anti-p53-Autoantikörper ermöglicht in Einzelfällen die Frühdiagnostik von Kolon-, Ovarial- und Leberkarzinomen. Da das Auftreten der Autoantikörper 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 kanzerogenen Stoffen arbeiten oder die ein genetisch bedingtes Tumorrisiko (z. B. für ein Lungen-, Leber- oder Mammakarzinom) tragen.

## Literatur

- 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
- Soussi T (2000) p53 Antibodies in the sera of patients with various types of cancer: a review. *Cancer Res* 60:1777–1788

## Autoantikörper gegen Pankreas-Azinuszellen

▶ [Autoantikörper gegen Pankreassekret](#)

## Autoantikörper gegen Pankreasinseln

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Antikörper gegen endokrines Pankreasgewebe](#); [Autoantikörper gegen endokrines Pankreasgewebe](#); [Inselzell-Antikörper](#); [Pankreas-Inselzell-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** islet cell antibodies; ICA

**Definition** Autoantikörper gegen Antigene der Pankreasinseln; 3 relevante Zielantigene wurden bisher identifiziert: die Enzyme Glutamatdecarboxylase (GAD), Tyrosinphosphatase (Insulinoma-assoziiertes Antigen 2, IA2) und der Zinktransporter ZnT8.

**Funktion – 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.

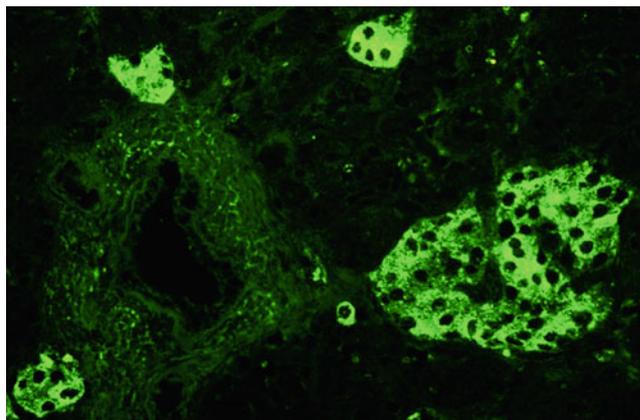
Folgende Beobachtungen lassen vermuten, dass Inselzell-Antikörper keine Rolle bei der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ I spielen:

- 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Im indirekten Immunfluoreszenztest (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit dem Substrat Primatenpankreas (Ausgangsverdünnung parallel 1:10 und 1:100, Dauer erster Inkubationsschritt 18 Stunden) beobachtet man eine glatte bis körnige zytoplasmatische Fluoreszenz aller Inselzellen:



Als monospezifische Testsysteme sind ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassay und ▶ [Radioimmunoassay](#) zum Nachweis der Antikörper gegen die wichtigsten Antigene GAD (▶ [Autoantikörper](#)

gegen [Glutamat-Decarboxylase](#)), IA2 (Tyrosin-Phosphatase; ► [Autoantikörper gegen Insulinoma-assoziiertes Antigen 2](#)) und Zinktransporter 8 (► [Autoantikörper gegen Zinktransporter ZnT8](#)) verfügbar.

**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-I-Diabetes mellitus abzusichern 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 über 4 Millionen Diabetiker (ca. 7 % der Bevölkerung), davon mehr als 90 % als Typ-II-Diabetiker klassifizierte Personen. Von ihnen gehören aber etwa 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

American Diabetes Association (2013) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 36:S11–S66

Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D (1974) Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2:1279–1283

Landin-Olsson M (2002) Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci* 958:112–116

## Autoantikörper gegen Pankreassekret

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Autoantikörper gegen Azinuszellen des Pankreas](#); [PAk](#); [Pankreas-Azinuszell-Antikörper](#)

**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 – Pathophysiologie** Autoantikörper gegen Azinuszellen des Pankreas sind ein sicheres Erkennungsmerkmal des Morbus Crohn, sie stellen das serologische Pendant zu ► [Autoantikörper 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 Pankreasantikörper feststellbar, die Titer sind immer sehr niedrig, IgG kommt bei Pankreatitis anders als bei Morbus Crohn praktisch nicht vor.

Pankreas-Azinuszell-Autoantikörper ließen sich durch Pankreassekret neutralisieren. Sie sind möglicherweise Ausdruck einer pathogenetisch bedeutsamen Autoimmunität: Es liegt nahe, dass die Entzündung der Darmwand bei Morbus Crohn durch das im Pankreassekret 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 Mor-

bus Crohn typische diskontinuierliche Übergang von Kolonbereichen 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.

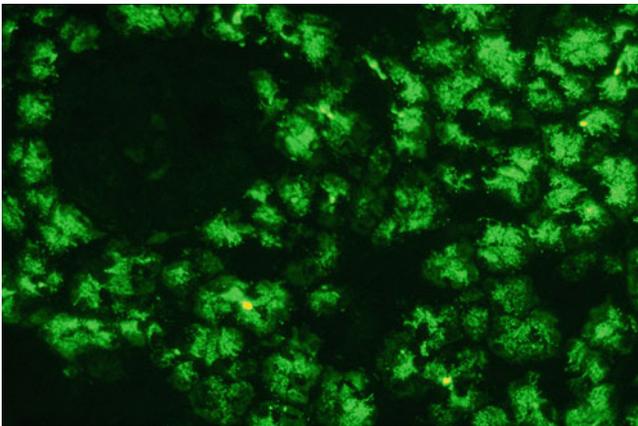
Die bei Morbus Crohn mit noch höherer Prävalenz parallel auftretenden Antikörper gegen Bierhefe (► [Antikörper gegen \*Saccharomyces cerevisiae\*](#)) und gegen verschiedene Infektionserreger rühren vermutlich von einer sekundären Immunisierung her, bedingt durch die Adjuvanswirkung der spezifischen Auseinandersetzung des Immunsystems mit Pankreassekret.

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 2 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:



Die Ausgangsverdünnung beträgt 1:10. Sowohl IgA als auch IgG werden untersucht, IgM spielt keine Rolle.

Mit positiven Seren kann man 2 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 exokrines 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 Nachweisempfindlichkeit 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 Darmerkrankungen (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 Pankreasantikörper nur in Ausnahmefällen und bei gesunden Blutspendern praktisch niemals vor.

**Diagnostische Wertigkeit** Zusätzlich zu Pankreas-Azinzell-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 4 von 5 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn unterscheiden (da alle Autoantikörper unabhängig voneinander vorkommen und völlig unterschiedliche Zielantigene erkennen). Allerdings sind ► [Autoantikörper gegen Granulozytenzytoplasma](#) nicht ausreichend spezifisch.

## Literatur

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 (2009a) Identification of GP2, the major zymo-

gen granule membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease. *Gut* 58:1620–1628

- Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L, Reinhold D, Büttner T, Büning C, Feist E, Conrad K (2009b) 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 (Hrsg) From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Lengerich: Pabst Science Publishers, S 449–462
- 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
- Stöcker W, Teegen B, Probst C, Aulinger-Stöcker K, Ludwig D, Glocker MO, Komorowski L (2009) CUZD1 and GP2 are the exocrine pancreas autoantigens in Crohn's disease. In: Conrad K et al (Hrsg) From pathogenesis to therapy of autoimmune diseases. Pabst Science Publishers, S 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; Autoantikörper gegen  $H^+/K^+$ -ATPase; Parietalzell-Antikörper; PCA

**Englischer Begriff** antibodies against parietal cells; PCA

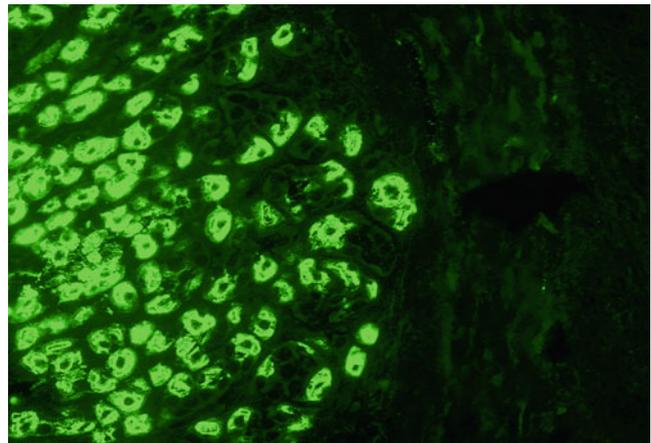
**Definition** Autoantikörper gegen Parietalzellen (Belegzellen) des Magens. Diese Zellen produzieren Salzsäure und Intrinsic-Faktor, der zur Resorption von ▶ **Vitamin B12** benötigt wird. Als ein Zielantigen der Autoantikörper gegen Parietalzellen ist das Enzym  $H^+/K^+$ -ATPase identifiziert worden, das an der Salzsäureproduktion maßgeblich beteiligt ist. Darüber hinaus können PCA möglicherweise auch gegen

Gastrinrezeptoren (▶ **Gastrin**) gerichtet sein. Beide Antigene befinden sich auf der Oberfläche der Parietalzellen.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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. Parietalzell-Antikörper werden beim Mikroskopieren oft verwechselt mit ▶ **Autoantikörper gegen Mitochondrien** (AMA). Diese ergeben eine gleichmäßige feinkörnige Fluoreszenz des Zytoplasmas der Belegzellen, wobei deren Umgebung (schwächer) mitreagiert. Durch eine Harnstoffvorbehandlung der Gefrierschnitte des Magens wird das typische Muster der Mitochondrien-Antikörper nahezu vollständig unterdrückt. Somit können PCA neben 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 Autoimmunendokrinopathien nachgewiesen werden. Sie gehören vornehmlich den Immunglobulinklassen IgA und IgG an.

Bei fast allen Patienten mit PCA kann endoskopisch eine chronisch atrophische Gastritis aufgedeckt werden, die Prävalenz beträgt hier nahezu 100 %, solange die Magenschleimhaut noch nicht vollständig atrophisch ist. Im Verlauf der chronisch atrophischen Gastritis nimmt die Prävalenz der Autoantikörper gegen Parietalzellen ab.

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 PCA assoziierten Krankheitsbilder (z. B. Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Diabetes mellitus Typ I, Autoimmunadrenalin, idiopathischer primärer Hypoparathyreoidismus) und die hohe Prävalenz bei gesunden Blutspendern (5–10 %, zunehmend mit dem Alter) eingeschränkt.

## Literatur

Taylor KB, Roitt IM, Doniach D et al (1962) Autoimmune phenomena in pernicious anaemia: gastric antibodies. *Br Med J* 2:1347–1352

## Autoantikörper gegen Parotis-Ausführungsgänge

► [Autoantikörper gegen Speicheldrüsenausführungsgänge](#)

## Autoantikörper gegen PCA-2

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Autoantikörper gegen Purkinje-Zellen 2](#); [Purkinje-Zellen-Autoantikörper 2](#)

**Englischer Begriff** Purkinje cell cytoplasmic autoantibodies 2

**Definition** Autoantikörper gegen ein 280-kDa-Protein der Purkinje-Zellen des Kleinhirns. Als Zielantigen wurde 2017 das Mikrotubuli-assoziierte Protein (MAP) 1B identifiziert.

**Funktion – Pathophysiologie** Das Autoantigen der PCA-2-Antikörper wird sowohl in peripheren und zentralen Neuronen als auch, bei Antikörper-positiven Patienten, in Tumorgewebe exprimiert.

**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 Purkinje-Zell-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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** PCA-2-Antikörper sind sehr selten, sie können den ersten Hinweis auf einen zugrunde liegenden Tumor geben. Sie sind mit der Limbus-/Hirnstamm-Enzephalitis, der zerebellären Ataxie, dem Lambert-Eaton-myasthenischen Syndrom (LEMS), der autonomen und motorischen Neuropathie und häufig mit gynäkologischen Tumoren und dem kleinzelligen Bronchialkarzinom assoziiert; s. a. ► [Autoantikörper gegen neuronale Antigene](#).

## Literatur

Gadoth A, Kryzer TJ, Fryer J, McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ (2017) Microtubule-associated protein 1B: Novel paraneoplastic biomarker. *Ann Neurol* 81(2):266–277

Vernino S, Lennon V (2000) New Purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. *Ann Neurol* 47:297–305

## Autoantikörper gegen PCNA

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Anti-Cyclin I](#); [Anti-PCNA](#); [PCNA-Antikörper](#)

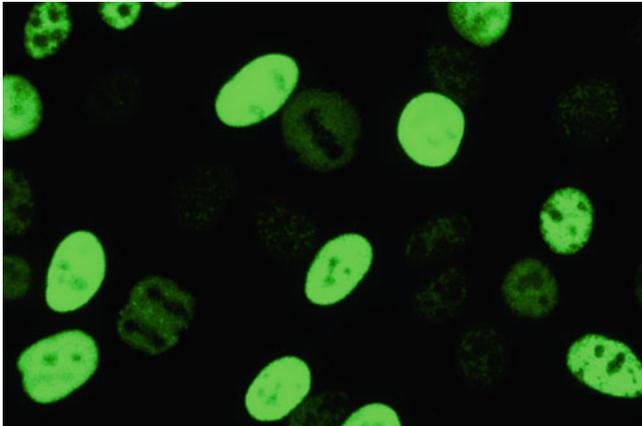
**Englischer Begriff** anti-PCNA (proliferating cells' nuclear antigen) autoantibodies

**Definition** Die Autoantikörper richten sich gegen Epitope des PCNA („proliferating cell 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Antikörper gegen PCNA zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) ein Zellzyklus-abhängiges Fluoreszenzmuster (im Bild: Substrat HEP-2-Zellen):



Die Hälfte der Zellkerne aller Interphasezellen 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 den dunkleren Kernen der Interphasezellen 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 Antikörpern 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** Anti-PCNA-Antikörper sind spezifisch für den systemischen Lupus erythematoses. Die Prävalenz beträgt aber nur 3 %.

## Literatur

- Kawamura K, Kobayashi Y, Tanaka T et al (2000) Intranuclear localization of proliferating cell nuclear antigen during the cell cycle in renal cell carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 22:107–113  
 Miyachi K, Fritzler MJ, Tan CK (1978) Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. *J Immunol* 121:2228–2234

## Autoantikörper gegen Periplakin

- [Autoantikörper bei bullösen Autoimmundermatosen](#)

## Autoantikörper gegen Phosphatidylserin

- [Autoantikörper gegen Phospholipide](#)

## Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren

W. Stöcker und W. Schlumberger

**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 Nephropathie (pMN; Synonym: primäre membranöse Glomerulonephritis, pMGN).

**Funktion – Pathophysiologie** Die membranöse Nephropathie (MN) ist durch eine chronische Entzündung der Nierenkörperchen (Glomeruli) mit zunehmender Nierenfunktions-einschränkung gekennzeichnet. Der primären Form der MN liegen Autoimmunreaktionen zugrunde, die sich gegen die Transmembranproteine PLA<sub>2</sub>R und THSD7A (► [Autoantikörper gegen THSD7A \(thrombospondin type 1 domain containing 7A\)](#)) und eventuell weitere, bislang nicht identifizierte Antigene richten. Die Proteine befinden sich auf der Ober-

fläche der Podozyten in humanen Glomeruli, die durch die Bindung der Autoantikörper beschädigt werden. Im Bereich der glomerulären Basalmembran lagern sich Immunkomplexe „in situ“ ab und aktivieren das Komplementsystem, es kommt zu Überproduktion extrazellulärer Matrixproteine, Zerstörung des Zytoskeletts der Podozyten, Verdickung der Basalmembran und Proteinurie.

MN ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom (Symptomkomplex aus Proteinurie, Hypoproteinämie mit Hypoalbuminämie, Hyperlipoproteinämie, Ödemen). Je stärker die Proteinurie ist, desto höher ist das langfristige Risiko für ein Nierenversagen, zudem besteht eine hohe Mortalität in Zusammenhang mit thromboembolischen und kardiovaskulären Komplikationen.

**Analytik** Autoantikörper gegen PLA<sub>2</sub>R werden mittels ► **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, indirekter Immunfluoreszenz (► **Immunfluoreszenz**, **indirekte**) unter Verwendung PLA<sub>2</sub>R-transfizierter HEK293-Zellen als Substrat, oder ► **Western blot** nachgewiesen.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Bis zur Identifizierung des PLA<sub>2</sub>R als spezifisches Zielantigen in der primären membranösen Nephropathie erfolgte die Diagnose der MN ausschließlich durch histologische sowie elektronenmikroskopische Untersuchung von Nierenbiopsien. Kennzeichnend ist hierbei die Ablagerung von Immunkomplexen auf der Außenseite der glomerulären Basalmembran. Mittlerweile stellt der Nachweis der Autoantikörper gegen PLA<sub>2</sub>R und THSD7A eine nicht invasive Alternative in der Diagnostik der MN dar. Anti-PLA<sub>2</sub>R-Antikörper gehören der Immunglobulinklasse IgG an, sind hochspezifisch und können im Serum von bis zu 75 % der Patienten mit primärer MN nachgewiesen werden. Bei Patienten mit sekundärer MN (MN als Folge einer anderen Grunderkrankung) wurden Anti-PLA<sub>2</sub>R-Antikörper nur in Einzelfällen beschrieben, wobei nicht ausgeschlossen werden konnte, dass in diesen Fällen die Grunderkrankungen parallel zu einer primären MN auftraten. Der Anti-PLA<sub>2</sub>R-Antikörpertiter korreliert mit der Krankheitsaktivität, wobei ein Anstieg, Rückgang oder Verschwinden der Antikörper dem klinischen Bild vorangeht. Somit hat die Bestimmung des Antikörpertiters einen hohen prädiktiven Wert zur Vorhersage einer klinischen Remission (spontan oder durch erfolgreiche Therapie) oder eines Rezidivs sowie zur Risikoeinschätzung des Wiederauftretens der MN nach einer Nierentransplantation. Bei Patienten mit Verdacht auf MN und negativem Anti-PLA<sub>2</sub>R-Befund ist die Untersuchung der

Anti-THSD7A-Antikörper (vgl. ► **Autoantikörper gegen THSD7A (thrombospondin type 1 domain containing 7A)**) sinnvoll.

## Literatur

- Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ (2009) M-type Phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 361:11–21
- Dähnrich C, Komorowski L, Probst C, Seitz-Polski B, Esnault V, Wetzel JF, Hofstra JM, Hoxha E, Stahl RA, Lambeau G, Stöcker W, Schlumberger W (2013) Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy. *Clin Chim Acta* 421:213–218
- Francis JM, Beck LH, Salant DJ (2016) Membranous nephropathy: a journey from bench to bedside. *Am J Kidney Dis* 68(1):138–147
- Gunnarsson I, Schlumberger W, Rönnelid J (2011) PLA2 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. Lengerich: Pabst Science Publishers, S 232–233
- Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RA (2011) An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 26:2526–2532

---

## Autoantikörper gegen Phospholipide

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Synonym(e)** aPL-Antikörper; Phospholipid-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 2 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 2 Phosphatidsäuren mit einem weiteren Glycerin verknüpft.

**Funktion – Pathophysiologie** Hintergrund: Autoantikörper gegen Phospholipide wurden zunächst als Störfaktoren bei infektionsserologischen Untersuchungen entdeckt (Wasser-

mann-Test, VRDL-Test). Erst in den 1980er-Jahren wurde erkannt, dass Patienten mit Antikörpern gegen Phospholipide häufig an systemischen Lupus erythematoses (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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Antikörper gegen Phospholipide lassen sich zuverlässig nur mit einem ▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay** oder Chemilumineszenz-Immunoassays 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 (Internationales Konsensus-Statement, Miyakis et al. 2006). 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 12 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 I ( $\beta$ 2GP1; ein Plasmaproteinkofaktor; ▶ **Autoantikörper gegen  $\beta$ 2-Glykoprotein I**) 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.

Die klinisch relevanten Antikörper gegen Cardiolipin sind auf das Plasmaprotein  $\beta$ 2GP1 als Kofaktor der Antigenerkennung angewiesen. Durch die Bindung von  $\beta$ 2GP1 an Cardiolipin kommt es wahrscheinlich zu Konformationsänderungen innerhalb der Gesamtstruktur und somit zu neuen antigenen Epitopen. Mit einem Anti-Cardiolipin-ELISA scheint man also 3 verschiedene Antikörpertypen zu erfassen:

- Autoantikörper gegen Cardiolipin (häufig bei Infektionskrankungen)
- Autoantikörper gegen den Komplex aus Cardiolipin und  $\beta$ 2GP1
- Autoantikörper gegen  $\beta$ 2GPI (wahrscheinlich strukturell modifiziert)

Anti-Cardiolipin-ELISA eignen sich nicht als Screeningmethode für den parallelen Nachweis der Antikörper gegen Cardiolipin und gegen  $\beta$ 2GP1, obwohl  $\beta$ 2GP1 als Antigen enthalten ist. 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. Die zuverlässige und sensitive Bestimmung der Antikörper gegen  $\beta$ 2GP1 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 1000 APS-Patienten (nach Cervera et al. 2002):

Ig-Klasse	Prävalenz bei APS (%)
Nur IgG	44
Nur IgM	12
IgG/IgM	88

Das Antiphospholipid-Syndrom wird in 3 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.

Antikörper gegen Cardiolipin treten mit hoher Prävalenz (60–90 %) bei Patienten auf, die an Symptomen des Antiphospholipid-Syndroms leiden. Ihr Nachweis (persistierend über mehr als 12 Wochen) ist ein serologisches Kriterium zur APS-Diagnose gemäß des internationalen Konsensus-Statements (Miyakis et al. 2006). Demnach gilt ein APS als erwiesen, wenn eines von 2 klinischen Kriterien und eines von 3 serologischen Kriterien erfüllt sind, s. dazu folgende Tabelle:

Klinische Kriterien	Serologische Kriterien
Vaskuläre Thrombose	Anwesenheit von Lupus-Antikoagulans
Schwangerschaftskomplikationen (z. B. Früh- oder Totgeburten)	Antikörper gegen Cardiolipin (IgG/IgM)
	Antikörper gegen $\beta$ 2GP1 (IgG/IgM)

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 % gesund 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 ca. 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 erythematoses 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

- Alarcon-Segovia D, Cabral AR (2000) The anti-phospholipid antibody syndrome: clinical and serological aspects. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 14:139–150
- Cervera R, Piette JC, Font J et al (2002) Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Arthritis Rheum* 46:1019–1027
- Levine JS, Branch DW, Rauch J (2002) The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 346:752–763
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4(2):295–306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
- 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

---

## 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 PLA<sub>2</sub>R

- ▶ Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren

---

## Autoantikörper gegen Plazenta

- ▶ Autoantikörper gegen Steroidhormon-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 – Pathophysiologie** Bei etwa einem Drittel der Patienten mit primär biliärer Cholangitis (PBC, früher: Primär biliäre Zirrhose) können mittels indirekter Immunfluoreszenz Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) nachgewiesen werden. Während der vergangenen 10 Jahre konnten eine Anzahl von Kernstrukturen als spezifische ANA-Zielantigene bei PBC ermittelt werden. Diese umfassen promyelozytisch leukämische Proteine (PML-Proteine) und Sp100 sowie 2 Komponenten des Kernporenkomplexes (GP 210, s. ▶ [Autoantikörper gegen Glykoprotein 210](#), und p62).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen PML können mittels indirekter Immunfluoreszenz (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) nachgewiesen werden und ergeben ein Nuclear-dot-Muster. Eine exakte Bestimmung ist auch mit Linienblots (▶ [Immunblot](#)) oder einem ▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) unter Verwendung von rekombinantem PML möglich.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Indikation** Primär biliäre Cholangitis (PBC) und kombinierte Lebererkrankung (Overlap-Syndrom).

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen PML werden bei etwa 13 % der Patienten mit 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, GP 210, 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

- Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wiesierska-Gadek J (2005) Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 25:298–310
- Mytilinaiou MG, Meyer W, Scheper T, Rigopoulou EI, Probst C, Koutsoumpas AL, Abeles D, Burroughs AK, Komorowski L, Vergani D, Bogdanos DP (2012) Diagnostic and clinical utility of antibodies against the nuclear body promyelocytic leukaemia and Sp100 antigens in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Chim Acta* 413:1211–1216
- 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

## Autoantikörper gegen PM-Scl

W. Stöcker

**Synonym(e)** Anti-PM-Scl; Anti-PM-1; Antikörper gegen PM-1; Anti-PM-Scl-Autoantikörper; Autoantikörper gegen PM-1; PM-Scl-Antikörper; PM-1-Antikörper

**Englischer Begriff** anti-PM-Scl; antibodies against PM-Scl; anti PM-1; antibodies against PM-1

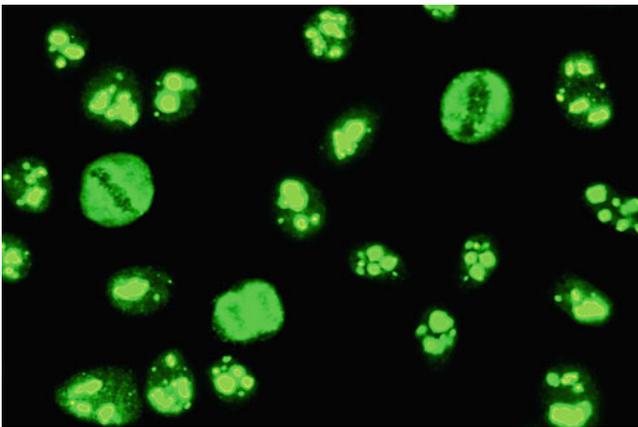
**Definition** Autoantikörper gegen PM-Scl binden sich an einen Proteinkomplex aus 16 Polypeptiden mit Molekularmassen zwischen 20 und 110 kDa, der vorwiegend in den

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).

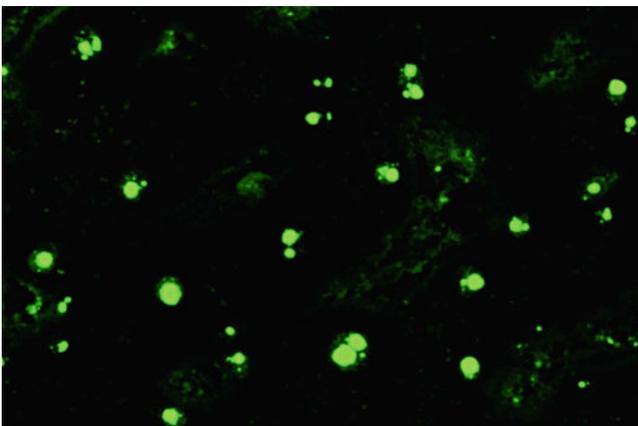
**Untersuchungsmaterial** Serum.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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. 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:



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 50–70 % der Patienten mit Polymyositis/Systemsklerose-Überlappungssyndrom 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

- 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
- Meyer W, Scheper T, Janssen A, Torkler S, Schlumberger W, Stöcker W (2007) EUROLINE Myositis Profile: q newly developed line immunoassay for the detection of myositis specific antibodies. In: Conrad K et al (Hrsg) From etiopathogenesis to the prediction of autoimmune diseases: relevance of autoantibodies, Bd 5, Lengerich: Pabst Science Publishers, S 612–613
- 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

---

## Autoantikörper gegen PNMA

- [Autoantikörper gegen Ma](#)

---

## Autoantikörper gegen Podozyten

- [Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3](#)
- [Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren](#)

## 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 kationische Serinproteinase 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 – Pathophysiologie** Einige klinische Beobachtungen und Tiermodelle sprechen für eine direkte pathogene Rolle der Antikörper für den vaskulitischen Entzündungsprozess.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

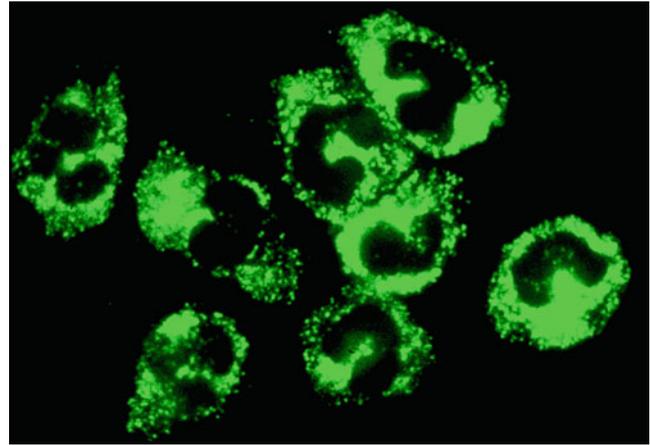
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Die internationale gemeinsame Erklärung (International Consensus Statement) empfiehlt die Verwendung der indirekten Immunfluoreszenz (IIF, ▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) als ANCA-Suchtest und die Durchführung von sowohl Anti-PR3- als auch Anti-MPO-ELISA.

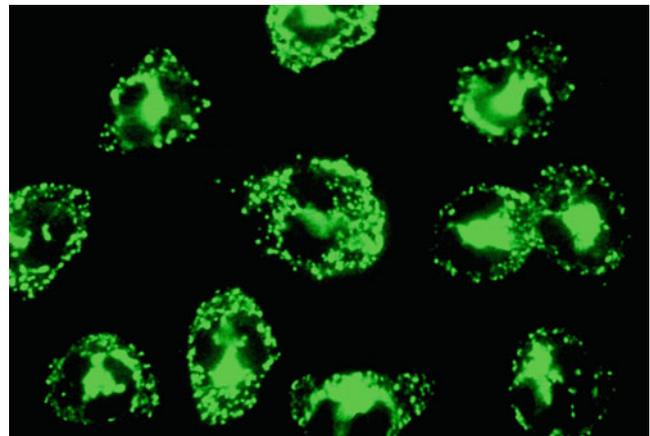
Die Diagnostik der Anti-Proteinase-3-Antikörper stützt sich dementsprechend zum einen auf die IIF, mit der man Autoantikörper gegen neutrophile Granulozyten (ANCA) global erfasst, zum anderen auf einen monospezifischen ▶ [Enzymimmunoassay](#) (▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassays) und ▶ [Immunblot](#) sowie auf Antigen-

dots für die IIF zur Bestätigung positiver Immunfluoreszenz-Ergebnisse. Standardsubstrate für die Immunfluoreszenz sind Ethanol- und Formaldehyd-fixierte humane Granulozyten (s. Abbildungen).

Autoantikörper gegen Proteinase 3, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat humane Granulozyten (Ethanol-fixiert):



Autoantikörper gegen Proteinase 3, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat humane Granulozyten (Formaldehyd-fixiert):



Auf Ethanol-fixierten und auch Formaldehyd-fixierten Granulozyten stellen sich Anti-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 Formaldehyd-fixierten Granulozyten ebenso durch ▶ [Autoantikörper gegen Myeloperoxidase](#), die auf Ethanol-fixierten Granulozyten wiederum 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 (IIFT) und der Antikörper gegen PR3 (ELISA) gegenüber dem Einsatz jeweils nur einer der beiden Methoden allein lässt sich die diagnostische Trefferquote bei Patienten mit GPA 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 Autoantigenepitope 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 GPA aus, allerdings bei leicht verminderter Spezifität.

Durch den Einsatz rekombinanter PR3 (basierend auf humaner cDNA, 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 Proteinaseaktivität 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 Vergleich zur indirekten Immunfluoreszenz eine bisher unübertroffene Sensitivität von über 95 %.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Indikation** ANCA-assoziierte Vaskulitis, Granulomatose mit Polyangiitis (GPA).

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen PR3 weisen eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität für die GPA auf (Prävalenz bis 95 %). 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 engmaschiger zu überwachen.

Anti-PR3 können auch bei eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; veraltet: Churg-Strauss-Syndrom) (10 %) und in seltenen Fällen bei mikroskopischer Polyangiitis und Polyarteriitis nodosa nachgewiesen werden.

## Literatur

- 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 (Hrsg) From etiopathogenesis to the prediction of autoimmune diseases: relevance of autoantibodies, Bd 5, Lengerich: Pabst Science Publishers, S 485–486
- 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 (2009a) 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
- Damoiseaux J, Steller U, Buschtez M, Vaessen M, Rosemann A, van Paassen P, Stöcker W, Fechner K, Cohen Tervaert JW (2009b) EUROPLUS ANCA BIOCHIP mosaic: PR3 and MPO antigen microdots improve the laboratory diagnostics of ANCA-associated vasculitis. *J Immunol Methods* 348:67–73
- 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
- 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
- Sun J, Fass DN, Viss MA, Hummel AM, Tang H, Homburger HA, Specks U (1998) A proportion of proteinase 3 (PR3)-specific antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) only react with PR3 after cleavage of its N-terminal activation dipeptide. *Clin Exp Immunol* 114:320–326
- 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

## Autoantikörper gegen Prothrombin

W. Stöcker

**Synonym(e)** aPS/PT; aPT; Prothrombin-Antikörper

**Englischer Begriff** anti-prothrombin antibodies

**Definition** Zur Gruppe der Antiphospholipid-Antikörper zählende, gegen körpereigenes Prothrombin gerichtete Autoantikörper.

**Funktion – Pathophysiologie** Antikörper gegen Prothrombin (aPT) wurden erstmals im Jahr 1959 als mögliche Kofak-

toren 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 10 N-terminalen Glutamatreste enzymatisch  $\gamma$ -carboxyliert. Diese  $\gamma$ -Carboxyglutamat-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 Prothrombinasekomplex, bestehend aus den Faktoren Va und Xa (► [Gerinnungsfaktor X](#)) sowie Phospholipiden (s. ► [Phospholipide](#)) und ► [Calcium](#)-Ionen.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#).

**Referenzbereich – Erwachsene** Nicht nachweisbar.

**Referenzbereich – Kinder** Nicht nachweisbar.

**Interpretation** Die gehäuft bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (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.

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  $\beta$ 2-GPI-abhängiges Anti-Cardiolipin (aCL oder ACA; ► [Autoantikörper gegen Cardiolipin](#)) beim APS. Demnach ist aPS/PT-IgG auch mit ► [Lupus-Antikoagulans](#) korreliert. Neben  $\beta$ 2-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 Purkinje-Zellen

► [Autoantikörper gegen neuronale Zellkerne Typ 3](#)

## Autoantikörper gegen Purkinje-Zellen 2

► [Autoantikörper gegen PCA-2](#)

## Autoantikörper gegen Purkinjenzell-Zytoplasma

► [Autoantikörper gegen Yo](#)

## Autoantikörper gegen Pyruvat-Dehydrogenase

► [Autoantikörper gegen Mitochondrien](#)

## Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur

W. Stöcker

**Englischer Begriff** autoantibodies against striated muscle

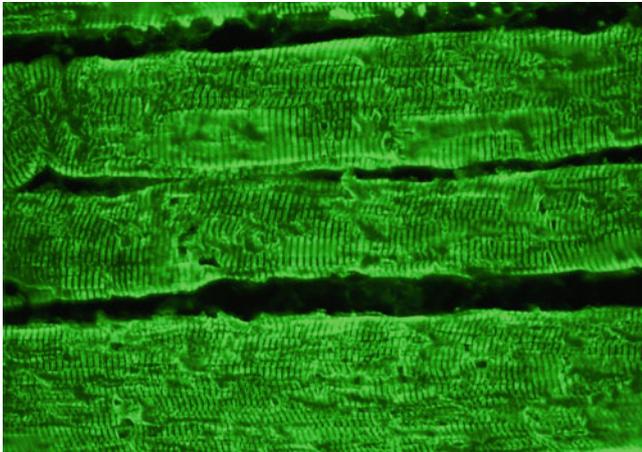
**Definition** Autoantikörper gegen quer gestreifte Muskulatur reagieren mit verschiedenen Proteinen der Skelett- oder Herzmuskulatur. Eines der Zielantigene ist das Protein Titin, dessen physiologische Funktion darin besteht, eine Überdehnung der Muskelfasern zu verhindern.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

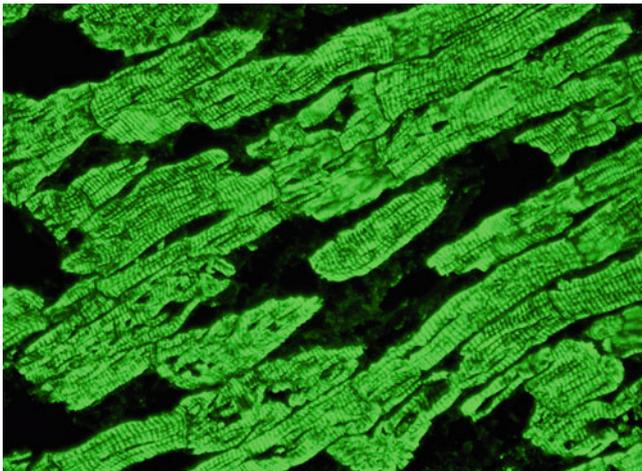
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 (s. Abbildungen).

Autoantikörper gegen quer gestreifte Muskulatur, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenskelettmuskel:



Autoantikörper gegen quer gestreifte Muskulatur, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenherzmuskel:



Zum Nachweis der ► [Autoantikörper gegen Titin](#) eignen sich Linienblots (► [Immunblot](#)) mit aufgereinigtem definierten Antigen, 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 quer gestreifte Muskulatur kommen bei Myasthenia-gravis-Patienten mit einer Prävalenz von 70 % vor und können die Diagnose absichern. Allerdings haben nur hohe Antikörpertiter ab 1:1000 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 Autoimmunpolyendokrinopathie auftreten.

## Literatur

Strauss AJ, Seegal BC, Hsu KC et al (1960) Immunofluorescence demonstration of a muscle binding, complement-fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. ProcSocExpBiol Med 105:184–191

## Autoantikörper gegen RA33

W. Stöcker und 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen RA33 lassen sich mit einem ► [Enzymimmunoassay](#) 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 etwa einem Drittel 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

Lee YH, Bae SC (2016) Diagnostic accuracy of anti-Sa and anti-RA33 antibodies in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Z Rheumatol* 76:535. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0134-y>

Steiner G, Smolen J (2002) Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Res* 4(Suppl 2):1–5

## Autoantikörper gegen RA-Keratin

► Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide

## Autoantikörper gegen Recoverin

► Autoantikörper gegen neuronale 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)

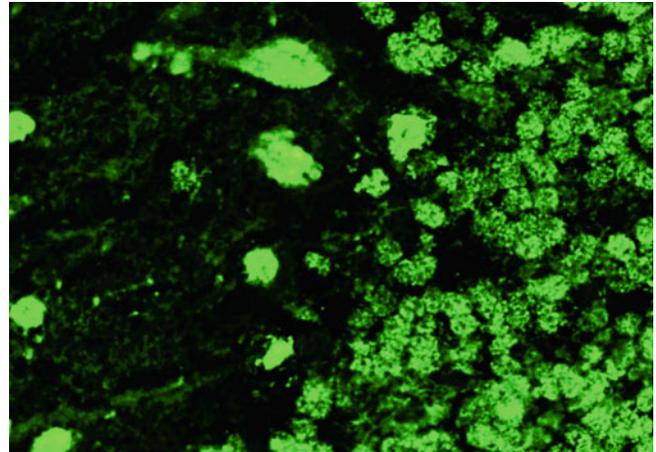
**Definition** Onkoneuronale Antikörper, die einerseits gegen verschiedene Tumoren gerichtet sind, andererseits gegen Zellkerne neuronaler Zellen. Zielantigene sind die RNA-bindenden Proteine NOVA-1 und NOVA-2. Die Bezeichnung wurde vom Namen der Indexpatientin (Richards) abgeleitet.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Liquor.

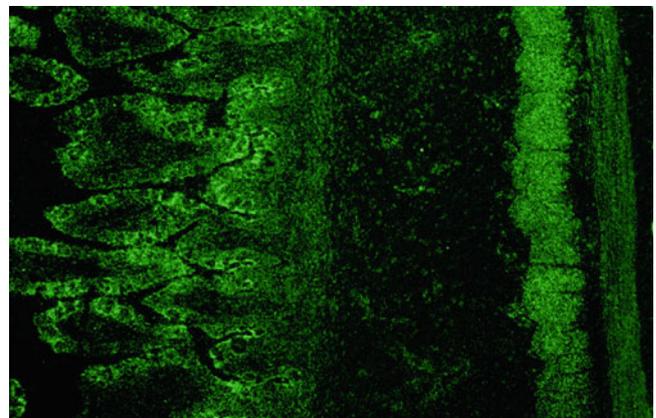
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Neuronkerne (Ri, Hu) eignet sich der indirekte Immunfluores-

zenztest (IIFT, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit Gefrierschnitten von Primatenkleinhirn:



Die Autoantikörper gegen Ri haben oft hohe Antikörpertiter, zuweilen bis 1:100.000. Zur Abgrenzung der Autoantikörper gegen Ri von ► [Autoantikörper gegen Hu](#) dient ein zusätzlicher Gefrierschnitt eines Primatendarms. 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 Kleinhirnantigenen oder ein Linienblot mit aufgereinigten definierten, gegebenenfalls rekombinanten Antigenen eingesetzt werden.

**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 zugrunde liegenden Tumor geben (► [Autoantikörper gegen neuronale Antigene](#)). Häufigste mit Anti-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 und W. Schlumberger

**Synonym(e)** [Anti-RPP-Antikörper](#); [ARPA](#); [Autoantikörper gegen ribosomale P-Proteine](#); [Ribosomale Phosphoprotein-Antikörper](#)

**Englischer Begriff** ribosomal P-protein antibodies

**Definition** Das ribosomale P-Protein-Antigen besteht aus 3 Proteinen der 60S-Untereinheit eukaryonter Ribosomen. Diese Proteine werden bezeichnet als:

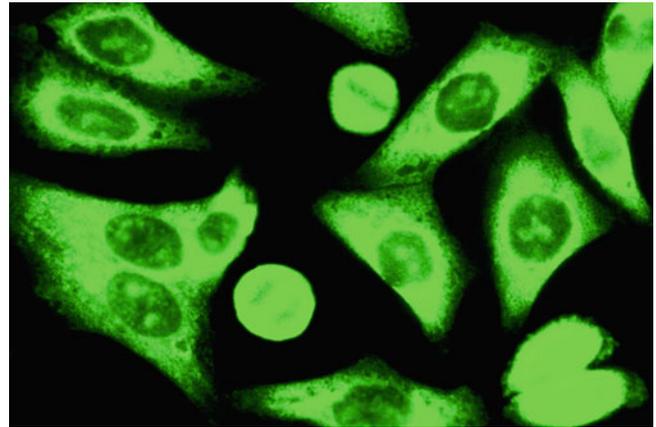
- P0 (Molekulargewicht 38 kDa)
- P1 (Molekulargewicht 19 kDa)
- P2 (Molekulargewicht 17 kDa)

Das immunreaktive Hauptepitop ist am carboxyterminalen Ende lokalisiert, das bei allen 3 Proteinen aus einer identischen Sequenz von 17 Aminosäuren besteht. Einer der Erstbeschreiber der ribosomalen Phosphoproteine war A.-M. Gressner.

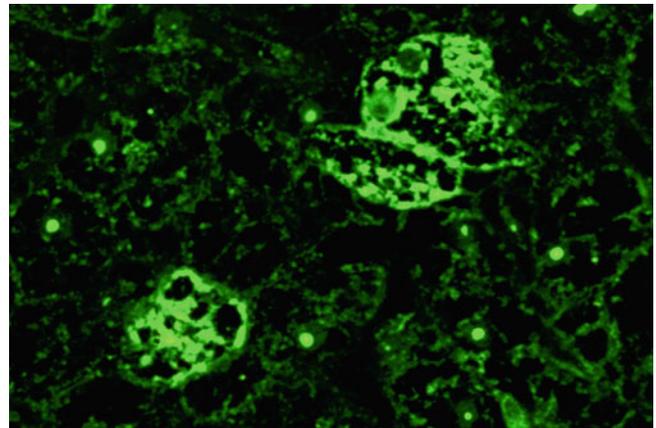
**Untersuchungsmaterial** Serum, Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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:



Hepatozyten der Primatenleber zeigen eine vollflächige zytoplasmatische Fluoreszenz mit fleckförmiger Betonung:



Das Zytoplasma von Niere und Magen reagiert ebenfalls positiv. Zur Absicherung des Befundes sollte der Nachweis über monospezifische Testsysteme (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassay, ► [Immunblot](#)) erfolgen.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Indikation** Autoantikörper gegen ribosomale P-Proteine sind ein Erkennungsmerkmal des systemischen Lupus erythematodes (SLE). Die Prävalenz beträgt etwa 10 %.

**Diagnostische Wertigkeit** Wegen ihrer hohen Krankheitspezifität lohnt es sich, diese Antikörper neben ► [Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA](#), ► [Autoantikörper gegen Nukleosomen](#), ► [Autoantikörper gegen Sm](#), ► [Autoantikörper gegen SS-A](#), ► [Autoantikörper gegen Histone](#) und ► [Autoantikörper gegen Cardiolipin](#) bei Verdacht auf SLE 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

- 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
- 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
- Gressner AM, Wool IG (1974) The phosphorylation of liver ribosomal proteins in vivo. *J Biol Chem* 249:6917–6925

## Autoantikörper gegen ribosomale P-Proteine

- ▶ [Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine](#)

## Autoantikörper gegen Ribosomen

W. Stöcker

**Synonym(e)** Antiribosomale Antikörper

**Englischer Begriff** anti-ribosomal antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen Ribosomen haben nichts mit ▶ [Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine](#) 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 Zytoplas-

mas, 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 aufgehellert. 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 P-Proteine 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 erythematodes (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*. Blackwell Wissenschaftsverlag, Berlin/Wien, S 139–141

## Autoantikörper gegen RNA-Helicase A

- ▶ [Autoantikörper gegen Zellkerne](#)

## Autoantikörper gegen RNA-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 und W. Schlumberger

**Synonym(e)** [Anti-Sa-Antikörper](#); [Sa-Autoantikörper](#)

**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 – 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 Gewebeerstörung 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 Krankheitsspezifität 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](#)) nahezu ausschließlich bei rheumatoider Arthritis.

**Analytik** Autoantikörper gegen Sa können mittels ► [Enzymimmunoassay](#) oder ► [Immunblot](#) bestimmt werden. Diagnostisch relevant ist die Immunglobulinklasse IgG.

**Untersuchungsmaterial** Serum.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper gegen Sa gehören neben den Autoantikörpern gegen CCP und CEP-1 (s. a. ► [Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide](#)) 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.

## 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
- Ménard HA (2007) Anti-CCP versus anti-Sa antibodies for the diagnosis of RA. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:76–77
- 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–R150

## 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 und W. Schlumberger

**Synonym(e)** Anti-DNA-Topoisomerase-I-Antikörper; Anti-Scl-70-Antikörper

**Englischer Begriff** anti-Scl-70 autoantibodies

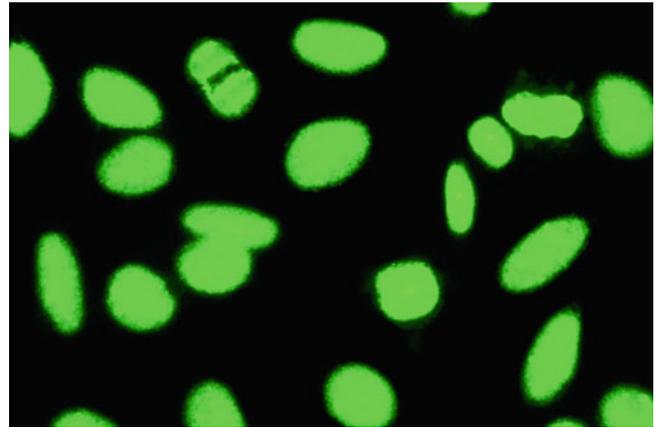
**Definition** Anti-Scl-70-Antikörper sind gegen Epitope der DNA-Topoisomerase I gerichtet.

**Funktion – Pathophysiologie** Das Molekulargewicht des nativen Enzyms beträgt 100 kDa, jedoch fand man ursprünglich nur ein Spaltprodukt von 70 kDa im ▶ **Western blot**. Die DNA-Topoisomerase I ist im Nukleoplasma und in besonders hoher Konzentration im Nukleolus lokalisiert. Das Enzym ist beteiligt an der Replikation und der Transkription der DNA-Doppelhelix: Es schneidet die DNA-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.

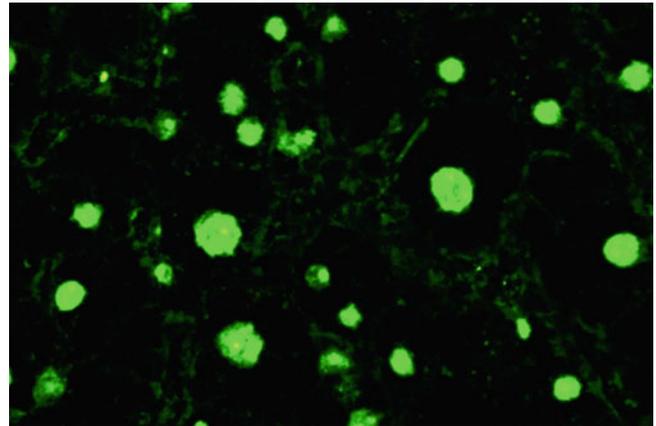
**Untersuchungsmaterial** Serum.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Anti-Scl-70-Antikörper zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit HEP-2-Zellen eine nahezu homogene Kernfluoreszenz der Interphasezellen (im Bild: Substrat HEP-2-Zellen):



Die Nukleoli sind betont und fluoreszieren ebenfalls homogen, während das Zytoplasma dunkel ist. Bei mitotischen Zellen fluoresziert nur der Bereich der kondensierten Chromosomen. Die Leber zeigt eine vorwiegend homogene Fluoreszenz der Zellkerne (im Bild: Substrat Primatenleber):



Ein positives Resultat im IIFT gibt Anlass zur genauen Identifizierung des Zielantigens durch einen monospezifischen ▶ **Enzymimmunoassay** (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Chemilumineszenz-Immunoassay) oder ▶ **Immunblot** (Linienblot) mit nativ aufgereinigtem Scl-70-Antigen (100-kDa-Protein) oder einen ▶ **Western blot** mit Zellkernantigenen.

**Referenzbereich** Negativ.

**Diagnostische Wertigkeit** Anti-Scl-70-Antikörper werden je nach Untersuchungsmethode und Aktivität der Erkrankung bei 25–75 % der Patienten mit progressiver Systemsklerose (diffuse Form) nachgewiesen.

## Literatur

Fritzler MJ (1993) Autoantibodies in Scleroderma. *J Dermatol* 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

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

## Autoantikörper gegen Skelettmuskelprotein 44 kDa

► Autoantikörper gegen Mup44

## Autoantikörper gegen SLA

W. Stöcker

**Synonym(e)** Anti-Leber/Pankreas-Antigen; Anti-SLA/LP-Antikörper; Autoantikörper gegen lösliches Leberantigen; 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 – Pathophysiologie** Die Identifizierung von SLA/LP auf DNA-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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen SLA/LP lassen sich mit einem ► **Enzymimmunoassay** (► **Enzyme-linked Immuno-**

**sorbent Assay**, Chemilumineszenz-Immunoassay) unter Verwendung eines rekombinanten Antigens und im indirekten Immunfluoreszenztest (► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit SLA/LP-transfizierten Zellen als Substrat sensitiv und spezifisch nachweisen. Der klassische ► **Western blot** eignet sich nicht für den Nachweis dieser Antikörper, da zum einen die Verwendung von denaturiertem SLA/LP zu einer verringerten Nachweismempfindlichkeit 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 ► **Aspartat-Aminotransaminase** und ► **Alanin-Aminotransaminase**, 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 Muskulatur**) 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 und W. Schlumberger

**Synonym(e)** Sm-Antikörper; Anti-Sm-Antikörper; Anti-Sm

**Englischer Begriff** anti-Sm antibodies

**Definition** Die Bezeichnung des Anti-Sm-Antikörpers ist abgeleitet vom Namen des Indikatorpatienten Smith. Bei den korrespondierenden Antigenen handelt es sich um eine Gruppe von 7 als Core-Proteine B/B', D1, D2, D3, E, F und G bezeichnete Bestandteile kleiner Ribonukleoproteine („small nuclear ribonucleoproteins“, snRNP). Der RNA-Anteil wird in Abhängigkeit vom chromatographischen Verhalten als U1, U2, U4 und U5 bezeichnet und die Ribonukleoproteine entsprechend als U1-, U2-, U4- und U5-snRNP. Autoantikörper gegen Sm können gegen eines oder mehrere der Core-Proteine gerichtet sein.

**Funktion – Pathophysiologie** Autoantikörper gegen Sm besitzen eine hohe Spezifität für den systemischen Lupus erythematoses.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Autoantikörper gegen Sm zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (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 ▶ [Enzymimmunoassay](#) (▶ [Enzyme-linked Immunosorbent assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassay) oder ▶ [Immunblot](#) (Lini-entblot) mit nativ aufgereinigten Sm-Antigenen oder ein ▶ [Western blot](#) mit Zellkernantigenen 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 ▶ [Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA](#), ▶ [Autoantikörper gegen Nukleosomen](#) und ▶ [Autoantikörper gegen ribosomale Phosphoproteine](#) als pathognomonisch für diese Erkrankung einzustufen, kommen aber nur bei 5–40 % 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

Zieve GW, Khusial PR (2003) The anti-Sm immune response in autoimmunity and cell biology. Autoimmun Rev 2(5):235–240

## Autoantikörper gegen SMA

▶ [Autoantikörper gegen glatte Muskulatur](#)

## 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

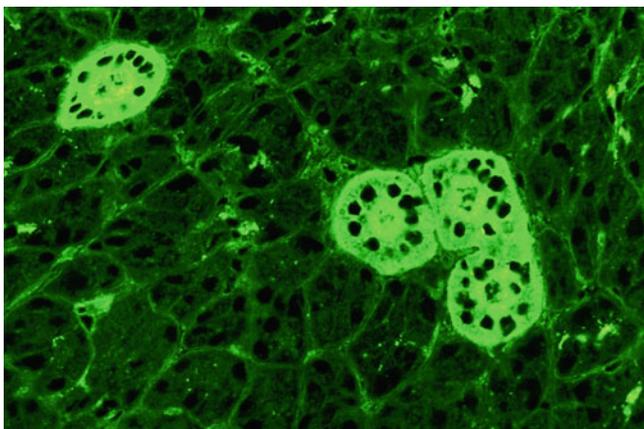
**Englischer Begriff** antibodies against saliva gland excretory ducts

**Definition** Autoantikörper gegen Antigene der Speicheldrüsenausführungsgänge

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Im indirekten Immunfluoreszenztest (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit dem Substrat Parotis (Ausgangsverdünnung 1:10) zeigen Autoantikörper gegen Speicheldrüsengangepithel eine glatte bis feingranuläre Färbung des Zytoplasmas der Epithelzellen (im Bild: Substrat Primatenparotis):



Der parallele Einsatz des Substrats Rattenniere zur Parotis dient dem Ausschluss von ► [Autoantikörper gegen Mitochondrien](#) (AMA), deren Bindung an das Parotisgewebe das Vorliegen eines Speicheldrüsen-spezifischen Antikörpers vortauschen kann.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**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 Sjogren'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 Spermatozoen (beim Mann)

► [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 unzureichende Bezeichnung NuMA. MSA-2 ist das Protein HsEg5 („human spindle kinesin-like protein“).

**Molmasse** MSA-1 (NuMA): 210 kDa; MSA-2 (HsEg5): 116–130 kDa.

**Funktion – 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.

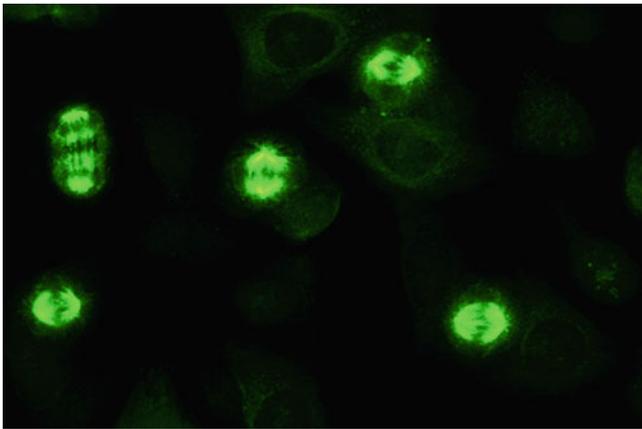
MSA-2 ist am Spindelfaseraufbau und an der Abwicklung der Mitose maßgeblich beteiligt.

**Untersuchungsmaterial** Serum oder Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) (Ausgangsverdünnung 1:100) 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 2 sich gegenüberliegende Fächer dar, mit dem Schwerpunkt der Anfärbung in Richtung der Zentriolen (im Bild: Substrat HEp-2-Zellen):



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.

**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 Antiphospholipidsyndrom und bei SLE.

Antikörper gegen MSA-2 (HsEg5) kommen bei verschiedenen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises vor, unter anderem ebenfalls bei systemischem Lupus erythematoses.

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

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

Grypiotis P, Ruffatti A, Tonello M, Winzler C, Radu C, Zampieri S, Favaro M, Calligaro A, Todesco S (2002) Clinical significance of fluoroscopic patterns specific for the mitotic spindle in patients with rheumatic diseases. *Reumatismo* 54:232–237

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

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

## Autoantikörper gegen SS-A

W. Stöcker und 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** Anti-Ro/SS-A-Antikörper sind gegen Epitope der Proteinkomponente des Ro/SS-A-Ribonukleoprotein-Komplexes gerichtet. Dieser Komplex besteht aus je einem RNA-Molekül (Y1-, Y2-, Y3-, Y4- oder Y5-RNA) und einem Protein mit einem Molekulargewicht von 60 kDa (Ro60). 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 sei, haben sich als falsch erwiesen. Antikörper gegen das 52-kDa-Protein (Ro-52, TRIM21) sind nicht krankheitsspezifisch und unabhängig von den als Anti-Ro/SS-A bezeichneten Antikörpern zu betrachten.

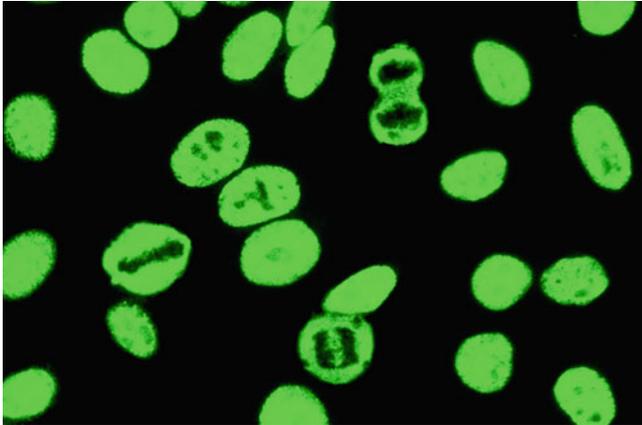
**Untersuchungsmaterial** Serum oder Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

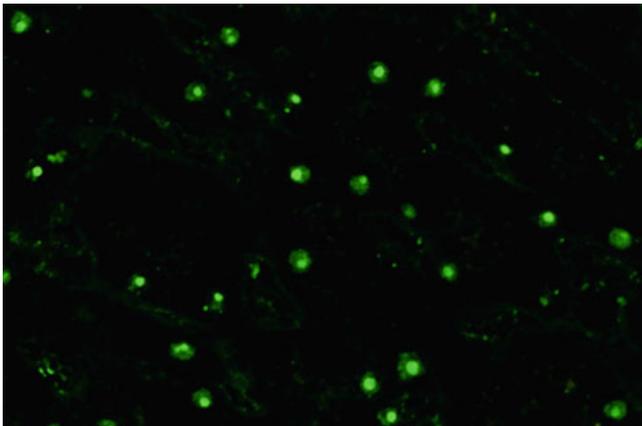
**Analytik** Autoantikörper gegen Ro/SS-A ergeben im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ► **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit HEp-2-Zellen in der Interphase eine feingranuläre Fluoreszenz der Zellkerne. Die Nukleoli erscheinen eben-

falls 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 (s. Abbildungen).

Autoantikörper gegen SS-A, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat HEp-2-Zellen:



Autoantikörper gegen SS-A, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenleber:



Im Gegensatz dazu erzeugen die differenzialdiagnostisch wichtigen ▶ [Autoantikörper gegen U1-nRNP](#) und ▶ [Autoantikörper gegen 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 Anti-SS-A-Antikörpern eine starke Reaktion.

Bei einem positiven Resultat im IIFT kann zur genauen Identifizierung der Antikörper ein monospezifischer ▶ [Enzymimmunoassay](#) (▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassay) oder ein ▶ [Immunblot](#) mit nativ aufgereinigtem oder rekombinantem SS-A-Antigen

(60-kDa-Protein) oder ein ▶ [Western blot](#) mit nativen Zellkernantigenen eingesetzt werden.

Im Immunblot- und im Western-Blot-Verfahren kann man des Weiteren Antikörper identifizieren, die mit Ro-52 reagieren, parallel zu den Antikörpern gegen Ro60.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Diagnostische Wertigkeit** Anti-Ro/SS-A-Antikörper sind charakteristische serologische Marker des Sjögren-Syndroms, bei dem sie meist zusammen mit Anti-La/SS-B-Antikörpern (▶ [Autoantikörper gegen SS-B](#)) auftreten, die Prävalenz beträgt 40–95 %. Darüber hinaus können Anti-SS-A auch bei primär biliärer Cholangitis (früher: primär biliäre Zirrhose) vorkommen. Vorwiegend ohne SS-B-Reaktivität lassen sich Antikörper gegen SS-A außerdem bei systemischem Lupus erythematoses (SLE) (20–60 %) und bei Lupus neonatorum (neonatales Lupus-Syndrom mit kongenitalem Herzblock, verursacht durch diaplazentar übertragenes Anti-SS-A; 100 %) nachweisen.

Antikörper gegen Ro-52 wurden ursprünglich bei Patienten mit Sjögren-Syndrom oder SLE (38 %) beschrieben, danach aber auch bei Polymyositis (31 %), progressiver Systemklerose (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 Ro-52 wurde früher in der Pathogenese und Diagnostik des kongenitalen Herzblocks bei Säuglingen gesehen. Bei isoliertem Anti-Ro-52 ist die Wahrscheinlichkeit eines kongenitalen Herzblocks niedrig, doch sie steigt stark an, wenn Autoantikörper gegen SS-A und SS-B hinzukommen. Bei Schwangeren mit SLE sollten daher immer alle 3 Spezifitäten mehrmals im Verlauf der Schwangerschaft untersucht werden.

## Literatur

- Agmon-Levin A, Shapira Y, Selmi C, Barzilai O, Ram M, Szyper-Kravitz M, Sella S, Katz BP, Youinou P, Renaudineau Y, Larida B (2010) A comprehensive evaluation of serum autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 34(1):55–58
- 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
- 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
- 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 (Hrsg) From animal models to human genetics: Research on the induction and pathogenicity of autoantibodies, Bd 4. Pabst Science Publishers, Lengerich, S 525–526

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

## Autoantikörper gegen SS-B

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Synonym(e)** Autoantikörper gegen La; La/SS-B-Antikörper; Anti-SS-B-Antikörper; Anti-La-Antikörper; Anti-Sjögren-Syndrom-Antigen-B-Antikörper

**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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 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-RNP](#) und ▶ [Autoantikörper gegen Sm](#) bei den Hepatozyten eine gleich starke granuläre Kernfluoreszenz wie bei den HEp-2-Zellen.

Bei einem positiven Resultat im IIFT können zur genauen Identifizierung der Antikörper monospezifische Tests (▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassay, ▶ [Immunblot](#)) mit nativ aufgereinigtem oder rekombinantem SS-B-Antigen oder ein ▶ [Western blot](#) mit nativen Zellkernantigenen eingesetzt werden.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**Diagnostische Wertigkeit** La/SS-B-Antikörper sind zusammen mit ▶ [Autoantikörper gegen SS-A](#) die charakteristischen serologischen Marker des Sjögren-Syndroms, die Prävalenz beträgt jeweils 40–95 %.

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 Stachelzell-Desmosomen

▶ [Autoantikörper gegen Desmosomen](#)

## Autoantikörper gegen Stachelzellen

▶ [Autoantikörper gegen Desmosomen](#)

## 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 (Thekazellen, Corpus luteum)
- Testes (Leydig-Zwischenzellen)
- Plazenta (Synzytiotrophoblast)

**Funktion – 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. Siehe auch ► [Steroidhormone](#).

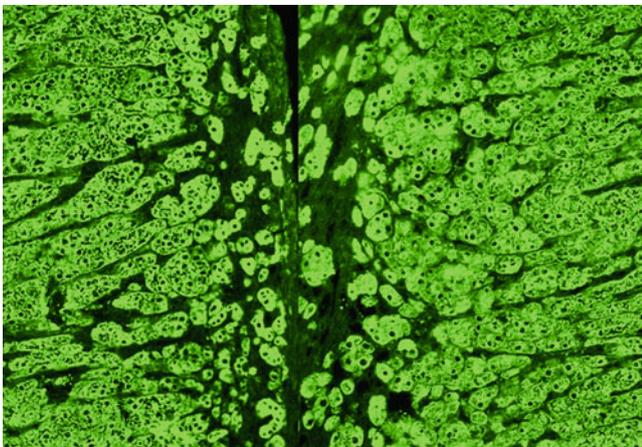
Die Autoantikörper sind assoziiert mit dem Morbus Addison und mit verschiedenen Formen der Autoimmunpolyendokrinopathie (APE). Von diesen ist der seltene Typ 1 ein Syndrom mit mukokutaner Kandidiasis, Hypoparathyreoidismus, Morbus Addison und hypergonadotropem Hypogonadismus. Die häufigeren APE-Typen 2 und 3 sind definiert als Kombinationen von Autoimmunthyreoiditis, Autoimmun-Diabetes-mellitus, Vitiligo, perniziöser Anämie und (nicht Typ 3) Morbus Addison.

**Untersuchungsmaterial** Serum.

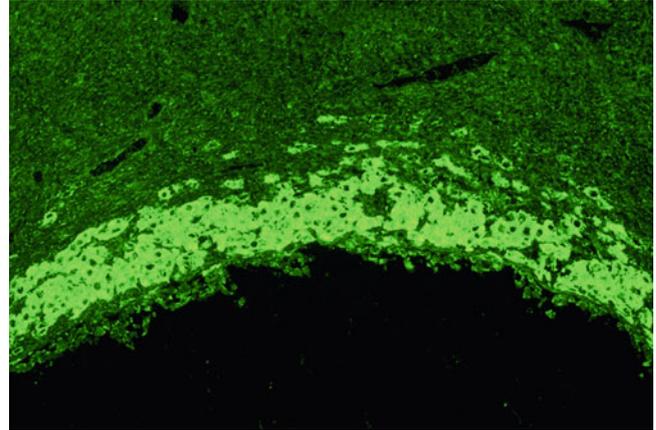
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Die indirekte Immunfluoreszenz (► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit Gefrierschnitten der Organe Nebennierenrinde, Ovar, Plazenta und Testis ist die Hauptnachweismethode für Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen (s. Abbildungen). Einstiegsverdünnung ist 1:10. Untersucht werden mit trivalenten FITC-markierten Antiseren alle 3 Immunglobulinklassen IgA, IgG und IgM.

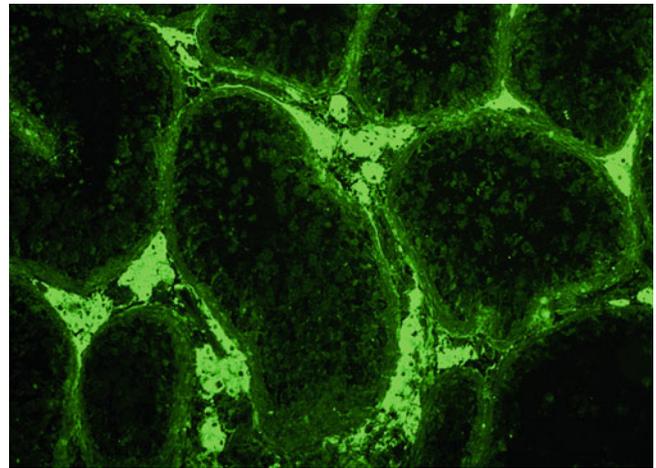
Antikörper gegen Nebennierenrinde (Substrat Primatennebenniere):



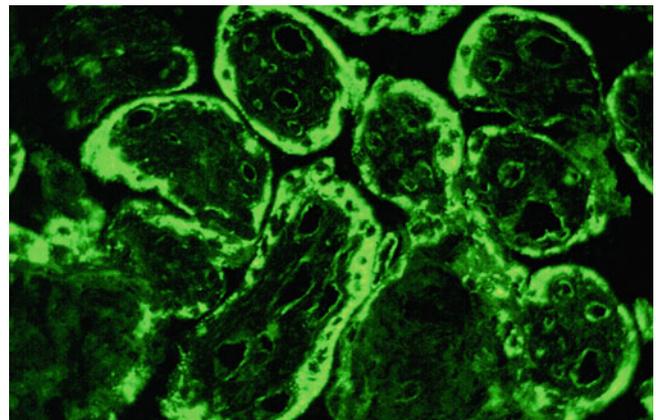
Antikörper gegen Thekazellen (Substrat Primatenovar):



Antikörper gegen Leydig-Zwischenzellen (Substrat Primatentestis):



Antikörper gegen Synzytiotrophoblast (Substrat Primatenplazenta):



Daneben werden Antikörper gegen die einzelnen an der Hormonsynthese beteiligten Enzyme mit ► [Radioimmunoassay](#) unter Anwendung der ► [Immunpräzipitation](#) bestimmt.

Wegen des Zusammenhangs der Autoimmunpolyendokrinopathien mit weiteren relevanten Autoantikörpern (► [Autoantikörper gegen Parietalzellen](#), ► [Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase](#), ► [Autoantikörper gegen Pankreasinseln](#), ► [Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur](#)) werden in der Immunfluoreszenz zusätzlich zu den oben genannten Organen oft auch noch eingesetzt: Primatenmagen, Schilddrüse, Nebenschilddrüse und Pankreas. Solche Antikörperprofile werden am einfachsten unter Verwendung von Biochip-Mosaiken (► [Mikroarray](#)) untersucht.

**Indikation** Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen sind mit Morbus Addison (vgl. ► [Autoantikörper gegen Nebennierenrinde](#)) und Autoimmunpolyendokrinopathien (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 Autoimmunadrenalitiskollektiv 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 Morbus Addison wird erst manifest, wenn 90 % der Nebenniere verloren sind). Anti-17-OH und Anti-P450<sub>scc</sub> sind bei Autoimmunadrenalitis selten, wenn sie aber bei dieser Krankheit auftreten, deuten sie die Entwicklung einer Autoimmunpolyendokrinopathie (Typen 1 und 2) an.

Ein Fünftel der Anti-17-OH- und Anti-P450<sub>scc</sub>-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.

Prävalenz der Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen bei ausgewählten Krankheitsbildern:

Krankheitsbild	Prävalenz (%)		
	Anti-21-OH	Anti-17-OH	Anti-P450 <sub>scc</sub>
Morbus Addison	64–100	5	9
APE Typ 1	64	55	45
APE Typ 2	96	33	42
Singuläre Ovarialinsuffizienz	0	6	0

## 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. Endocr Rev 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 Steroidhormon-produzierende Zellen der Nebennierenrinde

- [Autoantikörper gegen Nebennierenrinde](#)

## Autoantikörper gegen Steroid-17- $\alpha$ -Hydroxylase

- [Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen](#)

## Autoantikörper gegen Steroid-21-Hydroxylase

- [Autoantikörper gegen Steroidhormon-produzierende Zellen](#)

## 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 kodominant vererbt und zeigen in den meisten Fällen eine biallelische Ausprägung:

Antigen	Ausprägung (%)	Synonym*	Glykoprotein
HPA 1	a (97); b (26)	Zw a/b	IIIa
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 bedeutsamste Antikörper ist Anti-HPA-1a.

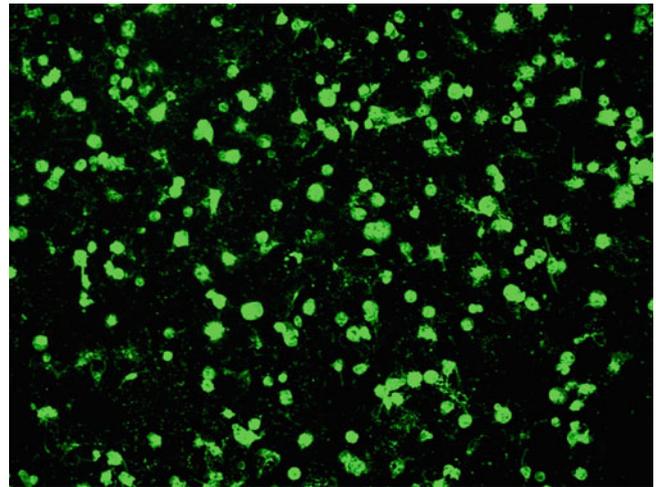
**Funktion – Pathophysiologie** Ähnlich dem ▶ Autoantikörper gegen erythrozytäre Antigene können TA als Auto- und ▶ Alloantikörper vorkommen. Viele Autoantikörper zeigen allerdings keine nachweisbare Spezifität gegen bestimmte Antigene, sodass sie in Zusammenhang mit Thrombozytentransfusionen funktionell 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 Antikörper-beladenen ▶ Thrombozyten werden von Makrophagen des retikuloendothelialen 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Als Suchtests kommen verschiedene Systeme infrage (direkte und indirekte Immunfluoreszenz mit Thrombozytenausstrichen [▶ Immunfluoreszenz, indirekte; s. Abbildung] oder am Flowzytometer, 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, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat humaner Ausstrich:



**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**Interpretation** Assoziierte Krankheitsbilder:

- Autoantikörper:
  - Autoimmunthrombozytopenie: idiopathisch-thrombozytopenische Purpura (ITP), Morbus 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, Berlin/Heidelberg/New York

## Autoantikörper gegen THSD7A (thrombospondin type 1 domain containing 7A)

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Synonym(e)** Anti-THSD7A-Antikörper; THSD7A-Autoantikörper

**Englischer Begriff** THSD7A autoantibodies; anti-THSD7A antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen das „thrombospondin type 1 domain-containing protein 7A“ (THSD7A) sind neben Autoantikörpern gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren (Anti-PLA<sub>2</sub>R) spezifische Marker für die primäre membranöse Nephropathie (pMN, Synonym: primäre membranöse Glomerulonephritis, pMGN).

**Pathophysiologie** Die membranöse Nephropathie ist durch eine chronische Entzündung der Nierenkörperchen (Glomeruli) mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung gekennzeichnet. Der primären Form der MN liegen Autoimmunreaktionen zugrunde, die sich gegen die Transmembranproteine PLA<sub>2</sub>R (▶ [Autoantikörper gegen Phospholipase-A<sub>2</sub>-Rezeptoren](#)) und THSD7A und eventuell weitere, bislang nicht identifizierte Antigene richten.

Die Proteine befinden sich auf der Oberfläche der Podozyten in humanen Glomeruli, die durch die Bindung der Autoantikörper beschädigt werden. Im Bereich der glomerulären Basalmembran lagern sich Immunkomplexe „in situ“ ab und aktivieren das Komplementsystem, es kommt zu Überproduktion extrazellulärer Matrixproteine, Zerstörung des Zytoskeletts der Podozyten, Verdickung der Basalmembran und Proteinurie.

MN ist die häufigste Ursache für ein nephrotisches Syndrom (Symptomkomplex aus Proteinurie, Hypoproteinämie mit Hypoalbuminämie, Hyperlipoproteinämie, Ödemen). Je stärker die Proteinurie ist, desto höher ist das langfristige Risiko für ein Nierenversagen, zudem besteht eine hohe

Mortalität in Zusammenhang mit thromboembolischen und kardiovaskulären Komplikationen.

**Untersuchungsmaterial** Serum oder Plasma.

**Probenstabilität** Patientenproben für Antikörperbestimmungen können bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang aufbewahrt werden, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Indirekte Immunfluoreszenz (▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) unter Verwendung THSD7A-transfizierter HEK293-Zellen als Substrat. Die empfohlene Einstiegsverdünnung ist 1:10.

**Referenzbereich – Erwachsene** Titer 1:<10.

**Diagnostische Wertigkeit** Autoantikörper der Klasse IgG gegen THSD7A sind spezifisch für den Nachweis einer primären MN und ermöglichen damit eine Abgrenzung zur sekundären MN (MN als Folge einer anderen Grunderkrankung). Anti-THSD7A-Antikörper treten vorwiegend in Anti-PLA<sub>2</sub>R-seronegativen Patienten auf, nur vereinzelt wurde ein paralleles Auftreten beider Autoantikörper beschrieben. Während Autoantikörper gegen PLA<sub>2</sub>R im Serum von bis zu 75 % der primären MN-Patienten nachgewiesen werden, liegt die Prävalenz von Anti-THSD7A bei 2-5 %, bei Anti-PLA<sub>2</sub>R-negativen MN-Patienten jedoch bei bis zu 10 %. Die Bestimmung von Anti-THSD7A in Ergänzung zu Anti-PLA<sub>2</sub>R führt somit zu einer Erhöhung der serologischen Trefferquote bei Patienten mit Verdacht auf primäre MN.

Weiterhin konnte eine Assoziation zwischen Anti-THSD7A-Antikörpern und malignen Tumoren gefunden werden. Eine Expression von THSD7A in den Tumoren könnte zur Entstehung der Autoantikörper führen und damit das gemeinsame Auftreten von Karzinomen und MN erklären.

## Literatur

- Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S, Meyer-Schwesinger C, Zahner G, Stahl PR, Schöpfer R, Panzer U, Harendza S, Helmchen U, Salant DJ, Stahl RA (2016a) An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type I domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 28(2):520–531
- Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, Wenzel U, Janneck M, Steinmetz OM, Panzer U, Harendza S, Stahl RA (2016b) A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy. *N Engl J Med* 374(20):1995–1996
- Larsen CP, Cossey LN, Beck LH (2016) THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Mod Pathol* 29(4):421–426
- Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay A-S, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RAK, Lambeau G (2014) Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 371(24):2277–2287

## Autoantikörper gegen Thyreoglobulin

W. Stöcker

**Synonym(e)** Anti-TG-Antikörper; TAK; Thyreoglobulin-Antikörper

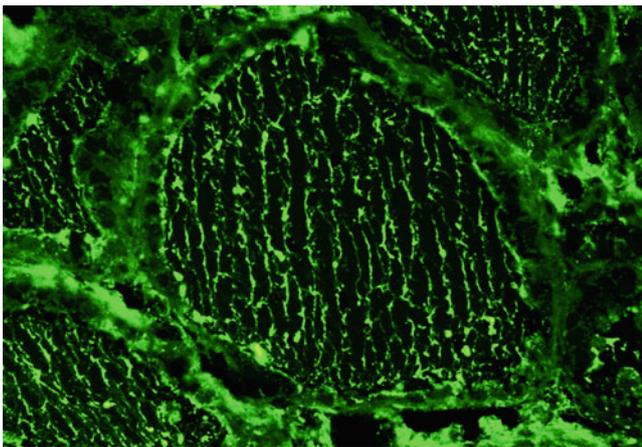
**Englischer Begriff** thyroglobulin antibodies

**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. Siehe auch ▶ **Triiodthyronin, gesamt** und ▶ **Thyroxin, gesamt**.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre.

**Analytik** Für die Bestimmung der Autoantikörper gegen TG und ▶ **Thyreoperoxidase** (TPO) ist die indirekte Immunfluoreszenz (IIF, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gefrierschnitten der Schilddrüse als Substrat geeignet. Antikörper gegen TG reagieren mit dem Kolloid der Follikel und erzeugen ein streifiges oder netzartiges Bild (im Bild: Substrat Primatenschilddrüse, unfixiert):



Es können auch monospezifische Testsysteme (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Chemilumineszenz-Immunoassay, ▶ **Radioimmunoassay**, ▶ **Immunblot**) mit nativ aufgereinigtem Thyreoglobulin verwendet werden.

**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) oder in einer Unterfunktion (Hypothyreose, z. B. Hashimoto-Thyreoiditis; s. ▶ **Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase**) manifestieren.

Für die Diagnose eines Morbus Basedow gelten aber vor allem ▶ **Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase** und gegen Thyreoid-stimulierendes-Hormon-(TSH-)Rezeptoren (TRAk) als diagnostisch relevante Parameter, Anti-TG-Antikörper treten hier nur bei ca. 30 % der Patienten auf. Dagegen beträgt ihre Prävalenz bei Hashimoto-Thyreoiditis 60 %.

**Diagnostische Wertigkeit.** Die diagnostische Bedeutung der Autoantikörper gegen Thyreoglobulin für die Erkennung der Autoimmunthyreoiditis ist im Vergleich zum ▶ **Autoantikörper 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
- Iddah MA, Macharia BN (2013) Autoimmune thyroid disorders. *ISRN Endocrinol* 2013:509764

## Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase

W. Stöcker

**Synonym(e)** AAK gegen Schilddrüsen-spezifische Peroxidase; Anti-TPO; Autoantikörper gegen Schilddrüsen-Mikrosomen; MAk; 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 – Pathophysiologie** Autoimmune Schilddrüsen-erkrankungen 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 Autoantikörpern gegen TPO die Diagnose aber unterstützen. In bis zu 30 % der Patienten werden zudem ▶ **Autoantikörper gegen Thyroglobulin** (Anti-TG) gefunden.

Die zweite wichtige Autoimmunerkrankung der Schilddrüse ist die Hashimoto-Thyreoiditis, die klinisch oft unauffällig beginnt, aber im Laufe der Jahre in eine Hypothyreose münden kann (s. Tabelle).

Autoantikörper gegen Thyreoperoxidase und Thyroglobulin:

Prävalenz	Anti-TPO (%)	Anti-TG (%)
Morbus Basedow	90	30
Hashimoto-Thyreoiditis	90	60

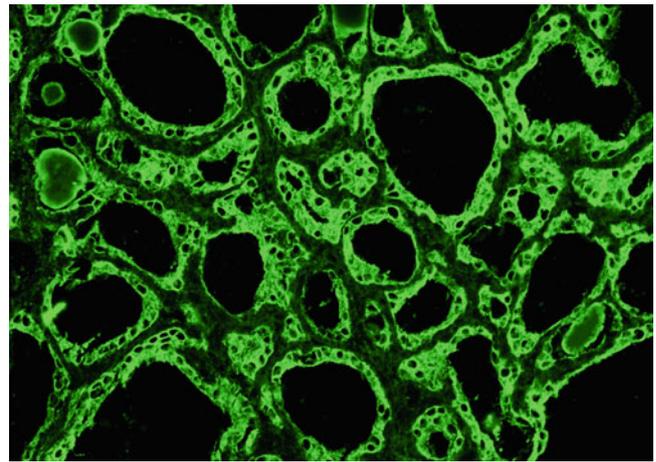
Eine Sonderform der Autoimmunthyreoiditis ist die Postpartumthyreoiditis, eine vorübergehende hypothyreote Funktionsstörung der Schilddrüse, die mit hohen Antikörpertitern der Anti-TPO-Antikörper einhergeht. Von dieser Erkrankung sind ca. 5 % der Frauen betroffen. Das Risiko ist besonders hoch, wenn gleichzeitig ein Insulin-abhängiger 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).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Für die Bestimmung der Autoantikörper gegen TG und TPO ist die indirekte Immunfluoreszenz (IIF, ▶ **Immunfluoreszenz, indirekte**) mit Gewebeschnitten der Schilddrüse von Primaten geeignet (im Bild: Anti-TPO-Autoantikörper, Substrat Primatenschilddrüse, unfixiert):



Antikörper gegen TPO ergeben eine glatte Fluoreszenz des Zytoplasmas der Follikel-epithelzellen. Die Kombination mehrerer Gewebeschnitte (Biochip-Mosaik) ermöglicht die Untersuchung von Antikörperprofilen, z. B. um eine Autoimmunpolyendokrinopathie zu verifizieren. Die Kombination aus Schilddrüse und Rattenniere erleichtert eine sichere Abgrenzung zu ▶ **Autoantikörper gegen Mitochondrien**.

Zur Quantifizierung können monospezifische Testsysteme (▶ **Enzyme-linked Immunosorbent Assay**, Chemilumineszenz-Immunoassay, ▶ **Radioimmunoassay**) mit nativer oder rekombinanter TPO verwendet werden. Der Nachweis mithilfe des ▶ **Immunblot** ist ebenfalls möglich. Die verschiedenen, auf dem Markt befindlichen Testsysteme zeigen untereinander eine gute Übereinstimmung.

**Indikation** Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Wöchnerinnen, insbesondere mit Insulin-abhängigem Diabetes mellitus.

In erster Linie Unterscheidung zwischen hyperthyreoter Autoimmunthyreoiditis und diffuser Autonomie, die ohne Antikörperbestimmung nicht möglich ist.

## Literatur

- Iddah MA, Macharia BN (2013) Autoimmune thyroid disorders. ISRN Endocrinol 2013:509764  
 Saravanan P, Dayan CM (2001) Thyroid autoantibodies. Endocrin Metabol Clin North Am 30(2):315–337

## Autoantikörper gegen Titin

W. Stöcker

**Synonym(e)** Titin-Antikörper

**Englischer Begriff** titin antibodies

**Definition** Autoantikörper gegen das Skelettmuskelstrukturprotein Titin.

**Struktur** Titin ist ein Protein der quer gestreiften 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 – Pathophysiologie** Titin ist das erst im Jahr 1990 identifizierte Zielantigen der Myasthenia-gravis-assoziierten  
 ▶ [Autoantikörper gegen quergestreifte Muskulatur](#).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Anti-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 monospezifischen Nachweis der Anti-Titin-Antikörper stehen Linienblots (▶ [Immunblot](#)) zur Verfügung, sie verwenden als Antigensubstrat 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 ▶ [Autoantikörpern gegen Acetylcholinrezeptoren](#) (ACH-RAB) auf. Die Präsenz der Autoantikörper gegen Titin deutet tendenziell auf das Vorliegen eines Thymoms neben der Myasthenia gravis hin:

	Prävalenz (%)	
	MG	MG und Thymom
ACH-RAB	85	100
Quergestreifte Muskeln	34	75
Titin	34	95

*ACH-RAB*, 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 Transglutaminase

- ▶ [Autoantikörper gegen Gewebstransglutaminase](#)

## Autoantikörper gegen Tr/DNER

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Anti-Tr/DNER-Autoantikörper](#); [PCA-Tr-Autoantikörper](#); [Tr-Autoantikörper](#)

**Englischer Begriff** Tr autoantibodies; PCA-Tr autoantibodies; anti-Tr/DNER autoantibodies

**Definition** Autoantikörper gegen „Delta/Notch-like Epidermal Growth Factor-Released“-Rezeptoren (DNER) im Zytoplasma der Purkinje-Zellen des Kleinhirns.

**Funktion – Pathophysiologie** DNER werden sowohl in peripheren und zentralen Neuronen exprimiert als auch in Tumorgewebe (bei Antikörper-positiven Patienten).

**Analytik** Die Bestimmung der Autoantikörper gegen Tr/DNER ist mittels indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit Gefrierschnitten von Primatenkleinhirn als Substrat möglich. Diese Antikörper sind an einer feinen Fluoreszenz des Purkinje-Zell-Zytoplasmas und einer punktförmigen Färbung der Molekularschicht erkennbar. Zum monospezifischen Nachweis der Anti-Tr/DNER eignen sich der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit transfizierten HEK-Zellen als Substrat oder Linienblots (▶ [Immunblot](#)) mit aufgereinigten definierten Antigenen.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma oder Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Diagnostische Wertigkeit** Anti-Tr/DNER werden bei Patienten mit Kleinhirndegeneration gefunden und können den ersten Hinweis auf einen zugrunde liegenden Morbus Hodgkin geben; s. a. ► [Autoantikörper gegen neuronale 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, Delattre 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
- Probst C, Komorowski L, de Graaff E, van Coevorden-Hameete M, Rogemund V, Honnorat J, Sabater L, Graus F, Jarius S, Voltz R, Wildemann B, Franciotta D, Blöcker IM, Schlumberger W, Stöcker W, Sillevs Smitt PAE (2015) Standardized test for anti-Tr/DNER in patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:e68. <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000000068>

## Autoantikörper gegen t-RNA-Synthetase

► [Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase](#)

## Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren

W. Stöcker und C. Krüger

**Synonym(e)** TSH-Rezeptor-Antikörper; TRAk

**Englischer Begriff** TSH receptor autoantibodies (TRAb)

**Definition** Autoantikörper gegen die Rezeptoren für das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) (► [Thyreotropin](#)).

**Synthese – Verteilung – Abbau – Elimination** Der TSH-Rezeptor ist ein Mitglied der Unterfamilie der G-Proteingekoppelten Glykoproteinhormonrezeptoren. Jeder Thyrozyt 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 %. Anti-TSH-Rezeptor-Antikörper binden sich an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors.

**Funktion – Pathophysiologie** TSH-Rezeptor-Autoantikörper (TRAk) sind heterogen bezüglich ihrer biologischen Wirkungsweise und stimulieren (TSAb, „thyroid stimulating antibody“) oder blockieren (TBAb, „thyroid blocking antibody“) den TSH-Rezeptor. Diejenigen TRAk, die unmittelbar gegen die Bindungsstelle des TSH gerichtet sind und die Bindung von TSH an den Rezeptor inhibieren, werden auch TBII (TSH „binding inhibitor immunoglobulin“) genannt. TRAk sind zu über 90 % mit einem Morbus Basedow assoziiert. 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.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 Thyrozytenmembranen 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 zweiten Generation verwendeten ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Radiorezeptorassay (RRA) und ► [Elektrochemilumineszenz-Immunoassay](#) 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, das 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 zweiten Generation weisen untereinander nahezu identische analytische Charakteristika auf, unabhängig von der verwendeten Rezeptorspezies (human oder porcine: Im Rezeptorbereich herrscht weitgehende Übereinstimmung). Bei den ELISA der dritten Generation inhibieren die gebundenen TRAk positiver Proben die Bindung markierter, schilddrüsenstimulierender, monoklonaler Antikörper (M22). Die gemessene Extinktion ist ebenfalls umgekehrt proportional zur TRAk-Konzentration in der Probe. ELISA der dritten Generation sind sensitiver als Tests der zweiten Generation bei gleicher Spezifität. 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 Thyreostatikatherapie 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

- Menconi F, Marcocci C, Marinò M (2014) Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 13(4–5):398–402  
 Orgiazzi J (2000) Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin N 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 N 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

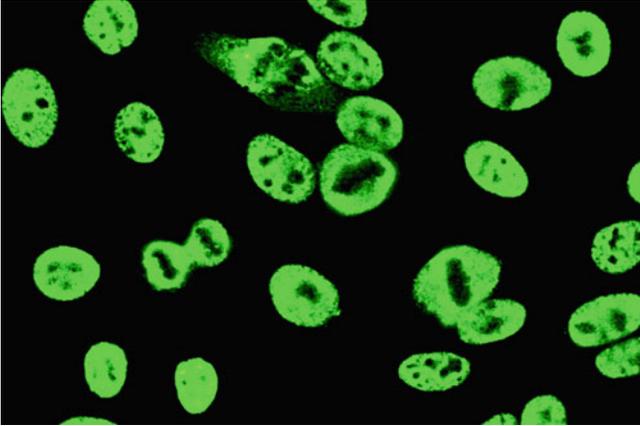
**Definition** Bei den korrespondierenden Antigenen handelt es sich um eine Gruppe kleiner Ribonucleoproteine (snRNP, „small nuclear ribonucleoproteins“), die aus niedermolekularer RNA mit hohem Uridingehalt (U-RNA) und verschiedenen Proteinen (Molekulargewichte 9–70 kDa) bestehen. Der RNA-Anteil wird in Abhängigkeit vom chromatographischen Verhalten als U1–U6 bezeichnet. Die U-n(nukleären)RNP-Partikel weisen neben der jeweiligen RNA je 6 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.

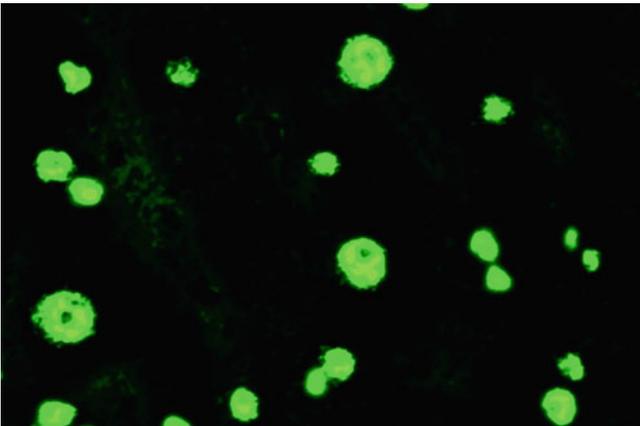
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik.** Autoantikörper gegen U1-RNP und Sm zeigen im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT, ▶ [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit HEp-2-Zellen in der Regel eine grob-

granuläre, manchmal auch eine mittel- bis feingranuläre Fluoreszenz, die über den gesamten Zellkern verteilt ist, aber die Nukleoli frei lässt:



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 ► [Autoantikörper gegen Sm](#) reagieren mit der Primatenleber ebenso stark wie mit HEp-2-Zellen, im Gegensatz zu ► [Autoantikörper gegen SS-A](#) und ► [Autoantikörper gegen SS-B](#).

Bei einem positiven Resultat im IIFT kann zur genauen Identifizierung des Zielantigens ein monospezifischer Test (► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassay, Linienblot) mit nativ aufgereinigtem U1-RNP oder ein ► [Western blot](#) mit Zellkernantigenen eingesetzt werden.

**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 ► [Antikörper-titer](#) korreliert

mit der Krankheitsaktivität. Antikörper gegen U1-nRNP treten auch bei 15–40 % 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 (Adiuretin).

**Funktion – Pathophysiologie** ► [Antidiuretisches Hormon](#) (ADH, Adiuretin, Vasopressin) wird in den Nuclei supraoptici und paraventriculares des Hypothalamus produziert und in Abhängigkeit von der Plasmaosmolalität 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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 Immunglobulinlinklassen 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 Autoimmunpolyendokrinopathie 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 quer gestreifte Muskeln eingesetzt. Solche Antikörperprofile 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 Autoimmunpolyendokrinopathie 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 Autoantikörpernachweis zeigt einen Autoimmunhintergrund des zentralen Diabetes insipidus an.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Bestimmung der VPZ-Antikörper kann dazu beitragen, einen autoimmunen zentralen von einem renalen 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, intrakranielle 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 Autoimmun-erkrankungen 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 Nuklearmagnetresonanztomographie nachweisbare Verdickung des Hypophysenstiels – das sichtbare Zeichen der vorhandenen lymphozytären Infundibuloneurohypophysitis.

## Literatur

- 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
- Scherbaum WA, Bottazzo GF (1983) Autoantibodies to vasopressin cells in idiopathic diabetes insipidus: evidence for an autoimmune variant. *Lancet* 1:897–901

---

## Autoantikörper gegen voltage-gated calcium channels

► [Autoantikörper gegen Calciumkanäle](#)

---

## Autoantikörper gegen Yo

W. Stöcker

**Synonym(e)** Autoantikörper gegen Purkinjezell-Zytoplasma; PCA-1; Yo-Antikörper

**Englischer Begriff** Yo autoantibodies

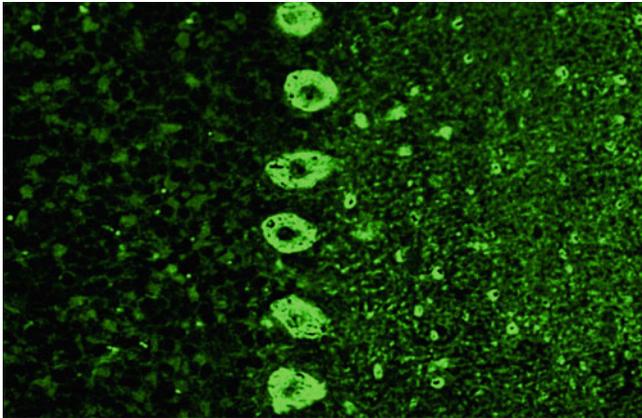
**Definition** Autoantikörper gegen zytoplasmatische Antigene der Purkinje-Zellen bei paraneoplastischem Kleinhirnsyndrom. Bezeichnung abgeleitet von der Indexpatientin Young. Anti-Yo-Antikörper können den ersten Hinweis auf einen zugrunde liegenden Tumor geben (► [Autoantikörper gegen neuronale Antigene](#)).

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Liquor.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Zum Nachweis der Autoantikörper gegen Purkinje-Zell-Zytoplasma eignet sich als Standardmethode der

indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit Gefrierschnitten des Primatenkleinhirns:



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 Kleinhirnantigenen oder ein Linienblot (► [Immunblot](#)) mit aufgereinigtem definierten Antigen eingesetzt werden. Außerdem steht zum monospezifischen Nachweis der Anti-Yo-Antikörper ein indirekter Immunfluoreszenztest mit transfizierten Zellen als Substrat zur Verfügung.

**Referenzbereich – Erwachsene** Negativ.

**Referenzbereich – Kinder** Negativ.

**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)** 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 (DNA, 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) (s. folgende Tabelle).

Autoantigene des Zellkerns:

	Autoantikörper gegen
Polynukleotide	Doppelstrang-DNA, Einzelstrang-DNA, RNA
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, RNA-Polymerase I, PM-Scl (PM-1), 7-2-RNP (To), 4-6-S-RNA, NOR-90 (Nukleolus-Organisator)
Zentromere	Kinetochor-Proteine
Weitere Proteine	Scl-70, PCNA (Cyclin I), Kerngranula, Ku, Mi-2, Lamine, Lamin-B-Rezeptoren

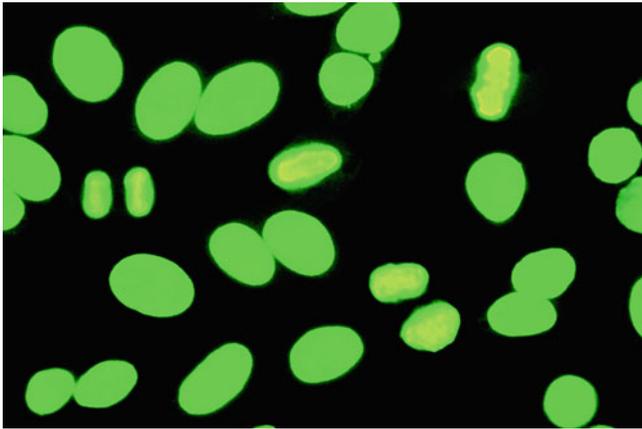
**Funktion – Pathophysiologie** Die Bedeutung der Zellkernantikörper ist zwar für die Diagnostik vieler Autoimmunerkrankheiten gut belegt, ihre Rolle in der Pathogenese ist aber, abgesehen beispielsweise von den Autoantikörpern gegen Doppelstrang-DNA, in den meisten Fällen noch unklar.

**Untersuchungsmaterial** Serum, Plasma, Liquor.

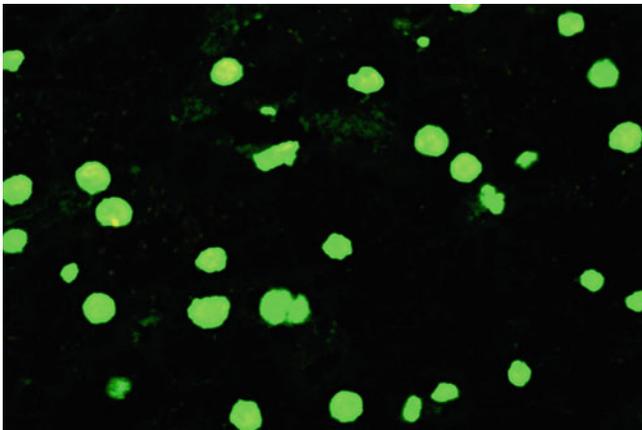
**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Goldstandard für die Bestimmung der Autoantikörper gegen Zellkerne (ANA) ist der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ► [Immunfluoreszenz, indirekte](#)) mit humanen Epithelzellen (HEp-2) und Primatenleber (s. folgende Abbildungen), 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.

Autoantikörper gegen Zellkerne, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat HEp-2-Zellen (Muster homogen):



Autoantikörper gegen Zellkerne, indirekte Immunfluoreszenz mit Substrat Primatenleber (Muster homogen):



Bei einem positiven Resultat setzt man zur endgültigen Differenzierung Testsubstrate mit definierten Einzelantigenen, wie ▶ [Enzymimmunoassay](#), (▶ [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#), Chemilumineszenz-Immunoassay) oder ▶ [Immunblot](#) (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.

**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. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die im Vordergrund stehenden Erkrankungen.

ANA-Prävalenz bei ausgewählten Krankheiten:

Autoimmunerkrankung	Prävalenz Autoantikörper gegen Zellkerne (%)
Systemischer Lupus erythematoses (SLE), aktiv	95–100
SLE, inaktiv	60–80
Medikamenten-induzierter Lupus erythematoses	100
Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom)	100
Rheumatoide Arthritis	20–40
Sonstige rheumatische Erkrankungen	20–50
Progressive Systemsklerose	85–95
Polymyositis/Dermatomyositis	30–50
Sjögren-Syndrom	70–80
Chronisch-aktive Hepatitis	30–40
Colitis ulcerosa	26

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. Die Häufigkeit antinukleärer Antikörper bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen liegt zwischen 20 und 100 %. Folglich ist die differenzierte Antikörperdiagnostik gegen nukleäre Antigene zur Identifizierung der einzelnen rheumatischen Erkrankungen und zur Abgrenzung gegenüber anderen Autoimmunerkrankungen unabdingbar.

*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 (s. folgende Tabelle).

Autoantikörper bei systemischem Lupus erythematoses:

Antigen	Prävalenz (%)
Doppelstrang-DNA	60–90
Nukleosomen	50–70
Einzelstrang-DNA	70–95
RNA	50
RNA-Helicase A	6
Histone	50–80
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)
Ro-52	38

Immunkomplexe aus Doppelstrang-DNA und entsprechenden Autoantikörpern verursachen Gewebeschäden in Subkutis, 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 an ▶ **Autoantikörper gegen U1-RNP** charakteristisch. Der ▶ **Antikörpertiter** korreliert mit der Krankheitsaktivität (s. folgende Tabelle).

Autoantikörper beim Sharp-Syndrom (Mischkollagenosen, MCTD):

Antigen	Prävalenz (%)
U1-nRNP	95–100
Einzelstrang-DNA	20–50
Ro-52	19

**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 (s. folgende Tabelle).

Zellkern-Autoantikörper bei rheumatoider Arthritis:

Antigen	Prävalenz (%)
Histone	15–50
Einzelstrang-DNA	8
U1-nRNP	3
(RANA)	(90–95)

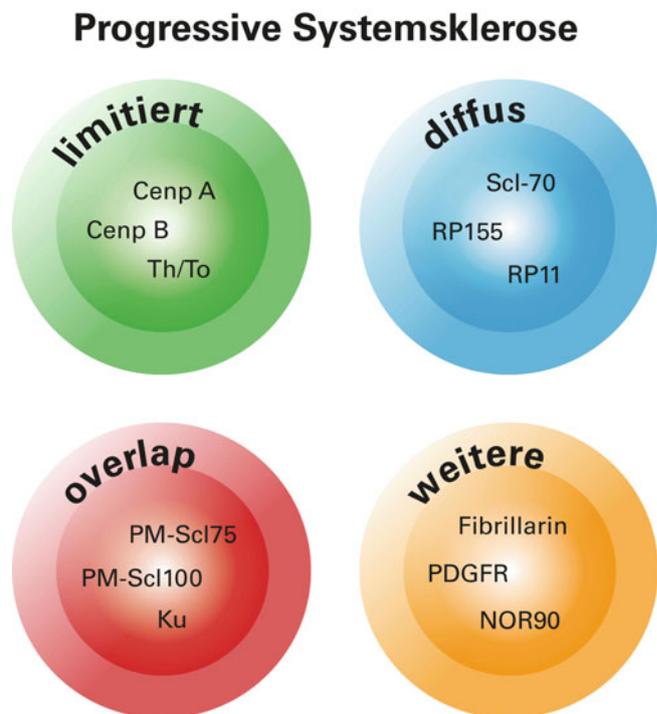
**Progressive Systemsklerose** Die progressive Systemsklerose (progressive systemische Sklerodermie, PSS; Sklerodermie)

kann sich in 2 nicht immer eindeutig gegeneinander abgrenzbaren Formen manifestieren. Bisher wurden bei der diffusen Form vor allem ▶ **Autoantikörper gegen Scl-70** sowie Autoantikörper gegen RNA-Polymerase III (RP11, RP155) und Fibrillarin beobachtet. ▶ **Autoantikörper gegen Zentromere** (CENP-A, CENP-B) sind mit der limitierten Form der PSS assoziiert (s. folgende Tabelle und Abbildung).

Zellkern-Autoantikörper bei progressiver Systemsklerose:

Antigen	Prävalenz (%)
<b>Diffuse Form</b>	
Scl-70	25–75
RNA-Polymerase III (RP11, RP155)	5–20
Ku (bei Overlap-Syndrom mit Polymyositis/Dermatomyositis)	<5 (25–50)
Fibrillarin	5–10
PM-Scl (PM-1) (75-kDa/100-kDa-Hauptantigen)	13 (10/7)
Ro-52	28
NOR-90 (Nukleolus-Organisatorregion)	Selten
PDGFR (platelet-derived growth factor receptor)	Selten
<b>Limitierte Form</b>	
Zentromere	80–95
7-2-RNP (Th/To)	Selten

Klinische Erscheinungsformen der progressiven Systemsklerose und assoziierte Autoantigene zeigt die folgende Abbildung (s. a. ▶ **Myositis-spezifische Autoantikörper**):



**Autoantikörper gegen Zellkerne, Tab. 1** Zellkern-Autoantikörper bei den wichtigsten assoziierten Erkrankungen

Antigen	Krankheit	Prävalenz (%)
Doppelstrang-DNA	Systemischer Lupus erythematoses	60–90
Einzelstrang-DNA	Systemischer Lupus erythematoses	70–95
	Medikamenten-induzierter Lupus erythematoses	60
	Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom)	20–50
	Polymyositis/Dermatomyositis	40–50
	Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Rheumatoide Arthritis	8–14
RNA	Systemischer Lupus erythematoses	50
	Sklerodermie, Sjögren-Syndrom	65
Histone	Medikamenten-induzierter Lupus erythematoses	95
	Systemischer Lupus erythematoses	50–80
	Rheumatoide Arthritis	15–50
U1-nRNP	Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom)	95–100
	Systemischer Lupus erythematoses	15–40
	Rheumatoide Arthritis	3
Sm	Systemischer Lupus erythematoses	5–40
SS-A (Ro)	Sjögren-Syndrom	40–95
	Systemischer Lupus erythematoses	20–60
	Neonatales Lupus-Syndrom	100
SS-B (La)	Sjögren-Syndrom	40–95
	Systemischer Lupus erythematoses	10–20
Fibrillarin	Progressive Systemisklerose, diffuse Form	5–10
RNA-Polymerase III	Progressive Systemisklerose, diffuse Form	5–20
RNA-Helikase	Systemischer Lupus erythematoses	6
PM-Scl (PM-1)	Polymyositis/Dermatomyositis	8–15
	Overlap-Syndrom (Poly-/Dermatomyositis und progressive Systemisklerose)	24–55
	Progressive Systemisklerose (diffuse Form)	13
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	10
	Overlap-Syndrom (Poly-/Dermatomyositis und progressive Systemisklerose)	25–50
Mi-2	Dermatomyositis	5–30

*Polymyositis/Dermatomyositis* Autoantikörper gegen PM-Scl treten bei Polymyositis und Dermatomyositis auf. Auch andere Zellkern-Antikörper (Mi-2, Ku) und Autoantikörper gegen Jo-1 (► [Autoantikörper gegen Aminoacyl-t-RNS-Synthetase](#)) können bei diesen Erkrankungen nachgewiesen werden (s. folgende Tabelle).

Zellkern-Autoantikörper bei Polymyositis und Dermatomyositis:

Antigen	Prävalenz (%)
PM-Scl (PM-1) (bei Overlap-Syndrom mit progressiver Systemisklerose)	8–15 (24–55)
Jo-1 (Histidyl-tRNA-Synthetase)	25–35
Mi-2	5–30
Ku (bei Overlap-Syndrom mit progressiver Systemisklerose)	5–10 (25–50)
Einzelstrang-DNA	40–50

(Fortsetzung)

Antigen	Prävalenz (%)
PL-7 (Threonyl-tRNA-Synthetase)	4
PL-12 (Alanyl-tRNA-Synthetase)	3
Ro-52	30

*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 (s. folgende Tabelle).

Zellkern-Autoantikörper bei Sjögren-Syndrom:

Antigen	Prävalenz (%)
SS-A (Ro)	40–95
SS-B (La)	40–95
Einzelstrang-DNA (RANA)	13 (70)
(Rheumafaktoren)	(60–80)
Ro-52	81

*Primär biliäre Cholangitis (früher: primär biliäre Zirrhose)*

Neben ▶ [Autoantikörpern gegen Mitochondrien](#) sind mit der primär biliären Cholangitis eine Reihe von Autoantikörpern gegen Zellkerne assoziiert, die teilweise als pathognomonisch anzusehen sind; s. a. ▶ [PBC-assoziierte antinukleäre Autoantikörper](#) (PBCNA). Darüber hinaus findet man bei PBC auch häufig ▶ [Autoantikörper gegen SS-A](#) und ▶ [Autoantikörper gegen Zentromere](#), die beide, wie auch die ▶ [Autoantikörper gegen Glykoprotein 210](#), auf eine ungünstigere Prognose hinweisen (s. folgende Tabelle).

Zellkern-Autoantikörper bei primär biliärer Cholangitis:

Antigen	Prävalenz (%)
Nucleardots	25–40
Kernmembran (GP 210)	20–40
SS-A	20
Zentromere	20–30
Ro-52	27

Auch bei subjektiv gesund erscheinenden Personen können Autoantikörper gegen Zellkerne nachgewiesen werden, mit einer Prävalenz von 5 % und meistens niedrigen Titern. Die wichtigsten mit Autoantikörpern gegen Zellkerne assoziierten Krankheiten fasst Tab. 1 zusammen.

▶ [Autoantikörper gegen DFS70](#) reagieren ebenfalls mit HEp-2-Zellen im IIFT und verursachen ein dicht feingranuläres Fluoreszenzmuster im Nukleoplasma, das vom homogenen und granulären Muster anderer ANA unterschieden werden muss. Die Antikörper sind nicht krankheitsspezifisch und treten auch bei Gesunden auf. Ein positiver Anti-DFS70-Befund kann aber zumindest einen Teil der ANA-Muster im indirekten Immunfluoreszenztest erklären, die keinen krankheitsrelevanten ANA zugeordnet werden können.

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 Cholangitis und gegen die Proteine PL-7 und PL-12 bei Polymyositis und Dermatomyositis. Weitere seltene Antikörper bei Polymyositis sind gegen u. a. OJ, EJ und Signal-Erkennungspartikel gerichtet. Andere zytoplasmatische Antikörper wie z. B. gegen Ribosomen, Golgi-Apparat, Lysosomen und Zytoskelettanteile wie Actin (▶ [Autoantikörper gegen glatte Muskulatur](#)), 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

- Agmon-Levin N, Damoiseaux J, Kallenberg C, Sack U, Witte T, Herold M et al (2014) International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 73(1):17–23
- Fritzler MJ (1993) Autoantibodies in scleroderma. *J Dermatol* 20:257–268
- Genth E, Mierau R (1995) Diagnostische Bedeutung Sklerodermie- und Myositis-assoziiierter Autoantikörper. *Z Rheumatol* 54:39–49
- Schlumberger W, Olbrich S, Müller-Kunert E, Stöcker W (1994) Autoantikörper-Diagnostik mit der Substratkombination: Humane Epithelzellen (HEp-2) und Primatenleber. Differenzierung der Antikörper durch Enzymimmuntests. Eigenverlag der EUROIMMUN AG, Lübeck
- 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
- 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
- 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

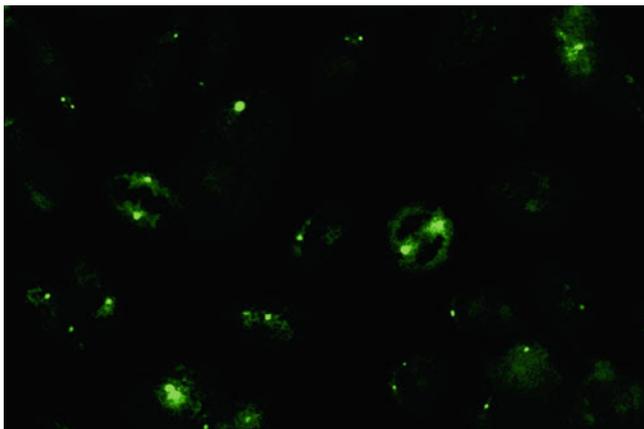
**Definition** Autoantikörper gegen die bei der Zellteilung eine wesentliche Rolle spielenden Zentriolen (Zentrosomen).

**Funktion – 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 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Für die Bestimmung der Autoantikörper gegen Zentriolen eignet sich der indirekte Immunfluoreszenztest (IIFT, ► [Immunfluoreszenz](#), [indirekte](#)) mit humanen Epithelzellen (HEp-2):



Die Ausgangsverdünnung ist 1:100, es werden die Immunglobulinklassen 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 1 oder 2 Zentriolen je Zelle. Bei den mitotischen Zellen sind die Zentriolen an 2 sich gegenüberliegenden Polen positioniert.

Mit verschiedenen isolierten oder rekombinant hergestellten Zentriolenproteinen können ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) oder Blottechniken (► [Immunblot](#)) 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.

**Interpretation** Hohe Titer deuten auf eine progressive Systemsklerose oder auf ein Raynaud-Syndrom. Es sind nur Titer über 1:1000 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 Systemsklerose 43 % betragen.

**Diagnostische Wertigkeit** Die Antikörper besitzen eine hohe Sensitivität für die progressive Systemsklerose, aber nur eine niedrige Spezifität; s. a. ► [Autoantikörper gegen Mitose-assoziierte Antigene](#).

## Literatur

Gavanescu I, Vazquez-Abad D, McCauley J, Senecal JL, Doxsey S (1999) Centrosome proteins: a major class of autoantigens in scleroderma. *J Clin Immunol* 19:166–171

## Autoantikörper gegen Zentromere

W. Stöcker

**Synonym(e)** [ACA](#); [Anti-Centromer-Antikörper](#); [CENP-Antikörper](#); [Zentromer-Antikörper](#)

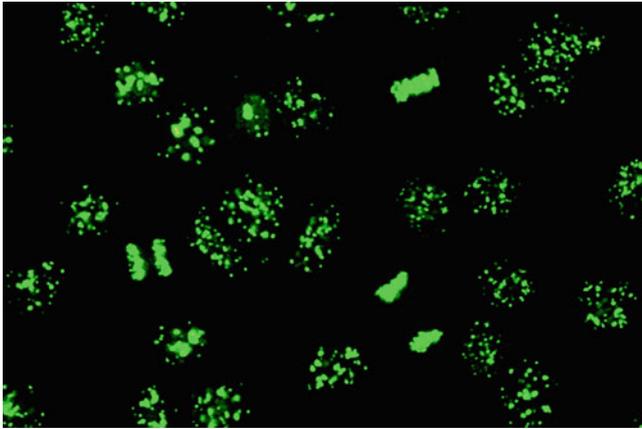
**Englischer Begriff** centromere antibodies

**Definition** Zielantigene der Autoantikörper gegen Zentromere sind die 4 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.

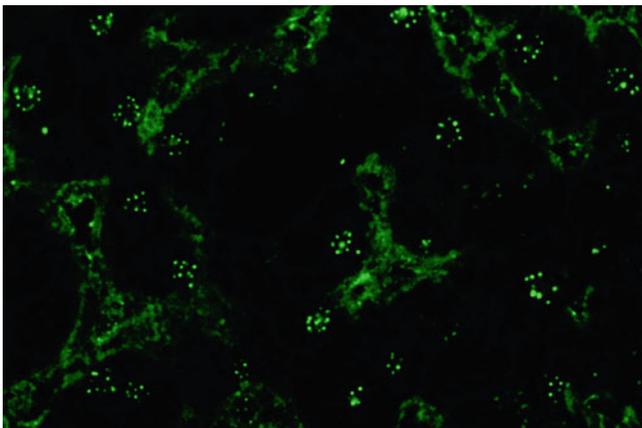
**Funktion – Pathophysiologie** Unmittelbar vor einer Zellteilung besteht jedes Chromosom aus 2 genetisch identischen Hälften, den Chromatiden, die in der Region des Zentromers miteinander verbunden sind. Jedes Zentromer enthält ein Kinetochor, an dem im Lauf der Mitose Spindelfasern ansetzen und die Chromatiden zum jeweiligen Zentriol hinziehen. Die Zentromere sind bei progressiver Systemsklerose Ziel von Autoimmunreaktionen.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**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, das durch feine, gleich große Granula (in der Regel 46 oder 92 Zentromere je Zellkern) charakterisiert ist (im Bild: Substrat HEp-2-Zellen):



Die Granula der Interphasezellen sind gleichmäßig über den Zellkern verteilt, bei mitotischen Zellen sind sie je nach Stadium bandförmig in der Medianebene (Metaphase) oder in 2 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 (im Bild: Substrat Primatenleber):



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](#), ► [Immunblot](#)).

**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 Systemisklerose. 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, Ösophagusstarre, Sklerodaktylie, Teleangiektasien. Darüber hinaus treten Antikörper gegen Zentromere mit einer Prävalenz von 20–30 % bei primär biliärer Cholangitis (PBC, chronische nichteitrige destruierende Cholangitis; früher: primär biliäre Zirrhose) auf.

## Literatur

- 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 (Hrsg) From etiopathogenesis to the prediction of autoimmune diseases: relevance of autoantibodies, Bd 5. Pabst Science Publishers, Lengerich, S 477–478
- 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 Wochenschr 110:8–14
- 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

## Autoantikörper gegen Zinktransporter ZnT8

W. Stöcker und C. 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, das 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 – Pathophysiologie** Im Zuge der Autoimmunreaktion kommt es bei IDDM sehr früh zur Bildung von Autoantikörpern gegen verschiedene Inselzellantigene, 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.

Im Jahr 2007 konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der frisch diagnostizierten Typ-I-Diabetiker auch Autoantikörper gegen den Zinktransporter ZnT8 (ZnT8A) aufweisen, die als nützlicher und unabhängiger Marker einer Autoimmunreaktion charakterisiert wurden. Die 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 allein nachgewiesen werden können. Ein initiales Epitopmapping 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 3 Klassen von Konformationsepitopen nachgewiesen, die auf den Austausch einer einzelnen Aminosäure (Arg325, Trp325, Gln325) zurückzuführen sind. Die Prävalenz der Anti-ZnT8-Antikörper korreliert mit dem Alter bei Manifestation des Typ-I-Diabetes.

**Untersuchungsmaterial** Serum.

**Probenstabilität** Autoantikörper sind bei +4 °C bis zu 2 Wochen lang beständig, bei –20 °C über Monate und Jahre hinweg.

**Analytik** Für den Nachweis der Autoantikörper gegen ZnT8 steht ein ► [Enzyme-linked Immunosorbent Assay](#) zur Verfügung.

**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 abschätzen 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 Pankreasinseln 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 U S A* 104:17040–17045
- Wenzlau JM, Hutton JC, Davidson HW (2008a) 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 (2008b) 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, zytoplasmatischer und perinukleärer Typ

- [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 Cholangitis (PBC; früher: primär biliäre Zirrhose) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC).

**Funktion – Pathophysiologie** In Westeuropa liegt die Inzidenz der Autoimmunhepatitis (AIH; frühere Bezeichnungen: lupoide 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 konsequent 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 Autoantikörperstatus: 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 aller-

dings nur bei 10–30 %, 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 serologische Bestimmung der Autoantikörper gegen SLA/LP ermöglicht daher bei vielen Patienten mit AIH eine präzise Abgrenzung zur Virushepatitis. Die Autoimmunserologie 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 Muskulatur](#) (engl. Bezeichnung: SMA; mit dem wichtigsten Zielantigen F-Actin); ▶ [Autoantikörper gegen F-Actin](#), Leber-Niere-Mikrosomen (LKM, Zielantigen: Zytochrom P450 IID6), zytosolisches Leberantigen Typ 1 (▶ [Autoantikörper gegen LC-1](#), Zielantigen Formiminotransferase-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 können nur 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 Cholangitis (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 biliiferi) durch Lymphzellen und eine Anstauung von Gallenflüssigkeit (Cholestase). Wenngleich PBC bislang nicht heilbar ist, können einige Symptome durch Behandlung mit Urso-deoxycholsäure 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. Siehe auch ▶ [Gallensäuren](#).

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 2 Komponenten des Kernporenkomplexes (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 Erkrankungsfällen 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 Laktoferrin. 2017 wurden außerdem IgA gegen das Pankreasantigen Glykoprotein 2 (Anti-GP-2) als mögliche neue Marker für PSC mit einem schwerem Verlauf und assoziiertem Cholangiokarzinom identifiziert.

## Literatur

- 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
- Jendrek ST, Gotthardt D, Nitzsche T, Widmann L, Korf T, Michaels MA, Weiss KH, Liaskou E, Vesterhus M, Karlsen TH, Mindorf S, Schemmer P, Bär F, Teegen B, Schröder T, Ehlers M, Hammers CM, Komorowski L, Lehnert H, Fellermann K, Derer S, Hov JR, Sina C (2017) Anti-GP2 IgA autoantibodies are associated with poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 66(1):137–144
- 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
- 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
- Sternsdorf T, Guldner HH, Szosteki 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
- Szosteki C, Will H, Netter HJ et al (1992) Autoantibodies to the nuclear Sp100 protein in primary biliary cirrhosis and associated diseases: epitope specificity and immunoglobulin class distribution. *Scand J Immunol* 36:555–564
- Szosteki C, Guldner HH, Will H (1997) Autoantibodies against „nuclear dots“ in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 17:71–78
- Wesierska-Gadek J, Hohenauer H, Hitchman E et al (1996a) 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 (1996b) Autoantibodies against nucleoporin p62 constitute a novel marker of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 110:840–847
- Wies I, Brunner S, Henninger J et al (2000) Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 355:1510–1515
- Zuchner D, Sternsdorf T, Szosteki C et al (1997) Prevalence, kinetics, and therapeutic modulation of autoantibodies against Sp100 and promyelozytic leukemia protein in a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 26:1123–1130

## Autoimmunhämolytische Anämie

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und M. Schmidt

**Synonym(e)** AIHA

**Englischer Begriff** autoimmune hemolytic anemia

**Definition** Von Antikörpern des eigenen Immunsystems verursachte Zerstörung der Erythrozyten.

**Beschreibung** Es werden 4 Formen der AIHA unterschieden:

1. *AIHA vom Wärmetyp* Die AIHA vom Wärmetyp 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 Wärmetyp 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 Wärmetyp 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
- Tumoren des Thymus (Thymome)

Der klinische Verlauf variiert stark. Eine sehr ausgeprägte akut verlaufende Hämolyse (► [Hämolyse, in vivo und in vitro](#)) 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 Kältetyp** Die AIHA vom Kältetyp wird durch Kälteantikörper hervorgerufen, die fast immer vom IgM-Typ sind. Bei niedrigeren Temperaturen als der Körpertemperatur führen diese Autoantikörper zu einer Agglutination der Erythrozyten und anschließend durch Komplementaktivierung zur Hämolyse. Ursachen einer AIHA vom Kältetyp 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“) Kältehämoglobinurie 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 Wärmetyp beinhaltet zunächst eine Identifizierung und Therapie der auslösenden Grunderkrankung, soweit eine solche vorliegt. Bei der AIHA vom Kältetyp 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 Antihumanglobulintest (Coombs-Test) und die anschließende ► [Antikörperdifferenzierung](#).

## Literatur

- Eckstein R, Zimmermann R (2015) Immunhämatologie und klinische Transfusionsmedizin, 7. Aufl. Urban & Fischer/Elsevier Verlag, München
- Salama A, Gaedicke G (2006) Autoimmunhämolytische Anämien. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg) Pädiatrische Hämatologie: Anämien und Hämoglobinopathien. Springer, Berlin/Heidelberg/New York, S 147–154

## Autoimmunität

W. Stöcker

**Synonym(e)** [Autoimmunreaktion](#)

**Englischer Begriff** autoimmunity; autoimmune reaction

**Definition** Reaktivität des Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe

**Beschreibung** Der Organismus verliert partiell die Fähigkeit, eigene von körperfremden Antigenen (s. ► [Antigen](#)) 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 Selektionsprozesse, 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 1. 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 erythematoses 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 Autoimmunthyreoiditis häufig nebeneinander Autoantikörper gegen mehrere Schilddrüsenantigene findet: ► [Autoantikörper gegen TSH-Rezeptoren](#), ► [Autoantikörper gegen Thyroglobulin](#) und ► [Autoantikörper gegen Thyroperoxidase](#). 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 (frustrane?) 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 erythematoses, primär biliäre Cholangitis (früher: primär biliäre Zirrhose), 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 augenspezifischer 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 Purkinje-Zellen des Kleinhirns (► [Autoantikörper gegen Yo](#)).

## Literatur

- Murphy K, Travers P, Walport M (2011) Janeway's immunobiology, 8. Aufl. Taylor & Francis Ltd, New York
- Nakamura RM (2001) Concepts of autoimmunity and autoimmune diseases. In: Nakamura RM, Keren DF, Bylund DJ (Hrsg) Clinical and laboratory evaluation of human autoimmune diseases. ASCP Press, Chicago, S 13–35

## Autoimmunreaktion

- Autoimmunität

### Autoimmunreaktion, T-Zell-vermittelte

- T-Lymphozyten, autoreaktive

## Autoimmun-Regulator

W. Stöcker und C. Krüger

**Synonym(e)** AIRE

**Englischer Begriff** autoimmune regulator; AIRE

**Definition** Mit Autoimmun-Regulator (AIRE) wird das defekte Gen bezeichnet, das für die autoimmun bedingte Polyendokrinopathie-Candidiasis-ektodermale Dystrophie (APECED), eine seltene monogenetische, systemische Autoimmunerkrankung, charakteristisch ist.

**Beschreibung** 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 Polyendokrinopathien, 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-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 kodiert für ein Protein mit einer Molmasse von 58 kDa (545 Aminosäuren), das hauptsächlich im Zellkern lokalisiert ist. Das Protein enthält Struktur motive, die charakteristisch für Transkriptionsregulatoren sind. Es spielt eine Rolle bei der Ausbildung der ► [Immuntoleranz](#).

## Literatur

- 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, 8. Aufl. Taylor & Francis, New York
- 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 (Hrsg) Clinical and laboratory evaluation of human autoimmune diseases. ASCP Press, Chicago, S 13–35
- 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

## Autologe Kontrolle

K. Kleesiek, C. Götting, J. Diekmann, J. Dreier und 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 Minuten 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 Antihumanglobulintests 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; s. ► [Morbus haemolyticus fetalis/neonatorum](#)), ► [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 positiven autologen Kontrolle entspricht dem positiven direkten Antihumanglobulintest (DAT; Coombs-Test).

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

## Automation in der Bakteriologie

W. Stöcker und W. Schlumberger

**Englischer Begriff** automation in bacteriology

**Definition** Systeme zur automatischen Identifikation von Mikroorganismen (Bakterien, Hefen) und zur Messung ihrer Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika.

**Beschreibung** 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 einer ► [Mikrotiterplatte](#) 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-Potenzial 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 computergestützte Auswertung und Identifizierung der Mikroorganismen erfolgt anhand einer integrierten ► [Datenbank](#), die Informationen über den Stoffwechsel aller relevanten Krankheitserreger enthält.

Ein weiteres 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 hochauflösender ► [Gaschromatographie](#) aufgetrennt. Das ► [Chromatogramm](#) wird mit gespeicherten Daten verglichen und der Mikroorganismus ermittelt, der dem gesuchten am nächsten kommt. Anwendung z. B. bei Anaerobiern.

Durch die MALDI-TOF- („matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight“-)Massenspektrometrie können Mikroorganismen anhand ihrer spezifischen Proteinmassenspektren identifiziert werden. Eine kleine Menge einer Bakterien- oder Pilzkultur wird mit einer Matrixlösung versetzt und auf einen Träger aufgetragen. Im Gerät wird die Probe mit einem Laserstrahl beschossen, es kommt zur Ionisierung der enthaltenen Proteine. Diese Ionen können anschließend in einem elektrischen Feld beschleunigt und ihre Flugzeit, die sowohl von der Masse als auch dem Grad der Ionisierung abhängt, im Vakuum genau gemessen werden. Die Messsignale werden in einem Gesamtspektrum dargestellt, das charakteristisch für einzelne Mikroorganismen ist. Der Abgleich mit einer Datenbank ermöglicht die exakte Identifizierung.

Eine Alternative zu den Prinzipien der vollautomatischen Keimidentifizierung bietet die moderne Molekularbiologie über die Bestimmung genetischer Marker mittels ► **PCR (Polymerase-Kettenreaktion)**, Hybridisierungs- und Sequenzierungstechniken.

**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 (Hrsg) Textbook of diagnostic microbiology, 3. Aufl. Saunders Elsevier, Maryland Heights, Missouri, S 226–232
- Schubert S, Weig M (2009) MALDI-TOF-MS-basierte Verfahren zur Differenzierung von Bakterien und Pilzen. In: Neumeister B, Geiss HK, Braun R, Kimmig P (Hrsg) Mikrobiologische Diagnostik, 2. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, S 166–170

## Automatisation

- [Automatisierung](#)

## Automatische Prüfung und Freigabe

- [Autovalidation](#)

## Automatisierung

T. Arndt

**Synonym(e)** [Automatisation](#)

**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.

**Beschreibung** Der Vorgang einer klinisch-chemischen Analyse beinhaltet die präanalytische Phase mit Patientenvorbereitung und Primärproben (► [Spezimen](#))nahme, die analytische Phase mit ► [Probenvorbehandlung](#), Probenverarbeitung (► [Probenverarbeitung, serielle](#)), 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 Regelelement (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 ► **Analysegeräte-Anschluss**, 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 („Auto-analyzer“) 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

- 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
- Kingston HM, Kingston ML (1994) Nomenclature in laboratory robotics and automation. IUPAC recommendations 1994. Pure Appl Chem 66:609–630

---

## Automatismen

O. Colhoun

**Synonym(e)** **Aktionen**

**Englischer Begriff** automatic calculations

**Definition** Erzeugung, Veränderung oder Löschung von Daten aufgrund einer anderen Dateneingabe in der ► **Labor-EDV**.

**Beschreibung** Aufgrund der Eingabe z. B. eines Messwertes (s. ► **Messwert**) manuell oder via Online-Datenübertragung aus einem ► **Analysegerät** werden bestimmte Einträge für andere Analysen oder errechnete Kenngrößen generiert, bestimmte andere Werte gelöscht bzw. mit errechneten Werten überschrieben oder neue Analysen (s. ► **Analyse**) im Auftrag ergänzt.

Beispiel: Erweiterung des Laborauftrags (s. ► **Laborauftrag**) um die Analyse CK-MB bei pathologisch gemessener Gesamt-CK, Löschung der Anforderung für direktes ► **Bilirubin** bei normalem Gesamtbilirubin.

---

## Autoprothrombin II-A

► **Protein C**

---

## Autoradiographie

A. M. Gressner und O. A. Gressner

**Synonym(e)** **ARG**

**Englischer Begriff** autoradiography

**Definition** Röntgentechnisches Nachweis- und Abbildungsverfahren von Strahlungsquellen in radioaktiv markierten biologischen Molekülen.

**Beschreibung** Bei der ARG führt die aus den ionisierenden Strahlen des Untersuchungsobjektes stammende Energie zur Umwandlung von Silberhaliden in metallisches Silber in der hochempfindlichen Emulsion eines Röntgenfilms, was zu einer Schwärzung führt. Die Stärke der Schwärzung ist abhängig von der Expositionsdauer und von der Intensität der von dem Untersuchungsobjekt ausgehenden radioaktiven Strahlung.

Das radioaktive Material kann sich in einem Gel (Elektrophorese), auf einem Filter, einem Chromatogramm oder in einem dünnen, fixierten Gewebeschnitt befinden. Die markierten Materialien können Proteine, Nukleinsäuren, Fette oder diverse Stoffwechselprodukte sein. Die Schwärzung des Autoradiogramms kann quantitativ densitometrisch ausgewertet werden.

Beim **direkten** Messverfahren wird die Radioaktivität in einem getrockneten Elektrophoresegel oder anderen Trägermaterialien wie Nylon oder Nitrozellulose gemessen, auf die das aufgetrennte Material übertragen (geblottet) wurde. Bei dem **indirekten** Messverfahren der Szintillationsautoradiogra-

phie oder Fluorographie wird das zu untersuchende Material mit Szintillatorsubstanzen wie Natriumsalicylat behandelt, was die analytische Sensitivität (► [Sensitivität, diagnostische](#)) erhöht und eine Messung im direkten Verfahren möglich macht. Alternativ kann auch mit Verstärkerfolien gearbeitet werden und das Verfahren der digitalen Bildgebung angewendet werden.

Für die radioaktive Markierung der zu untersuchenden Moleküle werden Betastrahler wie  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^3\text{H}$  und Gammastrahler  $^{125}\text{J}$  verwendet.

## Literatur

Ibelgaufs H (1993) Gentechnologie von A bis Z. Studienausgabe, VCH Weinheim, New York/Basel

## Autoreaktive T-Zellen

► [T-Lymphozyten, autoreaktive](#)

## Autosom

J. Arnemann

**Synonym(e)** [Chromosom, geschlechtsunabhängiges](#)

**Englischer Begriff** autosomes

**Definition** In der Genetik werden die nicht geschlechtsspezifischen Chromosomen als Autosomen bezeichnet.

**Beschreibung** Die Autosomen sind diejenigen Chromosomen (s. a. ► [Chromosom](#)), die unabhängig vom Geschlecht und beim Menschen in 2 Kopien vorhanden sind. Es gibt insgesamt 22 Autosomenpaare beim Menschen. Die Geschlechtschromosomen (s. a. ► [Gonosomen](#)) X und Y sind bei Mann (XY) und Frau (XX) ungleich verteilt und stellen das 23. Chromosomenpaar dar.

Das Wissen um eine autosomale bzw. eine gonosomale Lokalisation eines Krankheitsgens ist relevant für eine formale genetische Beschreibung eines Vererbungs- und daraus resultierenden Krankheitsmodus.

## Literatur

Passarge E (2004) Taschenatlas der Genetik. Thieme-Verlag, Stuttgart

## Autosomal-dominante Vererbung

J. Arnemann

**Synonym(e)** [AD](#)

**Englischer Begriff** autosomal dominant inheritance

**Definition** Bei autosomal-dominanter Vererbung wird eine autosomale Genvariante so exprimiert, dass sie im Sinne eines Funktionsgewinns die Merkmalsausprägungen anderer Varianten übertrifft, sodass diese nicht oder kaum in Erscheinung treten.

**Beschreibung** Eine autosomal-dominante Vererbung beschreibt 2 wesentliche Eigenschaften, nämlich eine Zuordnung der Eigenschaft oder der Krankheitsursache auf ein Autosom, d. h. einem Nicht-Geschlechtschromosom mit gleichzeitigem Ausschluss einer X-chromosomalen Vererbung sowie die Tatsache, dass diese entsprechende Eigenschaft oder auch Krankheitsmutation in der Expression stärker ist als andere und diese in der phänotypischen Ausprägung übertrifft. So ist das Vorhandensein eines dominanten Allels ausreichend, um diese Eigenschaft oder Erkrankung auszuprägen. Treten dominante Krankheitsmutationen homozygot, d. h. in 2 Kopien, auf, so ist der Krankheitsverlauf meist schwerwiegender. Ein typisches Beispiel dafür ist die familiäre Hypercholesterinämie, bei der sich homozygote Patienten oftmals regelmäßig einer Lipidapherese zur extrakorporalen Blutreinigung von LDL-Cholesterin, Lipoproteinen oder Triglyceriden unterziehen müssen.

Der Begriff einer autosomal-dominanten Vererbung ist von Bedeutung in der genetischen Beratung und der formalen genetischen Beschreibung eines Vererbungsmechanismus.

## Literatur

Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München

## Autosomal-rezessive Vererbung

J. Arnemann

**Synonym(e)** [AR](#)

**Englischer Begriff** Autosomal-recessive inheritance

**Definition** Bei autosomal-rezessiver Vererbung tritt eine einzelne sog. rezessive Kopie (heterozygot) phänotypisch nicht in Erscheinung, sondern nur in doppelter Kopienzahl (homozygot).

**Beschreibung** Eine autosomal-rezessive Vererbung beschreibt 2 wesentliche Eigenschaften, nämlich eine Zuordnung der Eigenschaft oder der Krankheitsursache auf ein Autosom, d. h. einem Nicht-Geschlechtschromosom mit gleichzeitigem Ausschluss einer X-chromosomalen Vererbung, sowie die Tatsache, dass diese entsprechende Eigenschaft oder auch Krankheitsmutation in der Expression schwächer ist als andere und diesen im heterozygoten Zustand in der phänotypischen Ausprägung unterlegen ist. Die rezessiven, unterdrückten Eigenschaften werden nur im homozygoten Zustand, d. h. bei Vorhandensein von 2 Kopien phänotypisch ausgeprägt. Formalgenetisch hat ein Ehepaar, bei dem beide Partner heterozygot für eine autosomal-rezessive Eigenschaft oder Mutation sind, mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % ein Kind, das diese rezessive Eigenschaft im homozygoten Zustand ausbildet. Die häufigsten autosomal-rezessiven Erkrankungen in der Praxis sind Mukoviszidose und – vor allem in der mediterranen Bevölkerung – das familiäre Mittelmeerfieber.

Der Begriff einer autosomal-rezessiven Vererbung ist von Bedeutung in der genetischen Beratung und der formalen genetischen Beschreibung eines Vererbungsmechanismus.

## Literatur

Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München

---

## Autovalidation

O. Colhoun

**Synonym(e)** [Automatische Prüfung und Freigabe](#)

**Definition** Regelbasierte Freigabe eingehender Messwerte durch das [Labor-EDV-System](#).

**Beschreibung** Basierend auf Regeln, die für bestimmte Analyten (s. [Analyt](#)) laborspezifisch festgelegt sind, werden Messwerte (s. [Messwert](#)) automatisiert technisch freigegeben. Hierbei sind z. B. das Vorliegen gültiger Qualitätskontrollwerte im vorgeschriebenen Zeitraum, das Vorliegen des Messwerts innerhalb eines bestimmten Referenzintervalls

(s. [Referenzintervall](#)), das Fehlen präanalytischer Einflussgrößen (z. B. Hämolyse) oder die Einhaltung der vorgegebenen Differenz beim [Delta-Check](#) im Vergleich zu einem bekannten Vorwert.

---

## 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.

**Beschreibung** Als Affinität (intrinsische Affinität) wird die Stärke der Bindung eines monovalenten Antigens (► [Antigen](#)) 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 Leicht-Kette 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:

$$\text{Affinitätskonstante} = \frac{[\text{Antigen} - \text{Antikörper}]}{[\text{Antigen}] \times [\text{Antikörper}]}$$

Allerdings besitzen intakte Immunglobulinmoleküle (Antikörper) mindestens 2 (IgG, IgD, IgE), 4 (IgA) bzw. 10 (IgM) Antigenbindungsstellen, und auch viele Antigene, z. B. Viren oder Bakterien, exprimieren zahlreiche identische Antigeneterminanten 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-Wert 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 Immunsystems des Organismus mit einem Fremdentigen, vor allem aber bei wiederholter Antigenexposition 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 Oberflächenimmunglobulin (Antigenrezeptor) dadurch eine erhöhte Affinität für das Antigen erhalten, werden dadurch bei erneutem Antigenkontakt 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 eliminiert 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 (► **Immunoassay**). 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 Aviditätsindex 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 (Hrsg) *Fundamental immunology*, 2. Aufl. Raven Press, New York, S 315–356
- Klein J (1990) Antigen-antibody interactions. In: Klein J, Horejsi V (Hrsg) *Immunology*. Blackwell, Cambridge, MA, S 294–310

## Aviditätsbestimmung

W. Stöcker und 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 Antikörperaffinität, sie ist unter anderem abhängig von pH-Wert und Ionenstärke. Die Summe der Bindungsstärken einer Gruppe polyklonaler Antikörper (z. B. in einem Serum) an ein Antigen wird mit dem Begriff Antikörperavidität ausgedrückt.

Das Immunsystem reagiert auf eine Infektion zunächst mit der Bildung niedrig avider ► **Antikörper** gegen die Antigene der Erreger (s. ► **Antigen**). 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 zurückliegen – bei Zytomegalie 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 dem ersten Inkubationsschritt (Patientenserum) und dem 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 2 oder mehr quadratischen Titerstufen als Hinweis auf das Vorliegen niedrig aviden 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 Per-

sistenzen niedriger Avidität bekannt. Daher gilt der Nachweis niedrig aviden 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-Infektion, infektiöser Mononukleose, Masern, Frühsommer-Meningoenzephalitis und anderen Infektionen zum Einsatz.

## Literatur

- Chan KH, Sonnenberg K, Niedrig M, Lam SY, Pang CM, Chan KM, Ma SK, Seto WH, Peiris JSM (2007) Use of antibody avidity assays for diagnosis of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Vaccine Immunol* 14:1433–1436
- Kaufmann SHE (2004) Antikörper und ihre Antigene. In: Hahn H, Falke D, Kaufmann SHE, Ullmann U (Hrsg) *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 5. Aufl. Springer, 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

## Aviditätsindex

- ▶ Avidität

## Aviditätsreifung

- ▶ Avidität

## Avogadro-Zahl

- ▶ Masse, molare

## AWMF

- ▶ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

## Azeton

- ▶ Aceton

## Azetilsalizylsäureresistenz

- ▶ Aspirinresistenz

## Azidität, titrierbare im Urin

- ▶ Säureausscheidung, renale

## Azoospermiefaktor-Mutation

M. Bidlingmaier

**Englischer Begriff** azoospermia factor (AZF) deletion; Y chromosome microdeletion

**Definition** Bezeichnung für verschiedene Mikrodeletionen in für die Spermatogenese relevanten Genen, die in dem als Azoospermiefaktor-Region bezeichneten Abschnitt auf dem langen Arm des Y-Chromosoms liegen. Diese Mikrodeletionen werden häufig bei der nicht obstruktive Azoospermie gefunden.

**Beschreibung** 1976 wurde auf dem langen Arm des Y-Chromosoms (Yq) ein als Azoospermiefaktor-Region bezeichneter Abschnitt mit einer Häufung von für die normale Spermatogenese wichtigen Genen beschrieben. Mittlerweile wurden in diesem Abschnitt 3 distinkte Regionen identifiziert: AZFa (Yq11.21) sowie AZFb und AZFc (Yq11.23). Mikrodeletionen in diesen Bereichen führen zum Verlust eines Abschnitts von 0,8–7,7 Megabasen und sind der häufigste, heutzutage identifizierbare genetische Grund von Störungen der Spermatogenese. Sie werden bei 5–20 % der Männer mit Azoospermie detektiert. Bei schwerer Oligospermie (<5 Mio./mL) sind sie seltener, werden jedoch immer noch mit einer Häufigkeit von 4 % gefunden. Bei AZF-c-Deletionen – der häufigsten Form der Mikrodeletionen auf Yq – finden sich in der Regel sehr niedrige Spermienzahlen in Ejakulat oder Hodenbiopsie, während Betroffene mit AZFa- oder AZFb-Deletionen meist keine Spermien pro-

duzieren. Die Mutationen entstehen spontan, können bei erhaltener Zeugungsfähigkeit jedoch auch weitergegeben werden.

Die Detektion der Mikrodeletionen ist mit molekularbiologischen Techniken möglich. Unterschiede in den Angaben zur Prävalenz gehen auch auf Unterschiede in der Qualität der PCR-Untersuchungen zurück, Labors müssen nach publizierten Leitlinien mit entsprechender Qualitätssicherung arbeiten.

Bedeutung hat die Untersuchung auf die Mutationen insbesondere bei der differenzialdiagnostischen Aufarbeitung von nicht obstruktiven Fertilitätsproblemen bei Männern mit Azoospermie, Kryptozoospermie oder Oligo-Astheno-Teratozoospermie (OAT-Syndrom) sowie in der Vorbereitung der assistierten Reproduktion bei Einsatz der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) oder der testikulären Spermienextraktion (TESE). Nachdem die Mutation bei männlichen Nachkommen gegebenenfalls auch Fertilitätsprobleme nach sich zieht, ist eine entsprechende Beratung der Patienten angezeigt.

## Literatur

Krausz C, Casamonti E (2017) Spermatogenic failure and the Y chromosome. *Hum Genet* 136(5):637–655

McLachlan RI, O'Bryan MK (2010) Clinical review: state of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 95(3):1013–1024

Tiepolo L, Zuffardi O (1976) Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 34:119–124

A

---

## Azoreaktion nach Griess-Ilosvay

- ▶ Nitrit im Urin

---

## Azurgranula

- ▶ Granula, azurophile

---

## Azurophile Granula

- ▶ Granula, azurophile