

## Prädiktive Bedeutung von Autoantikörpern<sup>1)</sup>

### Predictive relevance of autoantibodies

**Karsten Conrad\***

Institut für Immunologie, Medizinische Fakultät der  
Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland

#### Zusammenfassung

Autoantikörper (AAK) mit hoher Krankheitsspezifität sind bedeutsame Marker für die Diagnostik und Differentialdiagnostik von Autoimmunerkrankungen (AIE). Bei Negativität bestimmter AAK bzw. AAK-Kombinationen kann in vielen Fällen mit relativer Sicherheit die entsprechende AIE ausgeschlossen werden. Bei Vorliegen typischer klinischer Symptome kann mittels AAK-Bestimmung die Diagnose häufig bestätigt werden, auch wenn noch nicht das Vollbild der Erkrankung entsprechend den Klassifikations- oder Diagnosekriterien vorliegt. Da für eine optimale Kontrolle der Krankheitsentwicklung eine frühzeitige adäquate Therapie erforderlich ist, sollte die Diagnose in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung gesichert werden. Hierfür kommt der Bestimmung von AAK, welche eine hohe Krankheitsspezifität und eine hohe prädiktive Wertigkeit aufweisen, eine wachsende Bedeutung zu.

**Schlüsselwörter:** Autoantikörper; Autoimmunerkrankung; prädiktive Diagnostik.

#### Abstract

Autoantibodies (AAb) with high diagnostic specificity are important markers for diagnostics and differential diagnostics of autoimmune diseases (AIDs). A negative result of certain

AAb or AAb combinations may exclude the appropriate AID. By contrast, AAb may lead to a definite diagnosis even if the disease might not be diagnosed according to the diagnostic or classification criteria. Because optimal control of disease development requires early and adequate therapy, the diagnosis must be definite at the earliest possible stage of the disease. Therefore, determination of AAb with high diagnostic specificity and high predictive values become more and more important for early and predictive diagnosis of AIDs.

**Keywords:** autoantibodies; autoimmune disease; predictive diagnostics.

#### Entwicklung von Autoimmunerkrankungen

Die Ätiologie der meisten Autoimmunerkrankungen (AIE) ist nach wie vor ungeklärt. Die pathogenetischen Prozesse, welche zur Entwicklung und Manifestation einer AIE führen, sind recht vielfältig. Einfache kausale Zusammenhänge sind nicht erkennbar. Man spricht daher auch von einem „Mosaik“ der Autoimmunpathogenese, in welchem bestimmte genetische und bestimmte exogene Faktoren in individuell unterschiedlicher Wirksamkeit beteiligt sind [1–6]. In Abbildung 1 ist die multifaktorielle Entwicklung von AIE schematisch dargestellt. Ein bedeutendes Charakteristikum aller bisher untersuchten AIE ist, dass erkrankungsspezifische Autoantikörper (AAK) bereits präsymptomatisch nachweisbar sind. Damit stellt sich die Frage, inwiefern derartige AAK als Marker für die Frühdiagnostik oder Prädiktion einer Erkrankungsentwicklung bestimmt werden sollten. Im Gegensatz zu genetischen Markern, welche lediglich eine Prädisposition zur Erkrankungsentwicklung anzeigen, ist das Auftreten von bestimmten AAK-Spezifitäten an immunpathogenetische Prozesse gekoppelt, welche zur entsprechenden Erkrankung führen können.

Die Entwicklung einer AIE verläuft in der Regel über einen längeren Zeitraum und kann aus pathogenetischer Sicht in verschiedene Phasen eingeteilt werden: I. In der Induktionsphase erfolgt die Generation der erkrankungsspezifischen Autoimmunphänomene. II. Diese können in der subklinischen Phase unter dem Einfluss von Triggerfaktoren und/oder fehlenden regulatorischen Faktoren pathogenetisch wirksam werden. III. Die fortschreitende Wirksamkeit immunologischer Faktoren durch Störung regulativer

<sup>1)</sup>Dieser Artikel ist eine überarbeitete Version aus dem Buch: Michael Borte, Karsten Conrad, Volker Schuster, Ulrich Sack (Hrsg.), Pathogenese, Diagnostik und Therapie immunologischer Erkrankungen im Kindesalter, Pabst Science Publishers, Lengerich 2007; ISBN 978-3-89967-365-4, mit freundlicher Genehmigung von Pabst Science Publishers.

\*Korrespondenz: PD Dr. Karsten Conrad, Institut für Immunologie, Medizinische Fakultät der Technischen Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland  
Tel.: +351/458 6540  
Fax: +351/458 6308  
E-Mail: k\_conrad@mail.zih.tu-dresden.de

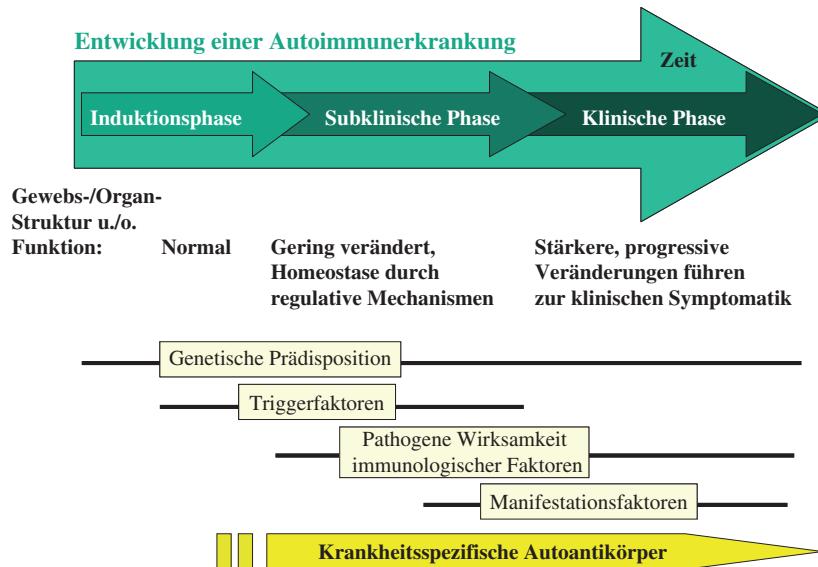


Abbildung 1 Schematische Darstellung der multifaktoriellen Genese einer Autoimmunerkrankung.

Mechanismen und/oder Einfluss von Manifestationsfaktoren führt in der klinischen Phase zur entsprechenden Symptomatik sowie zu diagnostizierbaren paraklinischen Veränderungen (Beispiel: erst bei einer immunologisch bedingten Zerstörung von 80–90% der Insulin produzierenden Betazellen des Pankreas kommt es zur Manifestation des Typ-1-Diabetes). Eine wichtige, allein jedoch nicht ausreichende Komponente der Autoimmunpathogenese ist die genetische Prädisposition, welche die möglichen Immunreaktivitäten und immunregulatorische sowie andere regulatorische Mechanismen determiniert. Exogene Faktoren (z.B. virale oder bakterielle Infekte, chemische Noxen, UV-Licht) sind erforderlich sowohl für die Initiation der Autoimmunantwort als auch für die Chronizität und Progression der immunpathologischen Prozesse. Charakteristisch für viele, auch primär T lymophozytär vermittelte AIE ist, dass krankheitsspezifische Autoantikörper relativ früh in diesem Prozess nachweisbar sein können (Tabelle 1).

### Präsymptomatische Nachweisbarkeit von Autoantikörpern

Sowohl retrospektive als auch prospektive Studien belegen eindeutig, dass erkrankungsspezifische AAK Monate bis mehrere Jahre vor klinischer Manifestation der entsprechenden Erkrankung nachweisbar sein können (Tabelle 2). Retrospektive Untersuchungen sind allerdings nur durchführbar, wenn von den Erkrankten Seren aus der Zeit vor der klinischen Manifestation vorliegen. Daher sind, abgesehen von Fallberichten, retrospektive Analysen recht selten. Umfangreiche Studien liegen bisher nur für AAK beim systemischen Lupus erythematoses (SLE), bei der rheumatoïden Arthritis (RA) und bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen vor [11, 18–20, 54]. Die Autoren konnten hier Serumbanken nutzen, welche für andere Zwecke

angelegt wurden. Während retrospektive Studien aufzeigen, wie häufig und wie lange vor klinischer Manifestation die erkrankungsspezifischen AAK nachweisbar sein können, soll mit prospektiven Studien herausgefunden werden, wie hoch das Risiko bei AAK-positiven Personen ist, eine entsprechende AIE zu entwickeln. Prospektive Studien werden v. a. an Personengruppen durchgeführt, welche ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von AIE haben. AAK, die im Vergleich zu gesunden Blutspendern signifikant häufiger in solchen Risikogruppen nachweisbar sind, können auf einen bereits ablaufenden immunpathologischen Prozess hinweisen (s. Abbildung 1). Ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer AIE kann durch genetische oder exogene Faktoren bedingt sein. Auf der Basis einer genetischen Prädisposition haben Verwandte 1. Grades von Patienten mit AIE (Kinder von erkrankten Eltern, Geschwister von erkrankten Kindern) ein erhöhtes Risiko, an einer AIE zu erkranken. So ist es nicht verwunderlich, dass bei diesen Personen gehäuft die entsprechenden AAK nachweisbar sind, wie bei Verwandten von Patienten mit Typ-1-Diabetes (T1D), Morbus Crohn und Zöliakie gezeigt wurde (u. a. [41–43, 52, 53, 56]).

### Idiopathischer Morbus Addison

Bereits 1982 und 1983 veröffentlichten Scherbaum sowie Betterle und Kollegen prospektive Studien, die belegen, dass AAK gegen Nebennierenrindenantigene (NNR-AAK) der gestörten adrenokortikalen Funktion bzw. der Erkrankungsmanifestation vorangehen können [33, 35]. Größere prospektive Studien in den 1990er Jahren an Patienten mit nicht-adrenergen organspezifischen AIE zeigten eindrucksvoll die prädiktive Wertigkeit von NNR-AAK bezüglich Entwicklung eines subklinischen oder klinisch manifesten Morbus Addison [31, 34]. Bei einer Untersuchung von 8840 Erwachsenen mit verschiedenen organspezifischen

**Tabelle 1** Autoimmunerkrankungen und deren charakteristische Autoantikörper (fett: Marker-Antikörper mit nachweislicher prädiktiver Bedeutung).

Autoimmunerkrankung	Autoantikörper gegen
<b>Augenerkrankungen</b>	
Autoimmune Uveitiden	
Autoimmune Retinopathien, einschließlich paraneoplastischer Formen (CAR, MAR)	retinale Antigene (z.B. Recoverin, Carbonanhydrase II)
Sympathetic ophthalmia	
<b>Bluterkrankungen</b>	
Aplastische Anämie	Moesin, Kinectin, PMS1, DRS-1
Autoimmun-hämolytische Anämie	Erythrozytenmembran-Antigene
Autoimmune Hämophilie	Factor VIII, Tactor IX
Autoimmune lymphoproliferative Syndrome (ALPS)	Thrombozyten- und Neutrophilenmembran-Antigene u. a.
Autoimmune Neutropenie	Neutrophilenmembran-Antigene
Autoimmune Thrombozytopenie	Thrombozytenmembran-Antigene
Evans-Syndrom	Thrombozyten-, Erythrozyten- und Neutrophilenmembran-Antigene
Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II	Plättchenfactor 4 (PF4)-Heparin-Komplex
Perniziöse Anämie	<b>H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, Intrinsic-Factor</b>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Autoimmune Adrenalitis (Morbus Addison)	<b>21-Hydroxylase</b>
Autoimmuner Hyperparathyroidismus	Calzium-sensitiver Rezeptor (CaSR) (stimulierende AAK)
Autoimmuner Hypoparathyroidismus	Calzium-sensitiver Rezeptor (CaSR) (inhibierende AAK)
Autoimmune Hypophysitis	Hypophysen-Antigene
Autoimmuner Hyperthyroidismus (Morbus Basedow)	<b>TSH-Rezeptor</b>
Autoimmunes polyglanduläres Syndrom Typ 1	<b>P450sec, 17<math>\alpha</math>- und 21-Hydroxylase</b> , Enzyme der Neurotransmitter-Synthese u. a.
Autoimmunes polyglanduläres Syndrom Typ 2	<b>21-Hydroxylase, TSH-Rezeptor, Thyreoperoxidase, GAD u. a.</b>
Autoimmune Thyreoiditis (Hashimoto-Thyreoiditis)	<b>Thyreoperoxidase (TPO), Thyroglobulin (Tg)</b>
Diabetes insipidus centralis	Vasopressin-produzierende Zellen
Diabetes mellitus Typ 1	<b>GAD, IA2, Insulin, ZnT8</b>
Diabetes mellitus Typ 3G	Insulinrezeptor
Insulin-Autoimmunsyndrom	Insulin
Insulinresistenz Typ B	Insulinrezeptor
IPEX-Syndrom	Enterozyten-Antigene u. a.
Ovarialinsuffizienz	<b>P450sec, 17<math>\alpha</math>-Hydroxylase</b> , Hypophysenantigene
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	
Autoimmune Enteropathie	Enterozyten- und Becherzell-Antigene
Autoimmungastritis	<b>H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, Intrinsic-Faktor</b>
Colitis ulcerosa	<b>Neutrophile Antigene, Becherzell-Antigene</b>
Morbus Crohn	Mannan von <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA), Pankreas-Antikörper/GP2
Zöliakie	<b>Gewebstransglutaminase</b>
<b>Hauterkrankungen</b>	
Alopecia areata	Haarfollikel-spezifische Proteine
Autoimmune blasenbildende Dermatosen (mehr als 10 verschiedene Entitäten, z. B. Dermatitis herpetiformis, Pemphigus vulgaris)	Gewebstransglutaminase, desmosomale (z. B. <b>Desmoglein 1</b> and 3) und hemidesmosomale Antigene, Kollagen VII
Autoimmune Urtikaria	
Erworbenes Angioödem Typ II	Fc $\epsilon$ -Rezeptor Typ I (Fc $\epsilon$ RI)
Hypokomplementämisches	C1-Inhibitor
Urtikaria-Vaskulitis-Syndrom	C1q
Vitiligo	Melanozyten-spezifische Tyrosinase, Melanin-Metabolismus beeinflussende Antigene
<b>Herz-Erkrankungen</b>	
Chagas-Kardiomyopathie	Beta 1-adrenerger Rezeptor, muscarin erger Typ 2 Acetylcholin-Rezeptor
Dilatative Kardiomyopathie	Beta 1-adrenerger Rezeptor, muscarin erger Typ 2 Acetylcholin-Rezeptor
Kongenitaler Herzblock	<b>Ro/SS-A, La/SS-B</b>
<b>HNO-Erkrankungen</b>	
Autoimmune Innenohrerkrankungen	Hitzeschockprotein 70
<b>Lebererkrankungen</b>	
Autoimmunhepatitis (mindestens 2 verschiedene Formen + Medikamenten-induzierte autoimmune Formen)	Cytochrom P450 2D6 (LKM1), Formiminotransferase Cyclodeaminase (LC1), F-Actin, UGA-Suppressor Serine tRNA-assoziertes Protein (SLA/LP), nukleäre Antigene, ASGPR

**Tabelle 1** (Continued)

Autoimmunerkrankung	Autoantikörper gegen
Primär biliäre Zirrhose	<b>PDH-E2 (AMA-M2), sp100, gp210</b>
Primär sklerosierende Cholangitis	Neutrophile Antigene
Neurologische Erkrankungen	
Autoimmune autonome Gangliopathien (AAG)	Ganglionäre nikotinerge AChR
Autoimmune Enzephalitiden (mehr als 5 verschiedene Formen, z. B. paraneoplastische limbische Enzephalitis, Anti-NMDA-Rezeptor Enzephalitis)	Glutamatrezeptoren (NMDAR, AMPAR), onkoneuronale Antigene, Lgi1 (u.a.)
Autoimmune (Poly)neuropathien (mehr als 10 verschiedene Entitäten, z. B., Guillain-Barré-Syndrom, multifokale motorische Neuropathie)	Ganglioside (z. B., GM1, GQ1b), Sulfatide
Cerebrales Folatdefizienz-Syndrom (CFDS)	Folatrezeptor
Multiple Sklerose	
Narkolepsie	Tribbles homolog 2 protein (Trib2)
Neuromyelitis optica (NMO)	Aquaporin 4
Paraneoplastische neurologische Syndrome (z. B. Opsoklonus-Myoklonus, cerebelläre Ataxie)	Onconeuronale Antigene
Neuromuskuläre Erkrankungen	
Arthrogryposis multiplex congenita (AMC)	Gamma-Untereinheit des fetalen nikotinergen AChR
Lambert-Eaton myasthenisches Syndrom (LEMS)	Spannungsabhängiger P/Q Typ Calciumkanal
Myasthenia gravis (MG)	Alpha 1-Untereinheit des nAChR, MuSK, Titin, Ryanodin
Morvan-Syndrom	Caspr2, Lgi1
Neuromyotonie (Isaac-Syndrom)	Caspr2
Stiff-Person-Syndrom	GAD
Nierenerkrankungen	
Goodpasture-Syndrom/Anti-GBM-Nephritis	Kollagen Typ IV (NC1-Domäne) der GBM
IgA-Nephropathie	Aberrant glycosyliertes IgA1
Membranöse Glomerulonephritis (MN)	Phospholipase A2-Rezeptor
Membranoproliferative Glomerulonephritis (MPGN)	Komplementfaktoren C1q, B und H, <b>C3-Konvertase C3bBb (C3NeF)</b>
Pauci-immune Glomerulonephritis	Myeloperoxidase, Proteinase 3, LAMP-2
Systemische Autoimmunerkrankungen	
Antiphospholipid-Syndrom	<b>Phospholipide (PL; v.a. Cardiolipin) and PL-assoziierte Proteine (v.a. Beta 2-Glykoprotein I)</b>
ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)	Proteinase 3 (PR3), Myeloperoxidase (MPO)
IgG4-assoziierte sklerosierende Erkrankung(en)	(Carboanhydrase II)
Kollagenosen	
Autoimmune Myositiden	<b>tRNA-Synthetasen (v.a. Jo-1), CADM-140, Mi-2, TIF1-γ, SRP u.a.</b>
Mixed Connective Tissue Disease	U1-RNP
Sjögren-Syndrom	<b>Ro/SS-A, La/SS-B</b>
Overlap-Syndrome	exosomale Antigene (PM/Scl), Ku
Systemischer Lupus erythematoses	<b>dsDNA, La/SS-B, ribosomale Phosphoproteine, Ro/SS-A, PCNA, Cardiolipin, Sm, U1-RNP u. a.</b>
Systemische Sklerose (Sklerodermie)	<b>CENP-A,-B, Scl70, Th/To, Fibrillarin, RNA-Polymerase III u.a.</b>
Rheumatoide Arthritis	<b>IgG-Fc (Rheumafaktor), CCP, RA33</b>
Thrombotische Mikroangiopathien	
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	Komplementfaktor H, Komplementfaktor B
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	ADAMTS13

AAK, Autoantikörper; AChR, Acetylcholin-Rezeptor; ADAMTS13, a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1 like domains 13; ALPS, autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom; AMA, antimitochondriale Antikörper; AMPA, alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolopropionic acid; ANCA, anti-neutrophil zytoplasmatische Antikörper; ASCA, anti-*Saccharomyces cerevisiae* Antikörper; ASGPR, Asialoglykoprotein-Rezeptor; C3NeF, C3-Nephritisfaktor; CADM-140, clinically amyopathic dermatomyositis p140-Antigen; CAR, *cancer associated retinopathy*; Caspr2, contactin-associated protein-like 2; CCP, cyklistisch-citrullinierte Peptide; CENP, *Centromer-Protein*; DRS-1, diazepam-binding inhibitor related protein-1; GAD, Glutamat-Dekarboxylase; GBM, glomeruläre Basalmembran; GP2, Glykoprotein 2; IPEX, Immundysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie -x-linked-Syndrom; LAMP-2, Lysosomen assoziiertes Membranprotein 2; LC1, liver cytosolic 1; Lgi1, leucine-rich glioma inactivating 1; LKM1, liver-kidney microsomal; MAR, *melanoma associated retinopathy*; MuSK, Muskel-spezifische Rezeptor-Tyrosinkinase; NMDA, N-Methyl-D-Aspartat; P450ssc, *cytochrome P450 side chain cleavage enzyme*; PDH-E2, Untereinheit E2 der Pyruvat-Dehydrogenase; PMS1, post-meiotic segregation increased 1; RA, rheumatoide Arthritis; RF, Rheumafaktor; RNP, Ribonukleoprotein; SLA/LP, *soluble liver antigen/liver-pancreas antigen*; SRP, *signal recognition particle*; TIF1-γ, *transcriptional intermediary factor 1-γ*; TSH, Thyroidea-stimulierendes Hormon.

**Tabelle 2** Studien zur präsymptomatischen Nachweisbarkeit von Autoantikörpern.

Antikörper (Ak)	Erkrankung	Studien-art <sup>a</sup>	Literatur
Anti-Centromer-Antikörper (ACA)	Systemische Sklerose (Sklerodermie)	A	[7]
		B	[8]
		C1	[9, 10]
Scl-70-Ak	Systemische Sklerose (Sklerodermie)	A	[7]
		C1	[9], [10]
		A	[7]
Ro/SS-A-Ak La/SS-B-Ak	Sjögren-Syndrom SLE-Formen NLE/CHB	B	[11]
		C1	[12–14]
		C2	[15]
Sm-/U1-RNP-Ak dsDNA-Ak	SLE	B	[11]
		A	[7]
		B	[11]
RA33-Ak Rheumafaktor (hochtitrig)	RA	C2	[16]
		A	[7]
		B	[17]
CCP-Ak AKA/AFA-Ak	RA	C1	[18–22]
		C2	[7, 23–25]
		C1	[26–28]
Nebennierenrinden-Ak (21-Hydroxylase-Ak)	Idiopathischer Morbus Addison	C1	[29–35]
Ak gegen Inselzell-antigene (ICA, GAD-, IA2-, Insulin-, ZnT8-Ak)	Diabetes mellitus Typ 1	A	[36]
		C1	[37–40]
		A/C2	[41–48]
AMA-M2 ASCA	Primär biliäre Zirrhose Morbus Crohn	C2	[49–51]
		A	[52–55]
atypische ANCA Ak gegen steroid-produzierende Zellen	Colitis ulcerosa Ovarialinsuffizienz	B	[54]
		C1	[29, 32]

<sup>a</sup>A, signifikant erhöhte Frequenz in Risikogruppen; B, retrospektive Studien; C, prospektive Studien an Risikogruppen (C1) oder an der normalen Bevölkerung (C2).

AIE auf NNR-AAK mittels indirekter Immunfluoreszenz an Nebennieren-Kryostatschnitten wurden in 67 Fällen (0,8%) positive Befunde ermittelt. In 91% erkannten diese AAK die 21-Hydroxylase, das Hauptzielantigen der NNR-AAK. Am häufigsten waren diese AAK bei Patienten mit Ovarialinsuffizienz (8,9%), seltener bei idiopathischem Hypoparathyreoidismus (2,5%), autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen (1%), T1D (0,4%) und Vitiligo (0,3%) nachweisbar. Von den 67 NNR-AAK-positiven Patienten konnten bei 45 Patienten sowie bei weiteren drei Patienten, welche später NNR-AAK entwickelten, Verlaufsuntersuchungen vorgenommen werden. In 10 Fällen (21%) wurde die Manifestation eines Morbus Addison innerhalb von 4 bis 71 Monaten (im Mittel 2,7 Jahre) beobachtet. Weitere 14 Patienten (29%) wiesen (vorbestehende oder sich entwickelnde) subklinische Funktionsstörungen auf. Bei 50% der NNR-AAK-positiven Patienten waren jedoch im Verlauf weder typische Symptome noch Funktionsstörungen zu beobachten [31]. Ganz anders zeigte sich die Entwicklung bei Kindern mit organspezifischen AIE: von 10 NNR-AAK-positiven Kindern entwickelten alle entweder eine klinisch manifeste Erkrankung (9 Kinder) oder einen subklinischen Hypoadrenalinismus (ein Kind) im Zeitraum zwischen 3

Monaten und 12 Jahren (im Mittel 2,7 Jahre). Auch die Nachweisfrequenz von NNR-AAK war mit 1,7% (14 von 808 untersuchten Kindern) deutlich höher als bei Erwachsenen [31]. Sehr häufig (in 48%!) waren NNR-AAK bei Kindern mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus (IHP) nachweisbar. Sonst waren diese AAK lediglich bei Kindern mit T1D (in 0,9%), nicht aber bei Kindern mit anderen organspezifischen AIE (wie Schilddrüsenerkrankungen, Vitiligo, Alopezie) zu finden. Die positiv prädiktiven Werte bezüglich Morbus Addison sind sehr hoch: 80% bei Mädchen sowie 100% bei Jungen im Alter zwischen 5 bis 12 Jahren mit organspezifischen AIE, 88% bei Kindern mit IHP und 100% bei Kindern mit Typ-1-Diabetes [31]. In einer neueren Studie konnte die hohe prädiktive Bedeutung der 21-Hydroxylase-Antikörper v. a. im Kindesalter bestätigt werden [57]. Zusammenfassend ist festzustellen, dass Erwachsene bei Vorliegen von NNR-AAK ein geringes, Kinder jedoch eine hohes Risiko der Entwicklung eines Morbus Addison haben. Daher wird empfohlen, Kinder bei Vorliegen organspezifischer AIE (insbesondere IHP und Typ-1-Diabetes) jährlich auf NNR-/21-Hydroxylase-AAK zu testen. Bei AAK-positiven Kindern sollte dann aller 6 Monate auf Funktionsstörungen der Nebennierenrinde untersucht werden.

## Diabetes mellitus Typ 1

Die meisten Studien zur prädiktiven Bedeutung von AAK liegen für den Typ-1-Diabetes (T1D) vor. Die für die Diagnostik des T1D relevanten AAK sind die zytoplasmatischen Inselzell-Antikörper (ICA) sowie AAK gegen Glutamat-Dekarboxylase (GAD), Tyrosin-Phosphatase (IA-2), Insulin (IAA) und Zink-Transporter 8 (ZnT8) [58, 59]. Bereits 1981 wurde bei Geschwistern und Eltern von an T1D erkrankten Kindern gezeigt, dass ICA einige Jahre vor Diabetesmanifestation nachweisbar sind [42]. Es folgten zahlreiche prospektive Studien, vorwiegend an Risikogruppen (Verwandte 1. Grades von Patienten mit T1D, Patientinnen mit Gestationsdiabetes, Personen in Regionen mit stark erhöhter T1D-Prävalenz), aber auch Populationsstudien an Tausenden von Kindern ohne primär erkennbares Risiko. Einige der wichtigen Studien sollen hier genannt werden: (a) die deutsche BABYDIAB-Studie, die bisher längste prospektive Studie an Neugeborenen von Müttern oder Vätern mit T1D bezüglich Entwicklung von Inselzell-Autoimmunität und T1D [46, 47], (b) die finnische „Type 1 Diabetes Prediction and Prevention (DIPP) Study“ [38], (c) DAISY, die „American Diabetes Autoimmunity Study of the Young“ [41], und (d) die Karlsburg Typ-1-Diabetes Risiko-Studie [40]. Die Ergebnisse dieser Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Die T1D-spezifischen AAK (ICA, IAA, GAD- und IA2-Antikörper) sind signifikant häufiger in Risikogruppen im Vergleich zu Nicht-Risikogruppen zu finden.
2. Kinder, aber auch Erwachsene mit T1D-Antikörpern haben ein erhöhtes Risiko, einen T1D zu entwickeln. Das T1D-Risiko steigt mit dem Titer und der Anzahl der nachweisbaren Autoantikörper. Wenn 3 oder 4 der genannten T1D-spezifischen Autoantikörper in mittleren oder hohen Titern vorliegen, entwickeln mehr als 80% (in einigen Studien bis zu 100%) innerhalb von 10 Jahren einen T1D.
3. T1D-Antikörper können in einem sehr frühen Lebensalter (oft schon vor dem 2. Lebensjahr) auftreten, wobei IAA häufig die ersten nachweisbaren Autoantikörper sind (u.a. [47]). Die Produktion weiterer Autoantikörper sowie die Entwicklung eines T1D sind assoziiert mit der Affinität der IAA [40].
4. Sowohl AAk-Spezifität als auch Anzahl der Diabetes-Autoantikörper sind assoziiert mit dem Alter der Initiation der Autoimmunantwort. So haben nahezu alle Kinder, bei welchen innerhalb der ersten 2 Jahre Diabetes-Antikörper nachweisbar werden, IAA und entwickeln schnell und häufig weitere Autoantikörper [46].
5. Bei Kindern ist das Risiko der Entwicklung eines T1D invers mit dem Alter korreliert, bei welchem die Autoantikörper erstmals auftreten. Je früher also beim Kind multiple Autoantikörper nachweisbar sind, desto größer ist das Risiko der Diabetesentwicklung [46].
6. T1D-spezifische Autoantikörper können im Verlauf verschwinden (transiente Expression). Diese Personen sollten kein erhöhtes T1D-Risiko haben.
7. Die Autoantikörper-Expression ist abhängig vom HLA-Haplotyp.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass das Risiko für die Entwicklung eines T1D bei Kindern und Erwachsenen mit hoher Sensitivität und Spezifität durch die Bestimmung von Diabetes-spezifischen Autoantikörpern vorhergesagt werden kann. Da es jedoch bisher keine Möglichkeiten gibt, die Manifestation eines Diabetes zu verhindern, wird ein generelles AAK-Screening nicht empfohlen. Das Screening in Risikogruppen (Verwandte 1. Grades, Patienten mit Zöliakie oder autoimmunen endokrinen Erkrankungen) wird unterschiedlich diskutiert. Die Bestimmung von Diabetes-spezifischen Autoantikörpern ist jedoch eine notwendige Voraussetzung zur Durchführung von Präventionsstudien [48]. Sollten in der Zukunft wirkungsvolle Interventionsmöglichkeiten zur Verhinderung oder Verzögerung der Diabetesentwicklung zur Verfügung stehen, wäre ein generelles AAK-Screening indiziert. Die wachsenden Möglichkeiten der gezielten Beeinflussung des Immunsystems sowie bisherige Forschungsergebnisse geben Hoffnung, dass die Entwicklung des T1D eines Tages durch eine Risikodiagnostik mittels T1D-spezifischer Autoantikörper und nachfolgender effektiver Immuntherapie(n) verhindert werden kann [60].

## Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Antikörper gegen Mannan von *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) gelten als serologische Marker des Morbus Crohn. Sie sind in 20% bis 25% bei Verwandten 1. Grades, aber nur sehr selten (<1%) bei gesunden Kontrollpersonen zu finden [52, 53]. Man vermutet daher, dass ASCA subklinische Marker eines sich entwickelnden Morbus Crohn in Risikofamilien darstellen. Wir konnten ASCA vor der klinischen Diagnose in zwei Fällen bei Patienten mit Eisenmangel nachweisen [55]. Eine retrospektive Studie unter Einsatz von Seren der „Israeli Defence Force Medical Corps Serum Repository“ zeigte, dass ASCA in ca. einem Drittel der Patienten 20 bis 77 Monate (im Mittel 38 Monate) vor der Diagnose Morbus Crohn positiv sind [54]. Da die Antikörper meist bereits in der am weitesten zurück liegenden Serumprobe nachweisbar waren, sind die tatsächlichen Zeitspannen zwischen Erstauftreten der Antikörper und klinischer Manifestation sicher noch größer. In der gleichen Studie wurden pANCA in 25% der Fälle vor der Diagnose Colitis ulcerosa gefunden. ASCA und pANCA (bzw. atypische ANCA) können somit als Risikomarker für chronisch entzündliche Darmerkrankungen angesehen werden.

## Ovarialinsuffizienz

Der Verlust der Ovarialfunktion vor dem 40. Lebensjahr („premature ovarian failure, POF“) hat häufig eine autoimmune Ursache, welche durch AAK gegen steroidproduzierende Zellen angezeigt wird. Diese AAK gelten als Risikomarker der Entwicklung einer POF [29]. In einer prospektiven Studie an 808 Kindern mit nicht-adrenalen autoimmunen endokrinologischen Erkrankungen waren bei 6 Kindern mit idiopathischem Hypoparathyreoidismus

(4 Mädchen, 2 Jungen) AAK gegen steroidproduzierende Zellen nachweisbar. Im Verlauf entwickelten zwei der Mädchen eine POF im Alter von 16 und 31 Jahren [31].

### Primär biliäre Zirrhose (PBC)

Die PBC-Markerantikörper sind die antimitochondrialen Antikörper des Typs M2 (AMA-M2), welche gegen Bestandteile des  $\alpha$ -Ketosäure-Dehydrogenase-Komplexes der inneren Mitochondrienmembran gerichtet sind. Das Hauptzielantigen der AMA-M2 ist die E2-Untereinheit der Pyruvatdehydrogenase (PDH-E2). Diese Autoantikörper können der PBC-Manifestation um Jahre vorangehen. Prospektive Studien an klinisch und biochemisch asymptomatischen AMA-M2-positiven Personen haben gezeigt, dass die Mehrzahl dieser Patienten eine histologisch gesicherte PBC entwickelten [50, 51]. Personen mit persistierend positiven AMA-M2 haben daher ein hohes Risiko einer PBC-Entwicklung bzw. sind in einer sehr frühen Phase der PBC. Da eine Ursodesoxycholsäure-Therapie v. a. in den frühen Phasen der Erkrankung effektiv ist, sollte der Therapiebeginn so früh wie möglich erfolgen [61]. Ein AMA-M2-Screening in Risikogruppen (Verwandte 1. Grades) mit nachfolgender histologischer Untersuchung von Autoantikörper-positiven Personen ist daher zur Erfassung der PBC-Frühformen zu empfehlen.

### Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen

Die wichtigsten autoimmunen Erkrankungen der Schilddrüse sind die Hashimoto-Thyreoiditis und der Morbus Basedow. Markerantikörper dieser Erkrankungen sind Autoantikörper gegen Thyreoglobulin (Tg-Antikörper), Thyreoperoxidase (TPO-Antikörper) und TSH-Rezeptor (TSHR-Antikörper). Verschiedene Studien haben die Wertigkeit der Tg- und TPO-Antikörper in der Prädiktion der autoimmunen Hypothyreose aufgezeigt [62–64]. TPO- und TSHR-Antikörper bei Schwangeren weisen auf ein hohes Risiko hin, eine Post-partum-Thyreoiditis oder einen Morbus Basedow zu entwickeln (Exazerbation einer subklinischen Erkrankung nach der Schwangerschaft) [65, 66]. Die diaplazentale Übertragung von TSHR-Antikörpern kann zum neonatalen Morbus Basedow führen, welcher jedoch nach Clearance der mütterlichen Antikörper reversibel ist [67]. Allerdings kann die transiente Hyperthyreose zu Herzinsuffizienz und Tod des Neugeborenen führen.

### Rheumatoide Arthritis (RA)

Sowohl Rheumafaktoren (RF) als auch die spezifischeren RA-Markerantikörper gegen cyklisch-citrullinierte Peptide (CCP) sind häufig vor klinischer Manifestation einer RA nachweisbar. Dies wurde in Studien an Risikogruppen [24, 25, 68] gezeigt. Retrospektive und auch prospektive Studien in der normalen Bevölkerung Finnlands, Islands und der Niederlande konnten dies eindrucksvoll bestätigen [18–20, 27].

Sehr hoch ist das Risiko einer RA-Entwicklung, wenn sowohl RF als auch CCP-Antikörper hochtitrig nachweisbar sind [20].

### Sklerodermie

Es ist schon lange bekannt, dass die Sklerodermie-Markerantikörper gegen centromere Antigene (ACA: Anti-Centromer-Antikörper) und gegen die DNA-Topoisomerase I (Scl-70-Antikörper) in bis zu 15 Jahren vor Erkrankungsmanifestation nachweisbar sein können [8, 69]. Prospektive Studien an Patienten mit Raynaud-Symptomatik (bei der Mehrzahl der Sklerodermiepatienten ist dies die erste Manifestation!) zeigten, dass die Patienten mit ACA oder Scl-70-Antikörpern ein sehr hohes Risiko der Entwicklung einer Sklerodermie haben [9, 10]. Dies konnten wir in einer Studie an Quarzstaub-exponierten ehemaligen Uranerzbergarbeitern, einer Risikogruppe für die Entwicklung dieser Erkrankung, bestätigen [7].

### Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Die erste publizierte Beobachtung, dass Autoantikörper vor Manifestation einer Erkrankung nachweisbar sind, stammt aus dem Jahre 1955: eine falsch positive Syphilis-Reaktion (bedingt durch das Vorhandensein der damals noch nicht bekannten Phospholipid-Antikörper) wurde lange vor dem Auftreten von SLE-Symptomen beobachtet [70]. In einer retrospektiven Studie konnten Arbuckle et al. zeigen, dass in 115 von 130 SLE-Patienten (88%) mindestens einer der SLE-assoziierten Autoantikörper (ANA, dsDNA-, Ro-, La-, Sm-, U1-RNP-, Phospholipid-Antikörper) in bis zu 9 Jahren (im Mittel 3 Jahre) vor klinischer Manifestation nachweisbar ist [11]. Bereits 1985 wurde in einer prospektiven Studie nachgewiesen, dass Personen mit hoch-avid dsDNA-Antikörpern ein sehr hohes Risiko haben, einen SLE zu entwickeln [16]. Spätere Studien zeigten auch ein erhöhtes Risiko für SLE oder Sjögren-Syndrom bei Personen mit Ro- und La-Antikörpern [12, 14, 71]. Schwangere mit diesen Autoantikörpern haben ein erhöhtes Risiko, Kinder mit einem neonatalen Lupus erythematoses (NLE) zu gebären [8]. Ca. 5% der Neugeborenen von Ro-Antikörper-positiven Müttern (bei SLE-Patientinnen 6–13%) entwickeln einen NLE. Das koinzidente Auftreten von Ro- und La-Antikörpern sowie hohe Serumspiegel dieser Autoantikörper sind mit dem kongenitalen Herzblock (CHB) assoziiert. Prospektive Studien an Ro-Antikörper-positiven Müttern haben gezeigt, dass sich in 1–2% der Feten ein kompletter CHB entwickelt [72, 73]. Aus folgenden Gründen wird das Screening von Schwangeren auf Ro-Antikörper empfohlen: (a) Der durch Ro-Antikörper verursachbare CHB ist irreversibel; es besteht eine hohe Mortalität! (b) Eine Früh-erfassung wird erheblich erschwert, da Ro-Antikörper häufig auch ohne manifeste mütterliche Erkrankung vorkommen. (c) Die Reduktion der maternalen Autoantikörper mittels regelmäßiger Plasmapheresen während der Schwangerschaft

in Kombination mit Dexamethason kann die Entstehung eines kongenitalen Herzblockes verhindern [74].

### Schlussfolgerungen für die Praxis

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

gegeben sein, auch wenn noch nicht alle Diagnose- oder Klassifikationskriterien erfüllt sind. Mit einer solchen Strategie können die Prognose der Erkrankungsentwicklung und die Lebensqualität der Betroffenen wesentlich verbessert werden, wie am Beispiel der Therapie der frühen rheumatoiden Arthritis eindrucksvoll gezeigt wurde [75, 76]. Lebensbedrohliche Manifestationen wie Addison-Krise und Thyreotoxikose können verhindert werden. Mit einer konsequenten Frühtherapie sind auch Heilungschancen nicht ganz ausgeschlossen. Bei einer Kortikosteroid-behandelten Patientin mit M. Basedow, aktiver Ophthalmopathie und subklinischem M. Addison verschwanden die Nebennierenrindenantikörper bei gleichzeitiger Normalisierung der adrenokortikalen Funktionen [77]. Es wurde in diesem Fall eine Langzeitremission (Heilung?) einer subklinischen AAK-positiven Erkrankung im Rahmen der Therapie der Primärerkrankung beobachtet. Die Chancen für eine lang dauernde Remission oder gar Heilung dürften mit dem Einsatz neuer Therapeutika in Zukunft noch steigen! Es ist daher zu empfehlen, Personen mit erhöhtem Risiko der Entwicklung einer Autoimmunerkrankung auf entsprechende AAK zu untersuchen, wenn positive Effekte durch eine frühere Therapie zu erwarten sind (s. Tabelle 3). Dies sollte v. a. bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit bestimmten Autoimmunerkrankungen, bei Schwangeren mit Risikofaktoren sowie bei Personen mit mehr als einem Risikofaktor geschehen. Zu empfehlen sind AAK-Testungen auch bei Patienten mit bestimmten autoimmunen Erkrankungen, bei welchen das Risiko der Entwicklung weiterer AIE besteht. Bei Patienten mit einer monoglandulären autoimmunen

**Tabelle 3** Risikogruppen für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen mit ausgewählten Beispielen.

Risikogruppe und ausgewählte Beispiele	Empfohlenes Autoantikörper- Screening
Verwandte 1. Grades von Patienten mit Autoimmunerkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zöliakie</li> <li>• Typ-1-Diabetes</li> <li>• Primär biliäre Zirrhose</li> <li>• SLE und andere Kollagenosen</li> </ul>	EmA/GTG-Antikörper (Insulin-, GAD- und IA2-Antikörper) Antimitochondriale Antikörper (AMA) Antinukleäre Antikörper (ANA)
Patienten mit primären Immundefekten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selektiver IgA-Defekt: erhöhtes Risiko für SLE, RA und Zöliakie</li> <li>• CVID (common variable immunodeficiency): erhöhtes Risiko v.a. für Zytopenien und chronisch entzündliche Darmkrankungen</li> <li>• Komplementdefekte (C1q, C2, C3, C4): SLE ist häufigste autoimmune Manifestation</li> </ul>	ANA, CCP-, GTG-Antikörper ASCA
Personen mit exogenen Triggerfaktoren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Starke Quarzstaubexposition</li> <li>• Infekte</li> <li>• UV-Licht</li> </ul>	ANA
Personen mit endogenen Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmte HLA-Allele</li> <li>• Suszeptibilitätsgene</li> <li>• Niedriger Vitamin D-Status</li> <li>• AIRE („autoimmune regulator“)-Genmutationen</li> </ul>	Nebennierenrindenantikörper
Patienten mit bestimmten AIE <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ-1-Diabetes</li> <li>• Idiopathischer M. Addison</li> <li>• Idiopathischer Hypoparathyreoidismus</li> <li>• Autoimmune POF</li> </ul>	GTG-, TPO-Antikörper Schilddrüsenantikörper Nebennierenrindenantikörper Nebennierenrindenantikörper

SLE, Systemischer Lupus erythematoses; RA, rheumatoide Arthritis, GAD, Glutamat-Dekarboxylase.

Endokrinopathie sollte immer daran gedacht werden, dass sich auch andere (zumeist endokrine) Manifestationen entwickeln können. So ist z.B. der Typ-1-Diabetes assoziiert mit Zöliakie und Autoimmun-Thyreoiditis. Auch wird empfohlen, dass bei allen Symptomen (z. B. Raynaud) und paraklinischen Befunden (z. B. persistierende CRP-Erhöhung unklarer Genese), welche auf eine beginnende Autoimmunkrankung hinweisen können, recht frühzeitig bzw. bei Ausschluss anderer Ursachen auf das Vorliegen entsprechender AAK getestet wird.

## Perspektiven

Obwohl weitere Studien zur prädiktiven Bedeutung von AAK und zur Effizienz einer frühen Therapie von AIE notwendig sind, kann bereits jetzt als gesichert gelten, dass viele erkrankungsspezifische AAK frühe Marker einer Erkrankungsentwicklung sind und somit für die Indikation einer immunsuppressiven bzw. immunmodulierenden Therapie herangezogen werden sollten. Laufende und künftige Forschungen zur Immunpathogenese von AIE sowie zur prädiktiven Bedeutung von AAK (und anderen Biomarkern) lassen erwarten, dass Wege zur AAK-basierten Frühdiagnostik und Frühtherapie aufgezeigt werden und damit AIE effektiver behandelt oder gar geheilt werden können. Bei Kenntnis der immunpathogenetischen Zusammenhänge sollte es auch möglich sein, die Entwicklung von AIE in der Initial- oder präsymptomatischen Phase zu verhindern [56].

## Literatur

- Shoenfeld Y, Isenberg D, editors. *The mosaic of autoimmunity (the factors associated with autoimmune diseases)*. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier 1990.
- Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 2005;435:584–9.
- Pascual V, Chaussabel D, Banchereau J. A genomic approach to human autoimmune diseases. *Annu Rev Immunol* 2010;28:535–71.
- Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, Marrack P. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2010;9:494–8.
- Pollard MK, Per Hultman P, Kono DH. Toxicology of autoimmune diseases. *Chem Res Toxicol* 2010;23:455–66.
- Christen U, Hintermann E, Holdener M, von Herrath MG. Viral triggers for autoimmunity: Is the 'glass of molecular mimicry' half full or half empty? *J Autoimmun* 2010;34:38–44.
- Conrad K, Mehlhorn J. Diagnostic and prognostic relevance of autoantibodies in uranium miners. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;123:77–91.
- Tramposch HD, Smith CD, Senécal JL, Rothfield NF. A long-term longitudinal study of anticentromere antibodies. *Arthritis Rheum* 1984;27:121–4.
- Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988;47:634–41.
- Weiner ES, Hildebrandt S, Senécal JL, Daniels L, Noell S, Joyal F, et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies and anti-topoisomerase I antibodies in Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1991;34:68–77.
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield H, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526–33.
- Julkunen H, Eronen M. Long-term outcome of mothers of children with isolated heart block in Finland. *Arthritis Rheum* 2001;44:647–52.
- McCune AB, Weston WL, Lee LA. Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1987;106:518–23.
- Waltuck J, Buyon JP. Autoantibody-associated congenital heart block: outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994;120:544–51.
- O'Brien S, Chen E, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine* 1995;74:109–30.
- Swaak T, Smeenk R. Detection of anti-dsDNA as a diagnostic tool: a prospective study in 441 non-systemic lupus erythematosus patients with anti-dsDNA antibody. *Ann Rheum Dis* 1985;44:245–51.
- Aho K, Steiner G, Kurki P, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Palosuo T, et al. Anti-RA 33 as a marker antibody of rheumatoid arthritis in a Finish population. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:645–7.
- Aho K, Heliövaara M, Maatela J, Tuomi T, Palosuo T. Rheumatoid factors antedating clinical arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1282–4.
- Kurki P, Aho K, Palosuo T, Heliövaara M. Immunopathology of rheumatoid arthritis. Antikeratin antibodies precede the clinical disease. *Arthritis Rheum* 1992;35:914–7.
- Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004;50:380–6.
- Aho K, Palosuo T, Raunio V, Puska P, Aromaa A, Salonen JT. When does rheumatoid arthritis start? *Arthritis Rheum* 1985;28:485–9.
- Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2741–9.
- Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Yagoro A, Mitsuda N, Kanzaki T, et al. Prediction of postpartum onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:460–3.
- Silman AJ, Hennessy E, Ollier B. Incidence of rheumatoid arthritis in a genetically predisposed population. *Br J Rheumatol* 1992;31:365–8.
- Walker DJ, Pound JD, Griffith ID, Powell RJ. Rheumatoid factor tests in the diagnosis and prediction of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:684–90.
- Ball J, Lawrence JS. The relationship of rheumatoid serum factor to rheumatoid arthritis: a 5-year follow-up of a population sample. *Ann Rheum Dis* 1963;22:311–8.
- Halldorsdottir HD, Jonsson T, Thorsteinsson J, Valdimarsson H. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* 2000;59:149–51.

28. Jonsson T, Thorsteinsson J, Kolbeinsson A, Jónasdóttir E, Sigfusson N, Valdimarsson H. Population study of the importance of rheumatoid factor isotypes in adults. *Ann Rheum Dis* 1992;51:863–8.
29. Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J. Adrenal and steroid cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type 1 and risk of adrenocortical and ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:494–500.
30. Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, Artifoni A, Pedini B, Gavasso S, et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol* 1993;93:35–43.
31. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J, Chen S, Gregg NA, et al. I. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:932–8.
32. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, Furmaniak J, Chen S, Zanchetta R, et al. II. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: markers of high progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:939–42.
33. Betterle C, Zanette F, Zanchetta R, Pedini B, Trevisan A, Mantero F, et al. Complement-fixing adrenal autoantibodies as a marker for predicting onset of idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1983;321:1238–41.
34. De Bellis A, Bizzarro A, Rossi R, Paglionico VA, Criscuolo T, Lombardi G, et al. Remission of subclinical adrenocortical failure in subjects with adrenal autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1002–7.
35. Scherbaum WA, Berg PA. Development of adrenocortical failure in non-addisonian patients with antibodies to adrenal cortex. A clinical follow-up study. *Clin Endocrinol* 1982;16: 345–52.
36. Colman PG, McNair P, King J, Cuadwell J, Jankulovski C, Tait BD, et al. Screening for preclinical type 1 diabetes in a discrete population with an apparent increased disease incidence. *Ped Diab* 2000;1:193–8.
37. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AK, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EA. Prediction of IDDM in the general population strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 1997;46:1701–10.
38. Kupila A, Muona P, Simell T, Arvilommi P, Savolainen H, Hamalainen AM, et al. Feasibility of genetic and immunological prediction of type 1 diabetes in a population-based birth cohort. *Diabetologica* 2001;44:290–7.
39. MacLaren NK, Lan MS, Schatz D, Malone J, Notkins AL, Krischer J. Multiple autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in a general population. *Diabetologia* 2003;46:873–4.
40. Schlosser M, Koczwara K, Kenk H, Strebler M, Rjasanowski I, Wassmuth R, et al. In insulin-autoantibody-positive children from the general population, antibody affinity identifies those at high and low risk. *Diabetol* 2005;48:1830–2.
41. Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, et al. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3896–902.
42. Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, McNally JM, Dean BM, Bottazzo GF, et al. Evidence for a long pre-diabetic period in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Lancet* 1981;318:1363–5.
43. Kulmala P, Savola K, Petersen JS, Vähäsalo P, Karjalainen J, Löppönen T, et al., and the Childhood Diabetes in Finland Study Group. Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes. A population-based study. *J Clin Invest* 1998;101:327–36.
44. Bingley PJ, for the ICARUS group. Interaction of age, islet cell antibodies, insulin antibodies, and first phase insulin response in predicting risk of progression to IDDM in ICA+ relatives. *Diabetes* 1996;45:1720–8.
45. Gardner SC, Gale EA, Williams AJ, Gillespie KM, Lawrence KE, Bottazzo GF, et al. Progression to diabetes in relatives with islet cell autoantibodies. Is it inevitable? *Diab Care* 1999;22: 2049–54.
46. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler AG. Brief Communication. Early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 2004;140:882–6.
47. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for the development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB study. *Diabetes* 1999;48:460–8.
48. Schmid S, Ziegler AG. Prädiktion und Prävention des Typ-1-Diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:593–6.
49. Kisand KE, Metskula K, Kisand KV, Kivik T, Gershwin ME, Uibo R. The follow-up of asymptomatic persons with antibodies to pyruvate dehydrogenase in adult population samples. *J Gastroenterol* 2001;36:248–54.
50. Metcalf JV, Mitchison HC. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399–402.
51. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004;53:865–70.
52. Seibold F, Stich O, Hufnagl R, Kamil S, Scheurlen M. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel disease: a family study. *Scand J Gastroenterol* 2001;36: 196–201.
53. Sendid B, Quinton JF, Charrier G, Goulet O, Cortot A, Grandbastien B. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1306–10.
54. Israeli E, Grotto I, Gilburd B, Balicer RD, Goldin E, Wiik A, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2005;54:1232–6.
55. Conrad K, Schmechta H, Klafki A, Lobeck G, Uhlig H, Suhail G, et al. Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1–7.
56. Conrad K, Henker J. Das facettenreiche Bild der Zöliakie – Bedeutung von Gliadin- und Endomysium-/Gewebstransglutaminase-Antikörper. In: K. Conrad, U. Sack (Hrsg). Immunodiagnostische Aspekte der Pädiatrie. Pabst Science Publishers, Lengerich 2004:19–38.
57. CocoG, Pra CD, Presotto F, Albergoni MP, Canova C, Pedini B, et al. Estimated risk for developing autoimmune Addison's disease in patients with adrenal cortex autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1637–45.
58. Bonifacio E, Bingley PJ. Islet autoantibodies and their use in predicting insulin-dependent diabetes. *Acta Diabetol* 1997;34:185–93.
59. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes and a predictive marker in pre-diabetes. *Ann NY Acad Sci* 2008;1150:256–9.
60. Bach JF. Immunotherapy of insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Opin Immunol* 2001;13:601–5.

61. Nishio A, Keeffe EB, Ishibashi H, Gershwin EM. Diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Med Sci Monit* 2000;6:181–93.
62. Barker JM, Hoffenberg E, Yu J, Nelson JC, Yu L, Gottlieb PA, et al. Autoantibody “subspecificity” in type 1 diabetes. *Diab Care* 2005;28:850–5.
63. Umpierrez GE, Stentz F, Latif KA, Bush A, Murphy MB, Kitabchi AE, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1181–5.
64. Vanderpump MP, Tunsbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55–68.
65. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Autoimmune thyroid disease and pregnancy. *J Endocrin Invest* 1996;19:59–70.
66. Harris B, Othman S, Davies JA, Wepner GJ, Richards CJ, Newcombe RG, et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *Br Med J* 1992;305:152–6.
67. Radetti G, Zavallone A, Gentili L, Beck-Peccoz P, Bona G. Fetal and neonatal thyroid disorders. *Minerva Pediatr* 2002;54:383–400.
68. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. The incidence of rheumatoid arthritis is predicted by rheumatoid factor titer in a longitudinal population study. *Arthritis Rheum* 1988;31:1239–44.
69. Fritzler MJ, Kinsella TD, Garbutt E. The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am J Med* 1980;69:520–6.
70. Moore JE, Lutz WB. The natural history of systemic lupus erythematosus: an approach to its study through chronic biologic false positive reactors. *J Chronic Dis* 1955;1:297–316.
71. Press J, Uziel Y, Laxer RM, Luy L, Hamilton RM. Long-term outcome of mothers of children with complete congenital heart block. *Am J Med* 1996;100:328–32.
72. Brucato A, Frassi M, Franceschini F, Cimaz R, Faden D, Pisoni MP, et al. Risk of congenital heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1832–5.
73. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, Huong DL, Denjoy I, Vauthier D, et al. Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies. *Arthritis Rheum* 2004;50:3187–94.
74. Feist E, Dörner T, Wagenmann R, Chaoui R, Burmester G, Hiepe F. Erfolgreiches therapeutisches Management einer Risikoschwangerschaft bei primärem Sjögren-Syndrom mit Plasmapherese und Dexamethason. *Z Rheumatol* 1996;55:127–32.
75. O’Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591–602.
76. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:906–14.
77. De Bellis A, Falconi A, Laurenti S, Perrino S, Coronella C, Forini F, et al. Time course of 21-hydroxylase antibodies and long-term remission of subclinical autoimmune adrenalitis after corticosteroid therapy: case report. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:675–8. MAR, melanoma associated retinopathy;