



Inselzellen-Autoantikörper (ICA)

Indikationen

- ▶ Abschätzung des Diabetesrisikos bei Verwandten 1. Grades von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, der möglichen Insulinpflicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (LADA), Nachweis eines Autoimmunprozesses gegen β -Zellen. Verdacht auf Diabetes mellitus Typ 1 bei Fehlen von Antikörpern gegen GAD, IA-2 und Insulin. Ein negativer ICA-Test erlaubt keine differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen einem Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, da bei 10 - 25 % der Patienten mit neu manifestiertem Diabetes Typ 1 ICA nicht nachweisbar sind.

Siehe auch

- ▶ [Klassifikation des Diabetes mellitus](#)
- ▶ [Autoantikörper bei Erkrankungen der Leber](#)
- ▶ [Autoantikörper bei autoimmunen polyendokrinen Syndromen](#)

Immunpathologie

Der IIFT zum Nachweis von Antikörpern gegen Inselzellen (Botazzo et al. 1974) war der erste verlässliche Routinetest mit dem eine Autoimmunisierung gegen β -Zellen nachgewiesen und das Risiko eines Diabetes mellitus bei genetisch disponierten Personen abgeschätzt werden konnte. Die Möglichkeiten und Grenzen des Untersuchungsverfahrens wurden in zahlreichen nationalen und internationalen Studien dokumentiert.

Die Qualität der Testergebnisse hängt wesentlich von der Güte der verwendeten Antigene (Pankreasgewebe) ab. Am besten eignet sich humanes Pankreas von Spendern der Blutgruppe 0, das spätestens 4 Stunden nach der Unterbrechung der Blutzufuhr für die Herstellung von Kryostatschnitten präpariert und bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ tiefgefroren sein muss. Ungeachtet dessen ist nicht jedes humane Organ für die Untersuchungen geeignet (Umbau bei chronischer Pankreatitis, Anzahl der Inseln pro Blickfeld, Hintergrundfluoreszenz, etc.). Seine Eignung muss mit standardisierten antikörperpositiven Seren überprüft werden. Die Routineuntersuchungen sollten an konsekutiven Serienschnitten erfolgen, was die Auffindung der Inseln erleichtert. Pankreaten von Affen sind zwar prinzipiell ebenfalls für den Test geeignet, aber in der Regel weniger sensitiv. Von Nachteil ist die durch den Mikroskopierenden einfließende subjektive Komponente der Resultate.

Anhand ihres Fluoreszenzmusters lassen sich zumindest zwei Kategorien von ICA an humanen Pankreasinseln unterscheiden: die so genannten nicht-restringierten ICA, die mit allen endokrinen Zellen der Inseln (α -, β -, δ - und PP-Zellen) reagieren und die restringierten oder β -Zell-spezifischen ICA. Die restringierten nur mit β -Zellen reagierenden Antikörper sollten mit einem geringeren Risiko, die nicht-restringierten dagegen mit einem erhöhten Risiko für einen Diabetes mellitus assoziiert sein. Die β -Zellen-spezifischen ICA richten sich, wie Absorptionsstudien mit rekombinanten Antigenen zeigten, vorwiegend gegen die Glutamatdecarboxylase (GAD) und das der Protein-Thyrosinphosphatase ähnliche Antigen IA-2 ([Inselzellantigen 2](#)). Ein weiteres inselzellspezifisches Antigen ist das N-Acetylneuraminsäure-Galaktose-Galaktosamin-Galaktosamin-Glucose-Ceramid, ein Monosialogangliosid, das chromatografisch zwischen GM1 und GM2 wandert. Häufiger finden sich die nicht-restringierten Antikörper, die mit allen endokrinen Zellen der Pankreasinseln reagieren. Diabetes mellitus-assoziierte Antikörper können sowohl β -Zellen-spezifische, Inselzellen-spezifische, neuroendokrine und mehr oder weniger ubiquitäre Antigene erkennen.

Die ICA gehören dem Immunglobulinisotyp IgG an, insbesondere dem komplementfixierenden Subtyp IgG₁. Es wurde vermutet, dass die komplementfixierenden ICA eine Kategorie von Autoantikörpern darstellen, die in besonderer Weise für die Entwicklung eines Diabetes prädestinieren. Da aber für die Komplementaktivierung eine bestimmte Konzentration komplementaktivierender Antikörper notwendig ist (Quervernetzung, siehe [Komplementsystem](#)), ist das höhere Diabetesrisiko dieser Patienten eher mit der höheren Antikörperkonzentration als



Inselzellen-Autoantikörper (ICA)

mit deren komplementaktivierenden Eigenschaften assoziiert. Bei hohen Antikörpertitern besteht auch ein höheres Risiko, an einem Diabetes zu erkranken. Bei hohen ICA-Konzentrationen finden sich in der Regel auch häufiger andere diabetesassoziierte Antikörper (anti-GAD, anti-IA-2, IAA).

Da mit dem ICA-Assay Antikörper gegen verschiedene diabetesassoziierte Antigene nachgewiesen werden, ist seine Sensitivität höher als die der anderen antigenspezifischen Antikörpernachweise. Ein positiver ICA-Test gilt als ein Hinweis auf eine Entzündung der Pankreas-Inseln. Die Ursache der Autoimmunantwort gegen die Pankreasinseln ist nicht bekannt. Von Bedeutung für deren Pathogenese sind genetische Faktoren zusammen mit anderen Noxen. Den ICA selbst konnte bisher noch keine pathogene Rolle bei der Entstehung der Insulinitis zugeschrieben werden. Neugeborene mit transplazentar erworbenem mütterlichem ICA entwickeln keinen Diabetes. Ein klinisch manifester Diabetes tritt erst ab einer Zerstörung von über 80 % der β -Zellen auf.

Bei Untersuchungen mit isolierten Inselzellen konnten Antikörper nachgewiesen werden, die mit unbekanntem Antigenen der Plasmamembranen reagierten (ICSA, islet cell surface antibodies). Sie können eine komplementvermittelte Zytotoxizität und eine antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) auslösen oder die glucosestimulierte Insulinsekretion inhibieren. Wegen der schlecht standardisierbaren Antigenpräparation und der Notwendigkeit vitaler Zellen im Testansatz hat sich der Nachweis solcher Antikörper als diagnostische Routinemethode verständlicherweise nicht durchsetzen können.

Vorkommen

ICA lassen sich bereits viele Jahre vor der klinischen Manifestation des Diabetes mellitus nachweisen. Von allen diabetesassoziierten Antikörpern besitzen sie den höchsten prädiktiven Wert für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 1 bei noch symptomlosen Personen. Bei hochtitrigen Antikörpern beträgt das Risiko 40 - 50 %, innerhalb der nächsten 5 Jahre an einem Diabetes zu erkranken. Nach 10 Jahren hatten fast alle Individuen mit ICA > 20 JDF-U einen Diabetes entwickelt (Barts-Windsor-Studie). Bei klinisch noch Gesunden bedeutet ein ICA-Titer von < 20 JDF-U ein mäßiges, ein Titer von > 40 JDF-U ein erhöhtes Diabetes-Risiko. Ein erhöhtes Diabetes-Risiko findet sich bei einer langen Antikörperpersistenz (Monate, Jahre), hoher Antikörperkonzentration und jungem Lebensalter. ICA in Konzentrationen von < 40 JDF-U sind nicht selten nur transient nachweisbar.

Bei neu manifestiertem Diabetes mellitus Typ I finden sich ICA in 75 - 90 % (häufiger bei Kindern und Jugendlichen (80 - 90 %) als im Erwachsenenalter (70 %)), bei Blutsverwandten von Patienten mit Diabetes Typ 1 in 2 - 6 %, bei Personen ohne familiäre Belastung in 0,5 - 1,5 % der Fälle. Die Prävalenz der Antikörper bei nicht genetisch belasteten Schulkindern ist von der Prävalenz des Diabetes in der Bevölkerungsgruppe abhängig. In Populationen mit einer hohen Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 1 sind bei gesunden Schulkindern ICA häufiger anzutreffen als in Populationen mit niedriger Diabetesprävalenz. Die Antikörper verschwinden im Verlauf des Krankheitsprozesses, nach 10-jähriger Krankheitsdauer lassen sie sich nur noch bei 20 % der Patienten nachweisen. Eine der Ursachen hierfür liegt möglicherweise in der Zerstörung und dem Verlust der antigenen Inseln. Bei Kindern, die vor dem zweiten Lebensjahr einen Autoimmundiabetes entwickeln, lassen sich ICA zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes oft nicht nachweisen.

Nicht alle ICA-positiven Personen entwickeln einen klinisch manifesten Diabetes. Individuen, die in mehreren zeitlich aufeinanderfolgenden Untersuchungen nur einmal ein positives Testergebnis aufweisen, bei denen langfristig die Antikörper nur in niedrigeren Konzentrationen auftreten, die keine weiteren diabetesassoziierten Antikörper bilden, ältere Personen oder solche mit protektiven HLA-Genotypen besitzen ein wesentlich geringeres Diabetes-Risiko. Es wurden



Inselzellen-Autoantikörper (ICA)

aber auch Fälle beschrieben, die noch nach einer Serokonversion von ICA-positiv nach ICA-negativ einen Diabetes entwickelten.

Abhängig vom Lebensalter werden bei 5 - 20 % der Patienten mit den Symptomen eines Diabetes mellitus Typ 2 Antikörper gegen diabetesassoziierte Antigene nachgewiesen. ICA, vielfach in niederen Titern, sind am häufigsten vertreten. Sie gelten als serologische Marker eines latent insulinpflichtigen Diabetes im Erwachsenenalter (LADA, latent autoimmune diabetes of adults). Da die Anwesenheit diabetesassoziiertes Antikörper mit einem künftigen Verlust der β -Zellfunktion assoziiert ist, findet sich bei diesen oft normalgewichtigen Patienten eine verminderte Insulinsekretion (intravenöser Glukose-Toleranztest). Zur Abschätzung einer möglichen künftigen Insulinabhängigkeit kann auch die HLA-DR-Typisierung (DR3, DR4) dienen. Bei der Mehrzahl der antikörperpositiven Patienten (bei bis zu 80 % innerhalb von sechs Jahren) wird eine Insulinbehandlung notwendig. Bei ICA-negativen Risiko-Patienten sollte eine jährliche Kontrolluntersuchungen auf ICA durchgeführt werden.