

E. Genth

Rheumaklinik und Rheumaforschungsinstitut, Aachen

Pathogenetische Bedeutung von Autoantikörpern

Zum Thema

Unter diagnostischen Gesichtspunkten liegt der Verdacht auf eine Autoimmunkrankheit unter anderem dann nah, wenn familiär gehäuft andere Autoimmunkrankheiten bestehen, das Zielorgan lymphozytär infiltriert ist und/oder eine immunsuppressive Therapie die Symptomatik wesentlich zu bessern vermag. Sollte dann ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und Organschädigungsmarkern einerseits und Autoantikörpertitern im Krankheitsverlauf andererseits vorliegen sowie der Nachweis von Autoantikörpern in Immunkomplexablagerungen des Zielorgans erbracht werden, dürfte eine Autoimmunpathogenese wahrscheinlich sein.

In dieser Übersicht wird über die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, über die Übertragungsmechanismen, die pathogenetische Bedeutung verschiedener Autoantikörpereigenschaften und die Zugänglichkeit des Zielantigens referiert. Die Kenntnis dieser Mechanismen ist die Voraussetzung auch zum Verständnis der folgenden Arbeiten dieses Hefts.

Schlüsselwörter

Autoantikörper · Autoimmunkrankheiten · Pathogenität

Aufgabe des Immunsystems ist es, die Integrität des Organismus zu erhalten, indem es eingedrungene Schadstoffe und Mikroorganismen eliminiert. Neben einer Vielzahl unspezifischer Mechanismen verfügt die Immunabwehr über hochspezifische Erkennungs- und Eliminationsmechanismen, welche die Immunabwehr besonders wirksam machen. Grundlage dieses hochspezifischen Abwehrsystems von T- und B-Lymphozyten ist die Elimination oder Inaktivierung von autoreaktiven T- und B-Zellen während der Entwicklung und Reifung des Immunsystems, um schädliche Autoimmunreaktionen zu vermeiden. Neben der Elimination von autoreaktiven Lymphozyten verfügt das Immunsystem über unterschiedliche Mechanismen der Induktion und Aufrechterhaltung der zentralen und peripheren Immuntoleranz für T- und B-Lymphozyten [46].

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß der Organismus gesunder Individuen physiologischerweise über eine große Anzahl autoreaktiver T- und B-Zellen gegen verschiedene Autoantigene verfügt. Dennoch kommt es nur selten zur Bildung von spezifischen Autoantikörpern in höheren Konzentrationen bzw. zu autoreaktiven T-Zellen in größerer Anzahl und zu dadurch bedingten Autoimmunkrankheiten.

Autoantikörper werden zum einen von CD5-positiven B-Lymphozyten als sogenannte natürliche Autoantikörper gebildet [26]. Natürliche Antikörper gehören überwiegend zur Immunglobulinklasse IgM, sind niedrig-affin und polyspezifisch [34]; sie sind vermutlich bei der Etablierung des Idiotyp-Netzwerks, bei der Antigenpräsentation und bei der Toleranzinduktion von Bedeutung. In seltenen Fällen kann die mono-

klonale Bildung derartiger Antikörper in hohen Konzentrationen zu pathogenen Autoimmunreaktionen führen, wie z.B. bei der chronischen Kälteagglutinationskrankheit, wo es zur komplementabhängigen Hämolyse kommt, oder bei der essentiellen Kryoglobulinämie Typ II [31], wo die Bildung von monoklonalen IgM-Rheumafaktoren in hohen Konzentrationen zur Immunkomplexbildung und zur immunkomplexabhängigen Blutgefäßentzündungen und -schäden führt.

Die Mehrzahl der bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten nachweisbaren Autoantikörper wird von CD5-negativen B-Zellen mit Unterstützung von T-Zellen gebildet. Die Autoantikörperbildung weist ein antigengetriebenes Muster auf mit somatischer Mutation, Affinitätsreifung und Klassenswitch von IgM- auf IgG-, IgA- oder IgE-Antikörper. Die überwiegende Menge an Autoantikörpern gehört zur Immunglobulinklasse IgG, aber auch Antikörper der Klasse IgM, IgA und IgE können gebildet werden. Die Bildung verschiedener dieser Autoantikörper ist eng mit bestimmten MHC-Klasse-II-Merkmalen assoziiert, was als Hinweis auf ihre genetisch restringierte und T-Zell-abhängige Entstehung zu verstehen ist.

Organspezifische und nichtorganspezifische Autoimmunkrankheiten

Autoimmunkrankheiten sind lokale oder systemische Krankheiten, bei denen krankheitsspezifische Autoimmun-

Prof. Dr. E. Genth
Rheumaklinik und Rheumaforschungsinstitut,
Burtscheider Markt 24, D-52066 Aachen

phänomene (Autoantikörper, autoreaktive Lymphozyten) in Verbindung mit charakteristischen klinischen, histopathologischen oder funktionellen Veränderungen nachgewiesen werden können. Autoimmunreaktionen durch Autoantikörper oder autoreaktive zytotoxische T-Zellen sind von entscheidender Bedeutung für die Pathogenese.

Die Lokalisation des Zielantigens für Autoantikörper oder autoreaktive T-Zellen bestimmt den Ort von pathogenen Autoimmunreaktionen. Nach diesem Prinzip erfolgt die Einteilung der Autoimmunkrankheiten in organspezifische und nichtorganspezifische Autoimmunkrankheiten [27] (Tabelle 1).

Zahlreiche Autoimmunkrankheiten wie z.B. die Hashimoto-Thyreoiditis betreffen nur ein Organ, in dem auch die Zielantigene von Autoantikörpern und autoreaktiven Lymphozyten lokalisiert sind. Einige Autoimmunkrankheiten wie die chronische nichteitrige Cholangitis (primär biliäre Zirrhose; PBC) oder das primäre Sjögren-Syndrom befallen vorwiegend ein Organsystem (die Leber bzw. die exokrinen Drüsen); sie weisen jedoch häufig extrahepatische bzw. extraglanduläre Manifestationen auf. Das Zielantigen, im Falle der PBC der Pyruvatdehydrogenase-Komplex, im Falle des primären Sjögren-Syndroms der Ro-/La-Antigenkomplex, kommt ubiquitär in kernhaltigen Zellen vor (pseudoorganspezifische Autoimmunkrankheiten). Es ist jedoch möglicherweise nur in den betrof-

fenen Organen dem Immunsystem und beteiligten Effektormechanismen zugänglich. Andererseits können Autoimmunkrankheiten, obwohl das Zielantigen in bestimmten Zellen lokalisiert ist, wie z.B. in neutrophilen Granulozyten und Endothelien bei der Wegenerschen Granulomatose, auch dann einen Systemcharakter aufweisen, wenn diese Zellen über den ganzen Organismus verteilt sind (pseudo-nichtorganspezifische Autoimmunkrankheiten).

Pathogenität von Autoantikörpern und autoreaktiven Lymphozyten

Zahlreiche Beobachtungen belegen, daß Autoantikörper, die mit bestimmten Krankheiten assoziiert sind, auch bei gesunden Individuen vorkommen können. Bei vielen dieser Antikörper-positiven Individuen konnten jedoch in Abhängigkeit vom Autoantikörper subklinische Veränderungen im Blut oder in Organen nachgewiesen werden oder die mit den jeweiligen Autoantikörpern assoziierte Krankheit entwickelte sich im weiteren Verlauf. Als Beispiel ist das primäre Sjögren-Syndrom bei SS-A-Antikörper-positiven Individuen zu nennen; die Sicca-Symptomatik entwickelt sich erst mehrere Jahre nach dem Auftreten der Autoantikörper, wenn die chronische Sialoadenitis zur klinisch manifesten glandulären Insuffizienz geführt hat [42]. Ein weiteres Beispiel ist die chronische nichteitrige Cholangitis

bei M2-Antikörper-positiven Menschen, die nach mehrjährigem subklinischem Verlauf zur Leberzirrhose führen kann. Dennoch wurden je nach Antikörperspezifität unterschiedlich häufig auch asymptomatische Autoantikörper-positive Individuen beobachtet, bei denen die Antikörper-assoziierte Krankheit klinisch niemals manifest wurde.

Für die pathogenetische Bedeutung von Autoantikörpern und autoreaktiven Lymphozyten gibt es direkte und indirekte Evidenzen sowie eine Reihe weiterer Indizien. In Erweiterung der Postulate von Witebsky et al. [51] sind für den Beweis der pathogenetischen Rolle von Autoantikörpern oder autoreaktiven Lymphozyten zu fordern [39]:

- der Nachweis der direkten Übertragbarkeit der Krankheit durch pathogene Antikörper und/oder pathogene T-Lymphozyten
- die Reproduzierbarkeit der Autoimmunkrankheit im tierexperimentellen Modell
- unterstützende Indizien aufgrund von In-vitro-Untersuchungen oder klinischen Beobachtungen

Eine Übersicht über verschiedene Evidenzen der Autoimmunpathogenese bei verschiedenen Krankheiten findet sich in Tabelle 2. Bei den meisten Autoimmunkrankheiten ist die Pathogenität der Autoantikörper noch nicht ausreichend untersucht, dies gilt vor allem für die verschiedenen Autoantikörper bei idiopathischen Myositiden und systemischen Sklerosen. Bei einigen Krankheiten [39] wie der Hashimoto-Thyreoiditis oder dem primären Sjögren-Syndrom sind neben den Autoantikörpern auch CD8-positive zytotoxische T-Zellen an der Pathogenese beteiligt.

Übertragbarkeit der Autoimmunkrankheit durch pathogene Antikörper oder T-Zellen

In einem heroischen Selbstversuch hat Harrington [16] sich selbst Plasma eines Patienten mit idiopathischer Thrombozytopenie infundiert und dabei eine schwere Thrombozytopenie mit Blutungen ausgelöst.

Bei einigen Autoimmunkrankheiten konnte gezeigt werden, daß die Krankheit während der Schwanger-

Tabelle 1
Einteilung der Autoimmunkrankheiten (mod. nach Mackay et al. [27])

Autoimmunkrankheit	Krankheit organspezifisch	Zielantigen organ-/zellspezifisch	Beispiele
Organspezifisch	ja	ja	autoimmunhämolytische Anämie, Hashimoto-Thyreoiditis, Pemphigus vulgaris, idiopathischer M. Addison u.a.
Pseudo-organspezifisch	ja	nein	primär biliäre Zirrhose, primäres Sjögren-Syndrom, subakuter kutaner LE u.a.
Nichtorganspezifisch	nein	nein	systemischer Lupus erythematodes, systemische Sklerosen, idiopathische Myositiden u.a.
Pseudo-nichtorganspezifisch	nein	ja	Wegenersche Granulomatose, mikroskopische Polyangiitiden u.a.

Tabelle 2

Synopsis der Evidenzen für eine Autoimmunpathogenese von verschiedenen Krankheiten (mod. nach Rose & Bona [39])

Autoimmunkrankheit	Transfer von Autoantikörpern			Induktion der Krankheit im Tier durch Autoantigen	intra-läsional		Transfer der Krankheit im Versuchstier durch Lymphozyten	genetische Modelle	Autoantikörper oder autoreaktive T-Lymphozyten
	experimentell	diaplazentar	Versuchstier		AK	T-LC			
Organspezifisch									
Myasthenia gravis		+	+	+	+	+			+
Hyperthyreose		+			+	+			+
Hashimoto-Thyreoiditis				+	+	+	+	+	+
Insulinabhängiger Diabetes mellitus							+	+	+
Idiopathischer Morbus Addison									+
Chronische Gastritis/ perniziöse Anämie									+
Azoospermie				+			+		+
Uveoretinitis				+			+		+
Pemphigus vulgaris		+	+		+				+
Pemphigus foliaceus		-	+		+				+
Epidermolyse bullosa aquisita		+	+		+				+
Bullöses Pemphigoid		+	+		+				+
Erythema multiforme		+	+		+				+
Multiple Sklerose				(+)		+			+
Kardiomyopathie				+			+		+
Autoimmune Hepatitis									+
Autoimmunhämolytische Anämie					+			+	+
Idiopathische Thrombozytopenie	+				+		+	+	+
Primär biliäre Zirrhose					+				+
Primäres Sjögren-Syndrom		+ ^a						+	+
Nichtorganspezifisch									
Systemischer Lupus erythematodes		+ ^a			+		+	+	+
Phospholipidantikörper-Syndrom			+					+	+
Systemische Sklerosen							+	+	+
Poly-/Dermatomyositis						+			+
Rheumatoide Arthritis					+	+	+	+	+
Wegenersche Granulomatose									+
Mikroskopische Polyangiitis									+
Goodpasture-Syndrom				+	+		+		+
Chronische Kälteurtikaria					+				+
Hemmkörperhämophilie									+

^a Übertragung von SS-A-Antikörpern führt zu kongenitalem Herzblock und photosensitiven Exanthenen; AK=Autoantikörper; T-LC=T-Lymphozyten

schaft durch diaplazentaren Transfer von IgG-Antikörpern auf den Fötus übertragen werden kann. Die Tatsache, daß nur ein Teil der Föten oder Neugeborenen, auch innerhalb der Geschwisterreihe, erkrankt [5], weist darauf hin, daß weitere Faktoren für die Krankheitsausprägung von Bedeutung sind. Gelegentlich können mütterliche Autoantikörper zu Krankheiten des Föten führen, obwohl die Mutter (noch) nicht erkrankt ist. Ca. die Hälfte der Mütter, deren Kinder einen kongenitalen Herzblock oder ein kongenitales Lupus-Syn-

drom haben, ist zum Zeitpunkt der Entbindung nicht krank [5]. Ähnliches konnte für die Hyperthyreose und die Antikörper gegen den TSH-Rezeptor gezeigt werden [18]. Erkrankungen von Föten oder Neugeborenen durch diaplazentare Übertragung von Autoantikörpern sind passager und verschwinden mit der Elimination der pathogenen mütterlichen Antikörper innerhalb weniger Wochen; sie können jedoch, wie z.B. beim kongenitalen Herzblock, durch Übertragung von SS-A-Antikörpern der Mutter zu bleibenden Schäden

in Erregungsleitungssystem des Herzens führen [6].

Verschiedentlich konnte auch gezeigt werden, daß durch Injektion von autoantikörperhaltigen Patientenserum oder IgG-Präparationen in Versuchstiere der menschlichen Krankheit vergleichbare Veränderungen hervorgerufen werden konnten. So konnten bei neugeborenen Mäusen durch Injektion von Serum von Pemphigus-vulgaris-Patienten [2] bzw. Antikörpern gegen Desmoglein-3 [57] Hautblasen hervorgerufen werden, ebenso durch Transfer

von Desmoglein-1-Antikörpern von Patienten mit Pemphigus foliaceus [8], BP180-Antikörpern von Patienten mit bullösem Pemphigoid [58], Kollagen-VII-Antikörpern von Patienten mit Epidermolysis bullosa acquisita [4] und Desmoplakin-I- und -II-Antikörpern von Patienten mit Erythema multiforme [9]. Mit Ausnahme des Pemphigus foliaceus ist von diesen blasenbildenden Hautkrankheiten auch eine diaplazentare Übertragung bekannt. Die beim Pemphigus foliaceus gebildeten IgG4-Antikörper gegen Desmoglein-1 werden nicht diaplazentar übertragen [38].

Störungen der neuromuskulären Übertragung konnten bei Versuchstieren durch Injektion von Antikörpern gegen den nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor [13] von Patienten mit Myasthenia gravis oder Antikörpern gegen Antigene der spannungsabhängigen Kalzium-Kanäle von Patienten mit Lambert-Eaton-Syndrom [54] hervorgerufen werden. Placenta-Thrombosen und -Nekrosen mit Resorptionen der Feten wurden bei Balb/c-Mäusen beschrieben, denen ein monoklonaler Maus-Cardiolipinantikörper oder polyklonale menschliche Cardiolipin-IgG-Antikörper injiziert worden waren [35].

Eine Reihe von Autoimmunkrankheiten wird eher durch autoreaktive T-Zellen als durch Autoantikörper verursacht. Untersuchungen mit Zelltransfer sind dadurch eingeschränkt, daß Spender und Empfänger HLA-identisch sein sollten, um unspezifische Reaktionen des Immunsystems auszuschließen. In Untersuchungen an Mäusen mit schwerer Immundefizienz (severe combined immune deficiency; SCID) kann dieses Problem umgangen werden. Es konnte gezeigt werden, daß die Transplantation von Schilddrüsengewebe von Patienten mit Hashimoto-Thyreoiditis zu einer Thyreoiditis der Versuchstiere führt [49].

Tierexperimentelle Modelle für Autoimmunkrankheiten

Für die verschiedenen organspezifischen und nichtorganspezifischen Autoimmunkrankheiten des Menschen gibt es zahlreiche tierexperimentelle Modelle an genetisch homogenen Tierstämmen, bei denen es spontan oder in Verbindung mit verschiedenen Virusinfektionen zu Autoantikörperbildung und zu der menschlichen Krankheit ähnlichen

Störungen kommt. Die Rolle pathogener T-Lymphozyten ließ sich bei diesen tierexperimentellen Modellen vielfach aufzeigen. Die Übertragung der Krankheit gelang bei der experimentellen allergischen Enzephalitis durch CD4-positive T-Zellen, die spezifisch gegen basisches Myelin-Protein gerichtet sind [56], bei der Kollagen-induzierten Arthritis durch Übertragung von Kollagen-II-spezifischen T-Lymphozyten [47], bei der Uveitis durch Transfer von S-Antigen-spezifischen T-Lymphozyten [20] und bei der experimentellen Autoimmunorchitis durch T-Lymphozyten [28].

In-vitro-Untersuchungen

Bei verschiedenen Autoantikörpern konnte ihre pathophysiologische Wirkung auch in vitro gezeigt werden. So verursachen beispielsweise verschiedene antierythrozytäre Antikörper eine komplementabhängige Hämolyse [11], Autoantikörper gegen Faktor-VIII oder andere Gerinnungsfaktoren hemmen in vitro die Gerinnung [23], neutrophile Granulozyten werden durch Antineutrophilen-Antikörper (ANCA) unter bestimmten In-vitro-Bedingungen aktiviert und degranuliert [41], Antikörper gegen das 180kD-Antigen von Patienten mit bullösem Pemphigoid stören die Bildung von Hemidesmosomen in vitro [25] und UV-Licht behandelte kultivierte Keratinozyten von Patienten mit neonatalem Lupus-Syndrom werden durch SS-A- und SS-B-Antikörper in Gegenwart von Komplement geschädigt [55].

Weitere Indizien für eine Autoimmunpathogenese

Eine Reihe weiterer Hinweise spricht für eine Autoimmunpathogenese verschiedener Krankheiten (Tabelle 3). Organspezifische Autoimmunkrankheiten wie die Hashimotothyreoiditis, der idiopathische Morbus Addison und die chronisch-atrophische Gastritis ohne und mit perniziöser Anämie kommen in Familien gehäuft vor. Charakteristisch für organspezifische Autoimmunkrankheiten ist eine lymphozytäre Infiltration des Zielorgans vorwiegend mit CD4-positiven Lymphozyten, bei der Polymyositis vorwiegend CD8-positive zytotoxische T-Lymphozyten, welche die Skelettmuskelzellen schädigen [12]. Eine Reihe von Autoantikörpern zeigt deutliche

Zusammenhänge zwischen Antikörpertiter und Krankheitsaktivität, z.B. dsDNS-Antikörper beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) insbesondere mit diffuser proliferativer Glomerulonephritis [43], Antiproteinase-3-Antikörper bei der Wegenerschen Granulomatose [14] und Jo-1-Antikörper beim Antisynthetase-Syndrom [32]. In Eluaten von Immunkomplexen aus Nieren mit Glomerulonephritis bei SLE konnten dsDNS- Antikörper hoher Avitität sowie SS-A-Antikörper nachgewiesen werden. Beim SLE kommt es zu Beginn eines Krankheitsschubs mit Glomerulonephritis häufig zu einem Anstieg der dsDNS-Antikörpertiter mit Abfall der Serumkonzentration von C3, C4 und C1q sowie einem Anstieg der Komplementfragmente C3d und C4d als Indikator für eine Komplementaktivierung [43]. Bei Patienten mit aktiver Dermatomyositis finden sich an den Endothelzellen und Skelettmuskelzellen Ablagerungen von Faktoren der terminalen Komplementsequenz (Membran-Attack-Komplex); möglicherweise wird die terminale Komplementsequenz durch die lokale Bindung von Myositis-assoziierten Autoantikörpern aktiviert. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit der Annahme pathogener Aktivität von Autoantikörpern.

Pathogenetische Bedeutung verschiedener Autoantikörpereigenschaften

Die Pathogenität von Autoantikörpern ist von einer Vielzahl von Faktoren ab-

Tabelle 3
Indirekte Hinweise für eine Autoimmunpathogenese

- Familiäre Häufung anderer Autoimmunkrankheiten
- Lymphozytäre Infiltration des Zielorgans
- Assoziation der Krankheit mit MHC-Klasse-II-Merkmal
- Wirksamkeit immunsuppressiver Therapie
- Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität/Organschädigungsmarkern und Autoantikörpertitern im Krankheitsverlauf
- Nachweis von Autoantikörpern in Immunkomplexablagerungen im Zielorgan
- Nachweis von Komplementaktivierung in Verbindung mit dem Anstieg von Autoantikörpertitern

Tabelle 4
Bindung von Autoantikörpern an Antigene unterschiedlicher Lokalisation

Wirkungsweise von Autoantikörpern	Beispiele
<ul style="list-style-type: none"> • Bindung an Autoantigene auf Zelloberflächen <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Membranständige Glykoproteine ⇒ Rezeptoren (Aktivierung/Hemmung) ⇒ oberflächengebundene Autoantigene ⇒ oberflächenexprimierte nukleäre oder cytoplasmatische Antigene ⇒ Oberflächenexpression im Rahmen von Apoptosevorgängen 	GPIIb/IIIa and GPIb/IX auf Thrombozyten TSH-Rezeptor, Acetylcholin-Rezeptor DNS, IgE SS-A, SS-B SS-A, Pyruvatdehydrogenasekomplex Phospholipid-β2-GP-1-Komplexe
<ul style="list-style-type: none"> • Penetration von Autoantikörpern in lebende Zellen (Veränderung der Zellfunktion?) 	U1-RNP-Antikörper, DNS-Antikörper
<ul style="list-style-type: none"> • Bindung an extrazelluläre Strukturen 	Kollagen-IV-Antikörper
<ul style="list-style-type: none"> • Bildung von Immunkomplexen mit löslichen Antigenen 	Rheumafaktor-IgG, Nukleosomen und anti-DNS/Histon
<ul style="list-style-type: none"> • Bindung an Komponenten von Mediatorsystemen <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Komplementsystem (Aktivierung) ⇒ Gerinnungssystem (Hemmung von Inhibitoren, Hemmung von Faktoren) 	anti-C3bBb (C3-Nephritis-Faktor), anti-C1q anti-β2-GP-1, anti-Faktor-VIII

hängig, die bei den verschiedenen Autoimmunerkrankheiten noch unvollständig untersucht und verstanden sind. Die Autoantikörperbildung ist polyklonal gegen verschiedene Epitope meist komplexer Strukturen (z.B. Enzymkomplexe, Polynukleotid-Proteinkomplexe u.a.) gerichtet; sie variiert hinsichtlich Epitopspezifität, Titer, Immunglobulinisotypen und Avidität der gebildeten Antikörper. Pathogene Autoantikörper stellen eine Subpopulation von Antikörpern gegen bestimmte Zielstrukturen dar, die unter bestimmten Bedingungen an das Zielantigen (Tabelle 4) binden können. Sie wirken entweder pathogen durch direkte Interaktion mit der biologischen Funktion des Antigenmoleküls z.B. als Hormonrezeptor (Blockierung oder Stimulation) oder als Enzym oder sie entfalten ihre pathogene Wirkung indirekt durch Aktivierung besonderer Effektormechanismen (Tabelle 5). Bekannte Beispiele für die direkte Wirkung von Autoantikörpern sind die stimulierenden TSH-Rezeptorantikörper bei der Hyperthyreose und die Hemmung der Faktor-VIII-Aktivität bei der Hemmkörperhämophilie.

Die Pathogenität von Autoantikörpern ist abhängig von ihrer Konzentration, Avidität und Immunglobulinklasse bzw. -subklasse. Dies konnte vor allem beim systemischen Lupus ery-

thematoses (SLE) für die Antikörper gegen Nukleosomen bzw. gegen Doppelstrang-DNS gezeigt werden. Unmittelbar vor und während der aktiven Krankheitsphase des SLE [45], insbesondere mit einer diffusen proliferativen Glomerulonephritis, finden sich regelmäßig hohe Titer von dsDNS-Antikörpern der IgG-Klasse mit hoher Avidität [43], während dsDNS-Antikörper vom IgM-Typ negativ mit einer SLE-Nephritis assoziiert sind [52]. Nukleosomen-haltige Immunkomplexe binden sich an Heparansulfat der glomerulären Basalmembran von SLE-Patienten mit diffuser proliferativer Glomerulonephritis [48]. Patienten mit hohen Titern von SS-A-Antikörpern haben häufiger ein Sjögren-Syndrom, Individuen mit hohen U1-RNP-Antikörpertitern häufiger Sklerodermie-assoziierte Symptome und Kranke mit hohen Titern von Phospholipidantikörpern öfter thromboembolische Manifestationen als Patienten mit niedrigen Antikörpertitern.

Beim endemischen Pemphigus foliaceus sind IgG4-Antikörper pathogen [38], ebenso beim Pemphigus vulgaris [3]; Patienten in Remission und asymptomatische Verwandte haben nur IgG1-Antikörper. Dagegen werden bei der LKM-Antikörper-positiven chronisch-aktiven Hepatitis [33] ausschließlich und bei der autoimmunhämolyti-

schen Anämie überwiegend [44] komplementbindende IgG1-Antikörper gebildet. Phospholipidantikörper der IgG2-Subklasse [40] sind mit der Entstehung arterieller und venöser Thrombosen assoziiert.

Zugänglichkeit des Zielantigens

Eine wichtige Voraussetzung für die pathogene Wirkung von Autoantikörpern ist die Zugänglichkeit des Zielantigens. Autoantigene kommen löslich oder strukturgebunden intra- oder extrazellulär vor und sind in unterschiedlicher Weise den zirkulierenden Autoantikörpern oder autoreaktiven T-Zellen zugänglich (Tabelle 4). Autoantikörper können gegen membrangebundene Antigene oder gegen physiologischerweise oberflächenexprimierte Antigene (z.B. Rezeptormoleküle) gerichtet sein. Darüber hinaus können primär intrazellulär gelegene zytoplasmatische oder nukleäre Antigene unter bestimmten Bedingungen (z.B. UV-Bestrahlung von Keratinozyten, Anwesenheit von TNF-α, Virusinfektionen) an die Zelloberfläche transportiert werden und mit den Autoantikörpern reagieren. Tabelle 4 führt einige Beispiele auf, bei denen die Oberflächenexpression primär intrazellulärer Antigene nachgewiesen wurde, so insbesondere das Ro- und La-Antigen beim primären Sjögren-Syndrom [10], beim SLE mit Photosensitivität [22] und beim kongenitalen Herzblock [19], oder das Enzym Proteinase 3 auf Granulozyten [7] und Endothelien [30] bei der Wegenerschen Granulomatose. Bei der aktiven Wegener-Granulomatose ist die Oberflächenexpression von Pro-

Tabelle 5
Antikörper-vermittelte Effektormechanismen bei Autoimmunerkrankheiten

- Aktivierung der Komplementsequenz (klassische oder alternative Aktivierung)
- Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC) durch natürliche Killerzellen
- Fc-Rezeptor-vermittelte Phagozytose durch Makrophagen und Granulozyten
- Fc-Rezeptor-vermittelte Clearance
 - ⇒ Vermehrte Elimination antikörperbeladener Zellen (z.B. Erythrozyten, Thrombozyten)

teinase-3 auf Granulozyten deutlich erhöht [7].

Die Bedeutung von Apoptose-abhängiger Oberflächenexpression von Autoantigenen für die pathogenetische Wirkung von Autoantikörpern ist noch wenig untersucht. Sie ist wahrscheinlich wichtig für die pathogene Funktion von Phospholipidantikörpern [36].

Einige wenige Beobachtungen liegen darüber vor, daß Autoantikörper in lebende Zellen eindringen können, um sich an intrazellulär gelegene Autoantigene zu binden [1]. Dies wurde beschrieben für Antikörper gegen U1-RNP, dsDNA und Ribosomen [37]. Die Aufnahme der Antikörper erfolgt wahrscheinlich über Rezeptor-gebundene Antigene, die mit dem Antikörper internalisiert werden. Möglicherweise fungieren die Autoantikörper intrazellulär als Inhibitoren der Proteinsynthese [37].

Autoantikörper bilden strukturgebundene oder lösliche Immunkomplexe. Letztere können sich in Abhängigkeit von ihren physikochemischen Eigenschaften an Strukturen andernorts, wie z.B. an der Basalmembran von Blutgefäßen oder Glomerula ablagern, dort Effektormechanismen aktivieren und entsprechende Schäden im Rahmen einer Arthritis, Vaskulitis oder Glomerulonephritis hervorrufen. Derartige pathogenetische Mechanismen sind bei der rheumatoiden Arthritis, beim SLE und bei der Typ-II-Kryoglobulinämie von Bedeutung.

Schließlich können Autoantikörper durch Bindung an Komponenten von Mediatorsystemen deren Funktion verändern und pathologische Prozesse auslösen. Antikörper gegen den C3bBb-Konvertase-Komplex (C3-Nephritis-Faktor) rufen eine starke und anhaltende Aktivierung des Komplementsystems hervor mit der Folge einer membranproliferativen Glomerulonephritis [50], Antikörper gegen C1q sind wahrscheinlich ein Kofaktor der Pathogenese der Lupus-Nephritis [15]. Autoantikörper gegen verschiedene Gerinnungsfaktoren (Faktor-VIII, Faktor-V u.a.) können zu einer schweren Gerinnungshemmung mit Blutungsneigung führen (Hemmkörperhämophilie). Die Interaktion von Autoantikörpern mit β_2 -Glykoprotein-1 kann umgekehrt durch Störung der inhibitorischen Wirkung von β_2 -GP-1 eine Gerinnungsneigung mit Thrombosen hervorrufen.

Die Rolle Antikörper-abhängiger Effektormechanismen

Autoantikörper werden neben ihrer direkten Wirkung vor allem durch Aktivierung bestimmter Effektormechanismen pathogen (Tabelle 5). Die Bindung von Autoantikörpern an zellmembran-gebundene Autoantigene kann in Verbindung mit der klassischen oder alternativen Aktivierung des Komplementsystems zu einer Zellschädigung (Lyse; Zelltod) oder, wie z.B. im Falle von Erythrozyten und Thrombozyten, zu einer Verminderung im Blut durch vermehrte Elimination mittels Fc-Rezeptor-abhängige oder andere Clearancemechanismen führen [24]. Je nach Immunglobulin-klasse und -subklasse der gebildeten Autoantikörper können verschiedene Mechanismen verwendet werden [21]. So aktivieren IgG1- und IgG3- sowie IgM-Antikörper die klassische Komplementsequenz, während die IgG4-Antikörper Komplement nur auf dem alternativen Weg aktivieren. Verschiedene Fc-Rezeptoren auf Zellen erkennen und binden in unterschiedlicher Weise Antikörper verschiedener Isotypen. Mechanismen wie die Immunkomplexclearance werden hierdurch beeinflusst. Der hochaffine Fc γ 1a-Rezeptor wird nur von phagozytierenden Zellen wie Monozyten, Makrophagen und γ -Interferon-aktivierten Granulozyten exprimiert. Fc γ -II-Rezeptoren sind meist niedrigaffin und befinden sich auf den meisten Leukozyten und Thrombozyten. Der Fc γ -IIIa-Rezeptor auf natürlichen Killerzellen und Monozyten ist polymorph mit unterschiedlich avider Bindung von IgG1 und IgG3; hierdurch resultiert ein unterschiedlicher Grad der Aktivierung von natürlichen Killerzellen [53]. IgG2-Antikörper werden wirksam nur vom H131-Allel des Fc γ -IIa-Rezeptors gebunden [17], nicht jedoch vom R131-Allel. Dieses Fc γ -IIa-Rezeptorallel ist assoziiert mit Lupusnephritis und einer verminderten Immunkomplexclearance IgG2-haltiger Immunkomplexe. Es ist bei SLE-Patienten mit einem früheren Zeitpunkt des Krankheitsbeginns assoziiert und insbesondere mit dem Auftreten von Organmanifestationen wie Arthritis, Nephritis und hämolytischer Anämie [29].

Schlußbemerkungen

Die Pathogenität von Autoantikörpern ist in vielen Situationen nachgewiesen,

wenngleich der Kenntnisstand noch lückenhaft ist. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß die Pathogenität der Autoantikörper bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten von bestimmten Voraussetzungen der Autoantikörper selbst, aber auch von der Zugänglichkeit des Autoantigens und der Art und Funktion antikörper-abhängiger Effektormechanismen bestimmt wird. Das Verständnis der Voraussetzungen und der Bedingungen für die Pathogenität von Autoantikörpern läßt erwarten, daß auf dieser Grundlage geeignete Therapieprinzipien entwickelt werden können.

Zusammenfassung

Autoantikörper können bei organspezifischen und nichtorganspezifischen Autoimmunkrankheiten pathogen sein. Hierfür spricht, daß die Autoimmunkrankheit im Einzelfall durch autoantikörperhaltiges Plasma direkt von Mensch zu Mensch transferiert werden kann. Des Weiteren kann die Autoimmunkrankheit diaplazentar während der Schwangerschaft von der Mutter auf den Fötus und auch durch Infusion antikörperhaltiger Seren vom Menschen auf das Versuchstier übertragen werden. In verschiedenen tierexperimentellen Modellen konnten wesentliche pathogenetische Mechanismen und Manifestationen mehrerer Autoimmunkrankheiten reproduziert werden. In vitro-Untersuchungen an isolierten oder kultivierten Zellen konnten wesentliche Aspekte der pathogenetischen Wirkung von Autoantikörpern klären.

Die Pathogenität von Autoantikörpern ist in der Regel abhängig vom Antikörpertiter und wird von einer Antikörpersubpopulation vermittelt, die durch definierte Epitopspezifität, hohe Avidität und charakteristischen Isotyp gekennzeichnet ist. Autoantikörper binden an lösliche oder strukturgebundene Zielantigene auf Zelloberflächen oder an extrazellulären Strukturen. Sie entfalten ihre pathogenetische Wirkung entweder direkt, indem sie die physiologische Funktion des Autoantigens verändern oder indirekt, indem sie in Abhängigkeit vom Isotyp der Autoantikörper verschiedene Effektormechanismen (Komplementsystem, Fc-Rezeptor-abhängige Mechanismen u.a.) aktivieren und dadurch zu Zell- und Organschädigung führen.

Für zahlreiche Autoantikörper, wie zum Beispiel bei den Sklerodermie- oder Myositis-assoziierten Antikörpern, liegen noch keine eindeutigen Belege ihrer Pathogenität vor; eine Vielzahl klinischer Indizien deutet jedoch darauf hin, daß sie an der Pathogenese der entsprechenden Autoimmunerkrankheiten beteiligt sind.

Fazit für die Praxis

Autoimmunerkrankheiten werden in organspezifische (z.B. autoimmunhämolytische Anämien, Hashimoto-Thyreoiditis), pseudo-organspezifische (z.B. primär biliäre Zirrhose, primäres Sjögren-Syndrom), nichtorganspezifische (z.B. systemischer Lupus erythematoses) sowie pseudo-nichtorganspezifische Formen eingeteilt. Pseudo-organspezifisch bedeutet, daß zwar ein bestimmtes Organsystem betroffen ist, das Zielantigen aber auch in anderen Organen vorkommt. Pseudo-nichtorganspezifisch ist eine Autoimmunerkrankung, wenn zwar das Zielantigen zellspezifisch ist, aber die Zielzellen (z.B. neutrophile Granulozyten oder Endothelien) ubiquitär im Körper verkommen.

Autoantikörper können sich an Autoantigene auf Zelloberflächen, an extrazelluläre Strukturen und Komponenten von Mediatorsystemen binden, in lebende Zellen penetrieren und Immunkomplexe mit löslichen Antigenen bilden.

Autoantikörper-vermittelte Effektormechanismen führen zur Aktivierung der Komplementsequenz, zu zellulärer Zytotoxizität und zu Fc-Rezeptor-vermittelter Phagozytose und Clearance.

Literatur

- Alarcon-Segovia D (1998) **Proceedings of the Second International Conference on the penetration of autoantibodies into living cells.** J Autoimmun 11:509–510
- Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA (1982) **Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease.** N Engl J Med 306:1189–1196
- Bhol K, Mohimen A, Ahmed AR (1994) **Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris.** Dermatol 189 [Suppl 1]:85–89
- Borradori L, Caldwell JB, Briggaman RA, Burr CE, Gammon WR, James WD, Yancey KB (1995) **Passive transfer of autoantibodies from a patient with mutilating epidermolysis bullosa acquisita induces specific alterations in the skin of neonatal mice.** Arch Dermatol 131:590–595
- Brucato A, Franceschini F, Buyon JP (1997) **Neonatal lupus: long term outcomes of mothers and children and recurrence rate.** Clin Exp Rheumatol 15:467–473
- Buyon JP (1989) **Neonatal lupus and congenital complete heart block: manifestations of passively acquired autoimmunity.** Clin Exp Rheumatol:199–203
- Csernok E, Ernst M, Schmitt W, Bainton DF, Gross WL (1994) **Activated neutrophils express proteinase 3 on their plasma membrane in vitro and in vivo.** Clin Exp Immunol 95:244–250
- Espana A, Diaz LA, Mascaro JM Jr, Giudice GJ, Fairley JA, Till GO, Liu Z (1997) **Mechanisms of acantholysis in pemphigus foliaceus.** Clin Immunol Immunopathol 85:83–89
- Foedinger D, Elbe-Burger A, Sterniczky B, Lackner M, Horvat R, Wolff K, Rappersberger K (1998) **Erythema multiforme associated human autoantibodies against desmoplakin I and II: biochemical characterization and passive transfer studies into newborn mice.** J Invest Dermatol 111:503–510
- Fox RI, Tornwall J, Maruyama T, Stern M (1998) **Evolving concepts of diagnosis, pathogenesis, and therapy of Sjogren's syndrome.** Curr Opin Rheumatol 10:446–456
- Garratty G (1984) **The significance of complement in immunohematology.** Crit Rev Clin Lab Sci 20:25–56
- Goebels N, Michaelis D, Engelhardt M, Huber S, Bender A, Pongratz D, Johnson MA, Wekerle H, Tschopp J, Jenne D et al. (1996) **Differential expression of perforin in muscle-infiltrating T cells in polymyositis and dermatomyositis.** J Clin Invest 97:2905–2910
- Gomez CM, Richman DP (1987) **Chronic experimental autoimmune myasthenia gravis induced by monoclonal antibody to acetylcholine receptor: biochemical and electrophysiologic criteria.** J Immunol 139:73–76
- Gross WL (1997) **Systemic necrotizing vasculitis.** Baillieres Clin Rheumatol 11:259–284
- Gunnarsson I, Ronnelid J, Huang YH, Rogberg S, Nilsson B, Lundberg I, Klareskog L (1997) **Association between ongoing anti-C1q antibody production in peripheral blood and proliferative nephritis in patients with active systemic lupus erythematosus.** Br J Rheumatol 36:32–37
- Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV (1990) **Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura.** J Lab Clin Med 115:636–645
- Haseley LA, Wisnieski JJ, Denburg MR, Michael-Grossman AR, Ginzler EM, Gourley MF, Hoffman JH, Kimberly RP, Salmon JE (1997) **Antibodies to C1q in systemic lupus erythematosus: characteristics and relation to Fc gamma RIIA alleles.** Kidney Int 52:1375–1380
- Hoffman WH, Sahasrananan P, Ferandos SS, Burek CL, Rose NR (1982) **Transient thyrotoxicosis in an infant delivered to a long-acting thyroid stimulator (LATS)- and LATS protector-negative, thyroid-stimulating antibody-positive woman with Hashimoto's thyroiditis.** J Clin Endocrinol Metab 54:354–356
- Horsfall AC, Venables PJ, Taylor PV, Maini RN (1991) **Ro and La antigens and maternal anti-La idiomorph on the surface of myocardial fibres in congenital heart block.** J Autoimmun 4:165–176
- Hu LH, Redmond MT, Sanui H (1989) **Cell Immunol 122:251–261**
- Jefferis R, Pound J, Lund J, Goodall M (1994) **Effector mechanisms activated by human IgG subclass antibodies: clinical and molecular aspects. Review article.** Ann Biol Clin (Paris) 52:57–65
- Jones SK (1992) **The effects of hormonal and other stimuli on cell-surface Ro/SSA antigen expression by human keratinocytes in vitro: their possible role in the induction of cutaneous lupus lesions.** Br J Dermatol 126:554–560
- Kessler CM (1991) **An introduction to factor VIII inhibitors: the detection and quantitation.** Am J Med 91:15–55
- Kimberly RP, Salmon JE, Edberg JC (1995) **Receptors for immunoglobulin G.** Arthritis Rheum 38:306–314
- Kitajima Y, Hirako Y, Owaribe K, Yaoita H (1994) **A possible cell-biologic mechanism involved in blister formation of bullous pemphigoid: anti-180-kD BPA antibody is an initiator.** Dermatology 189 [Suppl 1]:46–49
- Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Mouthon L, Ayoub A, Malanchere E, Coutinho A, Kazatchkine MD (1998) **Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals.** J Immunol Methods 216:117–137
- Mackay IR (1992) **Burnet oration. Autoimmunity: paradigms of Burnet and complexities of today.** Immunol. Cell Biol. 70:159–171
- Mahi-Brown CA, Yule TD, Tung KS (1987) **Adoptive transfer of murine autoimmune orchitis to naive recipients with immune lymphocytes.** Cell Immunol 106:408–419

29. Manger K, Repp R, Spriewald BM, Rascu A, Geiger A, Wassmuth R, Westerdaal NA, Wentz B, Manger B, Kalden JR, van de Winkel JG (1998) **Fc gamma receptor IIa polymorphism in Caucasian patients with systemic lupus erythematosus: association with clinical symptoms.** *Arthritis Rheum* 41:1181–1189
30. Mayet WJ, Schwarting A, Meyer zum Buschenfelde KH (1994) **Cytotoxic effects of antibodies to proteinase 3 (C-ANCA) on human endothelial cells.** *Clin Exp Immunol* 97:458–465
31. Meltzer M, Franklin EC, Elias K, McCluskey RT, Cooper N (1966) **Cryoblobulinemia – a clinical and laboratory study. II. Cryoglobulins with rheumatoid factor activity.** *Am J Med* 837–856
32. Miller FW, Twitty SA, Biswas T, Plotz PH (1990) **Origin and regulation of a disease-specific autoantibody response. Antigenic epitopes, spectrotyping stability, and isotype restriction of anti-Jo-1 autoantibodies.** *J Clin Invest* 85:468–475
33. Peakman M, Lobo-Yeo A, Mieli-Vergani G, Davies ET, Mowat AP, Vergani D (1987) **Characterization of anti-liver kidney microsomal antibody in childhood autoimmune chronic active hepatitis: evidence for IgG1 subclass restriction, polyklonality and non cross-reactivity with hepatocyte surface antigens.** *Clin Exp Immunol* 69:543–549
34. Pers J, Jamin C, Predine-Hug F, Lydyard P, Youinou P (1999) **The role of CD5-expressing B cells in health and disease (Review).** *Int J Mol Med* 3:239–245
35. Piona A, La Rosa L, Tincani A, Faden D, Magro G, Grasso G, Nicoletti F, Balestrieri G, Meroni PL (1995) **Placental thrombosis and fetal loss after passive transfer of mouse lupus monoclonal or human polyklonal anti-cardiolipin antibodies in pregnant naive BALB/c mice.** *Scand J Immunol* 41:427–432
36. Pittoni V, Isenberg D (1998) **Apoptosis and antiphospholipid antibodies.** *Semin Arthritis Rheum* 28:163–178
37. Reichlin M (1998) **Cellular dysfunction induced by penetration of autoantibodies into living cells: cellular damage and dysfunction mediated by antibodies to dsDNA and ribosomal P proteins.** *J Autoimmun* 11:557–561
38. Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN, Balderas RS, Anhalt GJ, Labib RS, Futamura S, Rivitti EA, Diaz LA (1989) **The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem).** *N Engl J Med* 320:1463–1469
39. Rose NR, Bona C (1993) **Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited)** *Immunol Today* 14:426–430
40. Sammaritano LR, Ng S, Sobel R, Lo SK, Simantov R, Furie R, Kaell A, Silverstein R, Salmon JE (1997) **Anticardiolipin IgG subclasses: association of IgG2 with arterial and/or venous thrombosis.** *Arthritis Rheum* 40:1998–2006
41. Schultz DR, Tozman EC (1995) **Antineutrophil cytoplasmic antibodies: major autoantigens, pathophysiology, and disease associations.** *Semin Arthritis Rheum* 25:143–159
42. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, Stevens MB, Provost TT (1995) **One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up.** *Medicine* 74:109–130
43. Smeenk R, Brinkman K, van den Brink H, Termaat RM, Berden J, Nossent H, Swaak T (1990) **Antibodies to DNA in patients with systemic lupus erythematosus. Their role in the diagnosis, the follow-up and the pathogenesis of the disease.** *Clin Rheumatol* 9:100–110
44. Sokol RJ, Hewitt S, Booker DJ, Bailey A (1990) **Erythrocyte autoantibodies, subclasses of IgG and autoimmune haemolysis.** *Autoimmunity* 6:99–104
45. Swaak T, Smeenk R (1985) **Detection of anti-dsDNA as a diagnostic tool: a prospective study in 441 non-systemic lupus erythematosus patients with anti-dsDNA antibody (anti-dsDNA).** *Ann Rheum Dis* 44:245–251
46. Theofilopoulos AN (1995) **The basis of autoimmunity: Part I: Mechanisms of aberrant self-recognition.** *Immunol Today* 16:90–98
47. Trentham DE, Dynesius RA, David JR (1978) **Passive transfer by cells of type II collagen-induced arthritis in rats.** *J Clin Invest* 62:359–366
48. van Bruggen MC, Kramers C, Walgreen B, Elema JD, Kallenberg CG, van den Born J, Smeenk RJ, Assmann KJ, Muller S, Monestier M et al. (1997) **Nucleosomes and histones are present in glomerular deposits in human lupus nephritis.** *Nephrol Dial Transplant* 12:57–66
49. Volpe R, Kasuga Y, Akasu F, Morita T, Yoshikawa N, Resetkova E, Arreaza G (1993) **The use of the severe combined immunodeficient mouse and the athymic "nude" mouse as models for the study of human autoimmune thyroid disease.** *Clin Immunol Immunopathol* 67:93–99
50. West CD (1994) **Nephritic factors predispose to chronic glomerulonephritis.** *Am J Kidney Dis* 24:956–963
51. Witebsky E, Rose NR, Terplan KL, Paine JR, Egan RW (1957) **Autoimmune disease.** *J Am Med Ass* 164:1439–1447
52. Witte T, Hartung K, Sachse C, Matthias T, Fricke M, Deicher H, Kalden JR, Lakomek HJ, Peter HH, Schmidt RS (1998) **IgM anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus: negative association with nephritis.** **SLE Study Group.** *Rheumatol Int* 18:85–91
53. Wu JM, Edberg JC, Redecha PB, Bansal V, Guyre PM, Coleman K, Salmon JE, Kimberly RP (1997) **A novel polymorphism of Fc gamma RIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease.** *J Clin Invest* 100:1059–1070
54. Xu YF, Hewett SJ, Atchison WD (1998) **Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome induces dihydropyridine sensitivity of ICa in mouse motor nerve terminals.** *J Neurophysiol* 80:1056–1069
55. Yu HS, Chiang LC, Chang CH, Kang JW, Yu CL (1996) **The cytotoxic effect of neonatal lupus erythematosus and maternal sera on keratinocyte cultures is complement-dependent and can be augmented by ultraviolet irradiation.** *Br J Dermatol* 135:297–301
56. Zamvil S, Nelson P, Trotter J, Mitchell D, Knobler R, Fritz R, Steinman L (1985) **T-cell clones specific for myelin basic protein induce chronic relapsing paralysis and demyelination.** *Nature* 317:355–358
57. Zillikens D, Mascaró JM, Rose PA, Liu Z, Ewing SM, Caux F, Hoffmann RG, Diaz LA, Giudice GJ (1997) **A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid.** *J Invest Dermatol* 109:679–683
58. Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Olague-Marchan M, Diaz LA, Giudice GJ (1997) **Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies.** *J Invest Dermatol* 109:573–579