



## Glutamat-Decarboxylase-Autoantikörper

<b>Akronym</b>	anti-GAD
<b>Testparameter</b>	anti-GAD (Serum) anti-GAD (Liquor)
<b>Material</b>	<b>Serum</b> , <u>EDTA-</u> oder <u>Heparin-Plasma</u> , 1 mL Liquor, 1 mL
<b>Referenzbereich</b>	<b>Serum:</b> < 70 mU/mL <b>Liquor:</b> negativ
<b>Methode</b>	RIP
<b>Qualitätskontrolle</b>	Zertifikat
<b>Siehe auch</b>	▶ <a href="#">IDDM-Autoantikörper</a> ▶ <a href="#">Autoantikörper</a> (Übersicht) ▶ <a href="#">Autoantikörper-Tabelle - Neurologische Erkrankungen</a> (Laborinformation 2008)
<b>Anforderungsschein</b>	<a href="#">Download</a> und <a href="#">Analysenposition</a> (Autoantikörper) <a href="#">Download</a> und <a href="#">Analysenposition</a> (Neurologische Erkrankungen)
<b>Auskünfte</b>	Immunpathologie
<b>Analysenkosten</b>	EBM, GOÄ

**Immunpathologie** GAD-65 (M<sub>r</sub> 65 kDa; Chromosom 10p11.23) ist ein homodimeres Enzym, das die Synthese von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) katalysiert (L-Glutaminsäure  $\rightarrow$  4-Aminobutanoat + CO<sub>2</sub>), Kofaktor ist Pyridoxalphosphat. Es bestehen Homologien zu der Dopa-Decarboxylase und plp-Typ Histidin-Decarboxylase. Beim Menschen sind zwei GAD-Isoenzyme bekannt (GAD-65 und GAD-67). Sie werden durch verschiedene Gene codiert und zeigen eine 65 %ige Identität und 80 %ige Ähnlichkeit auf der Aminosäureebene. Die größten Unterschiede finden sich innerhalb der N-terminalen 110 Aminosäuren. Die höchsten GAD-Konzentrationen finden sich im Gehirn, in signifikanten Mengen wird es auch in den Langerhans'schen Inseln exprimiert. Menschliche Langerhans'sche Inseln enthalten nur GAD-65. Das mRNA-Verhältnis von GAD-65 zu GAD-67 liegt bei 200 : 1. Autoantikörper gegen GAD treten bei dem Stiff-man-Syndrom und dem Diabetes mellitus Typ 1 auf. Es handelt sich um die am häufigsten mit Diabetes mellitus Typ 1 assoziierten Autoantikörper. Sie zeigen bei den beiden Erkrankungen ein unterschiedliches Reaktionsverhalten gegenüber GAD. Während die bei Diabetes mellitus Typ 1 vorkommenden Antikörper GAD nur in seiner nativen Konformation erkennen können, reagieren die Antikörper beim Stiff-man-Syndrom sowohl mit GAD-65 als auch mit GAD-67. Sie reagieren ferner mit dem denaturierten Antigen in Immunoblots und zeigen in der Regel einen wesentlich höheren Antikörpertiter als die beim Diabetes mellitus Typ 1 vorkommenden. Die Antikörper bei Diabetes mellitus Typ 1 präzipitieren Fragmente der Aminosäuren 188 bis 585, kleinere Fragmente werden nicht präzipitiert. Die immunreaktiven Hauptepitope scheinen in der Mittelregion und im C-terminalen Ende des Moleküls zu liegen. Nach bisherigen Erkenntnissen spielen GAD-Antikörper keine pathogene Rolle beim Diabetes mellitus. Sie scheinen sogar einen relativen Schutz vor einer fortschreitenden  $\beta$ -Zelldestruktion zu geben. T-Zell-Reaktionen gegen GAD sowie gegen GAD-Fragmente konnten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 nachgewiesen werden. Auch GAD-spezifische zytotoxische T-Zellen wurden gefunden.

Die Anwesenheit einer kurzen Region mit Ähnlichkeit zum P2-C-Protein des Coxsackie-Virus führte zu der Vermutung, dass eine molekulare Ähnlichkeit (molekulares Mimikry) für die Ent-



## Glutamat-Decarboxylase-Autoantikörper

stehung der GAD-Autoantikörper von Bedeutung sei. Coxsackie-Virus B4 kann  $\beta$ -Zellen infizieren, es wurde epidemiologisch mit Diabetes mellitus Typ 1 in Verbindung gebracht. Die Theorie des molekularen Mimikry wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass GAD-Peptide, welche die gemeinsame Sequenz aufweisen, T-Zell-Proliferationen auslösen konnten. Seren von Mäusen, die mit Coxsackie-Virus infiziert wurden, enthielten Antikörper gegen GAD-65 und gegen das P2-C-Peptid. Auch einige Seren von Patienten mit Typ 1-Diabetes reagierten mit GAD-65 und mit dem P2-C-Peptid. Diese Untersuchungsergebnisse wurden jedoch nicht generell bestätigt. Die Entstehung der GAD-Autoantikörper könnte auch durch genetische Faktoren beeinflusst werden. Es konnte eine Assoziation mit bestimmten HLA-Antigenen nachgewiesen werden.

### Vorkommen

Diabetes mellitus Typ 1 (93 % bei Neumanifestationen), LADA (latent insulinpflichtiger Diabetes mellitus im Erwachsenenalter), Diabetes mellitus Typ 2, Stiff-man-Syndrom, Cystische Fibrose (50 %). GAD-Autoantikörper sind spezifisch für das Stiff-man-Syndrom und den Diabetes mellitus Typ 1. Sie werden mit Ausnahme des autoimmunen polyendokrinen Syndroms mit Diabetes mellitus Typ 1 bei anderen Erkrankungen nicht gefunden. Die klinische Sensitivität für das Stiff-man-Syndrom beträgt 100 %. Da das Stiff-man-Syndrom auch mit einem Diabetes mellitus vergesellschaftet sein kann, können differentialdiagnostische Schwierigkeiten dann auftreten, wenn bei einem Diabetes mellitus die Symptomatik des Stiff-man-Syndroms nicht eindeutig ausgeprägt ist. GAD-Antikörper können auch auf einem latent insulinpflichtigem Diabetes im Erwachsenenalter hinweisen. 65 % der GAD-positiven neu diagnostizierten Fälle von Diabetes mellitus im Erwachsenenalter werden innerhalb von 18 Monaten insulinpflichtig. Antikörper gegen GAD finden sich bei frisch manifestiertem Diabetes mellitus Typ 1 (70 - 80 %), in der Vorphase eines Diabetes mellitus Typ 1 (80 - 90 %), bei Blutsverwandten 1. Grades von Typ 1-Diabetikern (3 - 4 %). In der Regel entwickeln innerhalb von 10 Jahren zwei Drittel der GAD-positiven Patienten einen Diabetes mellitus Typ 1. Signifikante Assoziationen zwischen dem Auftreten von GAD-Autoantikörpern und bestimmten Manifestationen des Diabetes mellitus wurden nicht gefunden. Die diagnostische Sensitivität der GAD-Autoantikörper wird dadurch eingeschränkt, dass ein Teil der Patienten mit hochtitrigen Antikörpern, insbesondere bei einer polyendokrinen Autoimmunerkrankung, nur eine geringe Progredienz zum manifesten Diabetes mellitus Typ 1 zeigt. GAD-Antikörper persistieren länger als Inselzell-Autoantikörper, sie sind daher geeignet auch Jahre nach Erkrankungsbeginn einen autoimmunen Diabetes zu kennzeichnen.