



SZABO SCANDIC

Part of Europa Biosite

Produktinformation



Forschungsprodukte & Biochemikalien



Zellkultur & Verbrauchsmaterial



Diagnostik & molekulare Diagnostik



Laborgeräte & Service

Weitere Information auf den folgenden Seiten!
See the following pages for more information!



Lieferung & Zahlungsart

siehe unsere [Liefer- und Versandbedingungen](#)

Zuschläge

- Mindermengenzuschlag
- Trockeneiszuschlag
- Gefahrgutzuschlag
- Expressversand

SZABO-SCANDIC HandelsgmbH

Quellenstraße 110, A-1100 Wien

T. +43(0)1 489 3961-0

F. +43(0)1 489 3961-7

mail@szabo-scandic.com

www.szabo-scandic.com

[linkedin.com/company/szaboscandic](https://www.linkedin.com/company/szaboscandic) 

Gebrauchsinformation

**BIOGNOST® AUTOSCREEN NACHWEIS**

INDIREKTER IMMUNFLUORESCENZTEST zum Nachweis von AUTOANTIKÖRPERN (ANA/AMA/ASMA/PCA) auf KOMBINATIONSSCHNITTEN (RATTENLEBER/RATTENNIERE/RATTENMAGEN oder RATTENNIERE/RATTENMAGEN) in humanem Serum

Testkit Rattenleber/-niere/-magen für 40 Bestimmungen, Best.Nr. 2148
 Testkit Rattenleber/-niere/-magen für 80 Bestimmungen, Best.Nr. 2196
 Testkit Rattenniere/-magen für 40 Bestimmungen, Best.Nr. 1148
 Testkit Rattenniere/-magen für 80 Bestimmungen, Best.Nr. 1196

Alle Reagenzien der Testkits sind auch einzeln erhältlich

Testdauer: ca. 90 min

Beim ANA/AMA/ASMA/PCA Nachweis werden die Seren zum Screenen 1:2 oder 1:5, zum Titrieren gemäß 1:4, 1:8, 1:16, 1:32 etc. oder 1:10, 1:20, 1:40, 1:80 etc. mit PBS Puffer verdünnt.*)

*) sofern die regionalen Referenzbereiche mit den von Bios® bestimmten Werten übereinstimmen (siehe Abschnitt Interpretation der Ergebnisse)

BESTIMMUNGSGEMÄßER GEBRAUCH

Der Biognost® Autoscreen Nachweis ist ein indirekter Immunfluoreszenztest für die qualitative und/oder semi-quantitative Bestimmung von ANA (antinucleär), AMA (antimitochondrial), ASMA (Glatte Muskulatur) und PCA (Parietalzellen) Antikörpern in humanem Serum. Der Biognost® Autoscreen IFT ist zum Einsatz in der Diagnostik von Autoimmunerkrankungen bestimmt.

EINFÜHRUNG

Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Zellkerne (ANA), Mitochondrien (AMA), glatte Muskulatur (ASMA) und Parietalzellen (PCA) dient zur Differentialdiagnostik von Autoimmunerkrankungen wie etwa Lupus erythematodes und anderen Kollagenosen, chronisch aktiver Hepatitis, primärer biliärer Zirrhose, Gastritis A, perniziöser Anämie. Hier treten häufig Überlappungssyndrome auf, zu deren Diagnostik die Beurteilung aller relevanten Autoantikörper gehört.

Antinukleäre Antikörper (ANA) sind eine heterogene Gruppe von Autoantikörpern, die mit verschiedenen Strukturen des Zellkerns reagieren, woraus sich verschiedene Fluoreszenzmuster ergeben (homogen, gesprenkelt, nukleolär, centromer etc.). ANA kommen bei verschiedenen systemischen und organspezifischen Autoimmunerkrankungen und bei Mischsyndromen dieser Krankheiten vor. Sie werden zu 98% bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLE) gefunden. Weiterhin lassen sich ANA zu über 90% bei Sjögren Syndrom, Mischkollagenosen, Sclerodermie und etwas seltener bei Polymyositis/ Dermatomyositis, rheumatoider Arthritis, chronisch aktiver Hepatitis, primärer biliärer Zirrhose (PBC) und Myasthenia gravis nachweisen. Ebenso kann eine Reihe von Medikamenten bei Langzeiteinnahme die Bildung von ANA auslösen. Für einen ANA Screeningtest ist entscheidend, dass ein Substrat eingesetzt wird, welches alle klinisch relevanten nukleären Autoantigene enthält. Als Substrat haben sich Rattenleber und HEP-2 Zellen bewährt.

Antimitochondriale Antikörper (AMA) sind Autoantikörper, die mit Antigenen der inneren oder der äußeren Membran der Mitochondrien reagieren. Aufgrund unterschiedlicher Antigen-Antikörper-Reaktionen lassen sich 9 Untergruppen unterscheiden. AMA reagieren mit allen mitochondrienhaltigen Zellen; aus Standardisierungsgründen sollte jedoch der Rattennierenschnitt zur diagnostischen Beurteilung von AMA eingesetzt werden.

Das Auftreten von AMA ist charakteristisch für die primäre biliäre Zirrhose (PBC). Bei PBC treten in fast allen Fällen Antikörper gegen die M2-Untergruppe der Mitochondrien auf. Antikörper gegen M4, M8 und M9 sind hier von geringerer Bedeutung. Anti-M5 wird nur selten gefunden und zwar bei Patienten mit SLE, autoimmuner hämolytischer Anämie, thrombozytopenischer Purpura und anderen Autoimmunerkrankungen. Anti-M7 reagiert vor allem mit Mitochondrien des Herzmuskels. Die AMA Untergruppen sind im Immunfluoreszenztest schlecht zu unterscheiden. Die Unterschiede in der Reaktivität mit verschiedenen Abschnitten der Nierentubuli sind zu gering, um im Normalfall eine sichere Differenzierung zuzulassen.

Antikörper gegen die glatte Muskulatur (ASMA) sind Autoantikörper, welche mit der glatten Muskulatur bzw. Komponenten der glatten Muskulatur (z.B. Aktin) reagieren. Sie sind weder organ- noch speziesspezifisch. Aus Standardisierungsgründen sollten Rattenmagenschnitte zur diagnostischen Beurteilung verwendet werden, eine Fluoreszenz der Muskelschicht um Gefäße gibt jedoch auch einen diagnostischen Hinweis auf ASMA. Antikörper gegen die glatte Muskulatur werden häufig bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen nachgewiesen. Die autoimmune chronisch aktive Hepatitis (CAH) zeichnet sich durch hohe ASMA Titer aus, bei anderen Lebererkrankungen werden relativ geringe Titer (etwa bis 160) gefunden. Zusammen mit AMA und ANA kann das Vorkommen von ASMA zur Differentialdiagnostik von autoimmunen Lebererkrankungen herangezogen werden. Daneben werden ASMA auch bei zahlreichen Infektionen (z.B. Masern, Influenza, Herpes) und Malignomen gebildet. Bei Infektionen sind die Antikörper jedoch nur vorübergehend und in geringen Titern nachzuweisen.

Antikörper gegen Parietalzellen (PCA) sind Autoantikörper, die mit intrazytoplasmatischen Komponenten der Parietalzellen (Belegzellen) des Magens reagieren. Die Antikörper sind organ-, aber nicht speziesspezifisch. Rattenmagen ist als Screeningsubstrat geeignet, allerdings enthalten die Parietalzellen des Rattenmagens auch andere Komponenten, mit denen z.B. Antikörper gegen den Bürstensaum der Nierentubuli reagieren können und ein PCA positives Ergebnis vortäuschen können. Es wird daher empfohlen, einen positiven PCA Befund auf Affenmagen, wo diese Kreuzreaktionen nicht auftreten, zu bestätigen. Parietalzellenantikörper treten oft (etwa bei 60%) bei Patienten mit chronischer atrophischer Gastritis (Gastritis A) auf, besonders häufig (bei über 90%) lassen sich PCA bei Patienten mit perniziöser Anämie nachweisen. Auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie Morbus Addison, Morbus Basedow, Diabetes mellitus Typ I und anderen Endokrinopathien können in wechselnden Prozentzahlen PCA nachgewiesen werden. Unter der Normalbevölkerung nimmt das Auftreten von PCA mit steigendem Lebensalter zu (bis 20 Jahre ca. 2%, über 60 Jahre ca. 16%).

Kombinationsschnitte eignen sich zur genauen Differenzierung von Autoantikörpern, da die Reaktivität mit verschiedenen Gewebeteilen bei den exakt gleichen Reaktionsbedingungen direkt verglichen werden kann. Auf diese Weise lassen sich auch seltene Autoantikörpertypen wie etwa Antikörper gegen Ribosomen oder LKM (Liver Kidney Mikrosomen) eindeutig zuordnen.

Neben dem hier beschriebenen Biognost® AUTOSCREEN IFT sind für die ANA, AMA, ASMA, PCA Diagnostik im Bios® Produktprogramm auch die jeweiligen Einzelsubstrate (Rattenmagen, Rattenniere) sowie der Biognost® Affenmagen und Biognost® Affenherzmuskel erhältlich.

TESTPRINZIP

Der Test basiert auf der klassischen Methode der indirekten Immunfluoreszenz. Die Substratobjektträger sind mit Antigen beschichtet. Im ersten Schritt wird Patientenserum auf den Objektträger aufgebracht und inkubiert. Falls im Serum Antikörper gegen das nachzuweisende Antigen vorhanden sind, werden diese gebunden. Unspezifische Antikörper, sonstige Proteine usw. werden durch einen Waschschriff entfernt. Um eine Beschädigung oder das Ablösen des Antigens zu vermeiden, darf während des Waschens nicht gerührt werden. Nach Auftragen des entsprechenden FITC markierten Antihumanimmunglobulins (Konjugat) und erneuter Inkubation im zweiten Schritt wird nochmals gewaschen, um überschüssiges Konjugat zu entfernen. Der Komplex Antigen / humane Antikörper / Konjugat ist dann unter einem Fluoreszenzmikroskop bei 400-500facher Vergrößerung sichtbar.

Beim Nachweis von IgM und/oder IgA Antikörpern wird ein Trennsystem zur Absorption von IgG und Rheumafaktoren (Biosorb®) dem ersten Schritt vorgeschaltet (siehe Punkte INHALT und UNTERSUCHUNGSMATERIAL).

Enthält das zu untersuchende Serum keine Antikörper gegen das entsprechende Antigen, so unterbleibt die Bildung spezifischer Antigen-Antikörper-Komplexe. Unter dem Mikroskop sind dann auch keine spezifischen Fluoreszenzmuster beobachtbar.

Bios®, Biosite®, Biognost®, Biolisa®, Biosave®, Biosorb®, Biomedix®, Bionostix®, Biostik®, Biochip®, Bioservice®, Biotainer®, Biodata®, Diagnos® anf Recipe® are registered trademarks of Bios® GmbH, Germany

Die mit ® gekennzeichneten Warenzeichen in diesem Text sind Eigentum der Fa. Bios GmbH.

Die Gebrauchsinformationen der Firma Bios Labordiagnostik GmbH sind geistiges Eigentum der Fa. Bios und nur nach den Vorgaben der Firma Bios zu verwenden.

Bios® Labordiagnostik GmbH, Hofmannstr. 7, D-81379 München,

Fon/Fax: +49 89/898895-41/40, e-mail: bios@bios-world.com

GRENZEN DER METHODE

Die Nachweise mittels indirekter Immunfluoreszenztechnik weisen qualitativ die jeweiligen Antikörper nach. Der individuelle Antikörpertiter eines Patienten kann nicht als Maß für die Schwere der Erkrankung gesehen werden, da Antikörper von verschiedenen Patienten unterschiedliche Affinitäten aufweisen können. Deshalb ist eine absolute Standardisierung der Ergebnisse schwierig. Andererseits ist dieser Nachteil nämlich die (theoretisch) optimale Breite des Antigenangebots, der größte Vorteil dieser Methode. Indirekte Immunfluoreszenztests sind gute Screening Tests.

Durch den Einsatz positiver Kontrollen, bei denen die Titer angegeben sind, ist eine semiquantitative Aussage möglich.

Das Testergebnis sollte nicht als alleinige Basis zur Beurteilung des klinischen Bildes verwendet werden, es sollte immer im Gesamtzusammenhang (klinische Symptomatik, Zeitpunkt der Probennahme, andere Laborwerte, Hersteller und eigener Referenzbereich etc.) und in Kombination mit anderen verfügbaren Patientendaten gesehen werden.

INHALT DER TESTKITS UND SONSTIGER TESTREAGENZIE**1. TESTKITS**

Substrat ist ein **Dreifachschnitt**

Best.Nr. 2148: Biognost® Autoscreen ANA/AMA/ASMA/PCA IFT (Rattenleber/-niere/-magen); 40 Bestimmungen: 10 Objektträger mit 4 Auftragstellen; 0,3 ml positive Kontrolle (AMA); 0,5 ml Autoantikörper negative Kontrolle; 2 ml polyspezifisches Konjugat; 1,5 ml Einschlussmedium; 2x 10 g PBS Puffer Festsubstanz; 15 Deckgläser; Gebrauchsinformation.

Best.Nr. 2196: Biognost® Autoscreen ANA/AMA/ASMA/PCA IFT (Rattenleber/-niere/-magen); 80 Bestimmungen: 10 Objektträger mit 8 Auftragstellen; 0,3 ml positive Kontrolle (AMA); 0,5 ml Autoantikörper negative Kontrolle; 3 ml polyspezifisches Konjugat; 1,5 ml Einschlussmedium; 2x 10 g PBS Puffer Festsubstanz; 15 Deckgläser; Gebrauchsinformation.

Bitte beachten: Die aufgeführten Kits sind nicht immer verfügbar.

Substrat ist ein **Zweifachschnitt**

Best.Nr. 1148: Biognost® Autoscreen: ANA/AMA/ASMA/PCA IFT (Rattenniere/-magen); 40 Bestimmungen: 10 Objektträger mit 4 Auftragsstellen; 0,3 ml positive Kontrolle (AMA); 0,5 ml Autoantikörper negative Kontrolle; 2 ml polyspezifisches Konjugat; 1,5 ml Einschlussmedium; 2x 10 g PBS Puffer Festsubstanz; 15 Deckgläser; Gebrauchsinformation

Best.Nr. 1196: Biognost® Autoscreen ANA/AMA/ASMA/PCA IFT (Rattenniere/-magen); 80 Bestimmungen: 10 Objektträger mit 8 Auftragsstellen; 0,3 ml positive Kontrolle (AMA); 0,5 ml Autoantikörper negative Kontrolle; 3 ml polyspezifisches Konjugat; 1,5 ml Einschlussmedium; 2x 10 g PBS Puffer Festsubstanz; 15 Deckgläser; Gebrauchsinformation

Bitte beachten: Die aufgeführten Kits sind nicht immer verfügbar.

2. EINZELREAGENZIE**2a. Objektträger:**

Best.Nr. 2134 bzw. Best.Nr. 2138: Biognost® Dreifachkombinationsschnitt Objektträger; beschichtet mit Kryostatschnitten von Rattenleber/-niere/-magen; 4 bzw. 8 Auftragstellen.

Best.Nr. 2304 bzw. Best.Nr. 2308: Biognost® Zweifachkombinationsschnitt Objektträger; beschichtet mit Kryostatschnitten von Rattenniere/-magen; 4 bzw. 8 Auftragstellen.

2b. Positive Kontrollen:

Best.Nr. 1202: Biognost® ANA positive Kontrolle, homogen; stabilisiertes Humanserum, enthält Antikörper gegen Zellkernantigene, gebrauchsfertig, Titerangabe auf dem Etikett; 0,3 ml.

Best.Nr. 2202: Biognost® AMA positive Kontrolle, stabilisiertes Humanserum, enthält Antikörper gegen Mitochondrien, gebrauchsfertig, Titerangabe auf dem Etikett; 0,3 ml.

Best.Nr. 2203: Biognost® LKM positive Kontrolle, stabilisiertes Humanserum, enthält Antikörper gegen Mikrosomen der Leber und der Niere, gebrauchsfertig, Titerangabe auf dem Etikett; 0,2 ml.

Best.Nr. 3202: Biognost® ASMA positive Kontrolle, stabilisiertes Humanserum, enthält Antikörper gegen glatte Muskulatur, gebrauchsfertig, Titerangabe auf dem Etikett; 0,3 ml.

Best.Nr. 4202: Biognost® PCA positive Kontrolle, stabilisiertes Humanserum, enthält Antikörper gegen Parietalzellen, gebrauchsfertig, Titerangabe auf dem Etikett; 0,3 ml.

Best.Nr. 5702: Biognost® Retikulin Ak positive Kontrolle, stabilisiertes Humanserum, enthält Antikörper gegen Retikulin, gebrauchsfertig, Titerangabe auf dem Etikett; 0,2 ml.

Best.Nr. AN-1203: Biognost® ANA positive Kontrolle, gesprenkelt; stabilisiertes Humanserum, enthält Antikörper gegen Zellkernantigene, gebrauchsfertig, Titerangabe auf dem Etikett; 0,3 ml.

Best.Nr. AN-1204: Biognost® ANA positive Kontrolle, nukleolär; stabilisiertes Humanserum, enthält Antikörper gegen Nukleoli, gebrauchsfertig, Titerangabe auf dem Etikett; 0,3 ml.

2c. Negative Kontrolle - verwendbar für alle Biognost® autoimmunologischen Immunfluoreszenztests:

Best.Nr. 1111A: Biognost® Autoantikörper negative Kontrolle; stabilisiertes Humanserum, enthält keine mit der Immunfluoreszenztechnik nachweisbaren Autoantikörper (IgG, IgM, IgA), gebrauchsfertig; 0,5 ml.

2d. Konjugate - verwendbar für alle Biognost® autoimmunologischen Immunfluoreszenztests auf Gewebeschnitten und Zellen:

Best.Nr. 1500; Best.Nr. 15300 bzw. Best.Nr. 151000: Biognost® Polyspezifisches Konjugat; Antihumanimmunglobulin für Rattengewebe, Crithidia luciliae und HEp-2 Zellen, FITC markiert, gebrauchsfertig; 2 ml; 3 ml bzw. 10 ml

Best.Nr. 1501; Best.Nr. 15301 bzw. Best.Nr. 151001: Biognost® Polyspezifisches Konjugat; Antihumanimmunglobulin G/M/A für Rattengewebe und HEp-2 Zellen, FITC markiert, mit Evans blue Gegenfärbung, gebrauchsfertig; 2 ml; 3 ml bzw. 10 ml

2e. Sonstige Reagenzien - verwendbar für alle Biognost® Immunfluoreszenztests:

Best.Nr. 1605 bzw. Best.Nr. 1606: Biognost® Phosphatpuffer; 4x 5 g bzw. 2x 10 g leicht lösliche PBS Puffer Festsubstanz zur Herstellung von jeweils 500 ml bzw. 1000 ml Pufferlösung; enthält 10 mM NaPhosphat, und 150 mM NaChlorid, pH 7,5.

Best.Nr. 1610 bzw. Best.Nr. 161010: Biognost® Einschlussmedium pH 7,5; gebrauchsfertig; 1,5 ml bzw. 10 ml.

Best.Nr. 1704 bzw. Best.Nr. 17604: Biognost® Saugpapierschablonen für Objektträger mit 4 Auftragstellen; 12 Stück bzw. 60 Stück.

Best.Nr. 1708 bzw. Best.Nr. 17608: Biognost® Saugpapierschablonen für Objektträger mit 8 Auftragstellen; 12 Stück bzw. 60 Stück.

Best.Nr. 1700 bzw. Best.Nr. 17100: Biognost® Deckgläser; 15 Stück bzw. 100 Stück.

2f. IgG/IgM (IgG/IgA) Trennsysteme:

Best.Nr. 90-1048 bzw. Best.Nr. 90-1120: Biosorb®; IgM (IgA) Isolierung mittels anti-human IgG Antiserum; IgM (IgA) Endverdünnung 1:5; 2 ml für ca. 48 Patientenproben (Trennungen) bzw. 5 ml für ca. 120 Patientenproben (Trennungen); Gebrauchsinformation Best.Nr. S0001tid

ZUSÄTZLICH ERFORDERLICHE MATERIALIEN

Reaktionsgefäße zur Herstellung der Verdünnungsreihen

Pipetten (Bereich 1-1000 µl)

Vortex Mischer

Messkolben (500 ml bzw. 1000 ml) zur Herstellung des Phosphatpuffers

Destilliertes oder demineralisiertes Wasser

Feuchte Kammer

Färbetröge (möglichst groß)

Spritzflasche für PBS Puffer

Kurzzeitmesser

Dunkelfeld Fluoreszenzmikroskop mit trockenem Objektiv (ohne Immersionsöl zu benutzen) mit Filtern, für eine Anregungswellenlänge von 450-490 nm und eine Emission von 560-590 nm. Für eine höhere Empfindlichkeit ist ein Auflichtmikroskop einem Durchlichtmikroskop vorzuziehen.

LAGERUNG UND HALTBARKEIT

Objektträger, Kontrollen, Konjugate und Biosorb® müssen bei der jeweils auf dem Etikett angegebenen Temperatur gelagert werden. Die Objektträger sind weiterhin wegen der Austrocknungs- und Denaturierungsgefahr im geschlossenen Aluminiumbeutel luftdicht verschweißt zu lagern. Bei vorschriftsmäßiger Lagerung sind die Reagenzien **ungeöffnet** bis zum Verfallsdatum haltbar. Nach Ablauf des Verfallsdatums sind sie nicht mehr zu verwenden.

Nach Anbruch müssen die Reagenzien wieder gut verschlossen und bei der auf dem Etikett angegebenen Temperatur gelagert werden. Sie sind dann schnellstmöglich zu verbrauchen. Der Verfall einer Charge definiert nicht die Haltbarkeit bei Wiederverwendung.

Die PBS Puffer Festsubstanz ist bei Raumtemperatur und darunter **ungeöffnet**, d.h. im Aluminiumbeutel luftdicht verschweißt, unbegrenzt haltbar.

Einschlussmedium, Saugpapierschablonen und Deckgläser sind bei Raumtemperaturlagerung oder niedrigerer Temperatur ebenfalls unbegrenzt haltbar. Das Verfallsdatum auf dem Etikett dient beim PBS Puffer, Einschlussmedium sowie bei den Saugpapierschablonen und Deckgläsern der Organisation der Lagerhaltung. Angesetzte PBS Pufferlösung (pH 7,5) ist am selben Tag zu verbrauchen, da sie kein Konservierungsmittel enthält. Bei Verwendung am nächsten Tag muss sie zwischenzeitlich bei 5-10°C verschlossen gelagert werden. PBS Pufferlösungen mit Schlieren-, Flocken- oder Trübungsbildung bzw. Farb- oder pH-Wert-Änderung sind zu verwerfen.

SICHERHEITSHINWEISE

1. Alle im Punkt INHALT aufgeführten Kits und Reagenzien sind ausschließlich für die in vitro Diagnostik bestimmt.

2. Alle humanen Seren, die zur Herstellung der im Punkt INHALT aufgeführten Zubereitungen aus humanen Seren (Kontrollen) verwendet wurden, wurden auf HBsAg und Antikörper gegen HIV untersucht und für negativ befunden. Da trotzdem die Infektiosität nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, sollten sie mit der entsprechenden Vorsicht verwendet werden.

3. Kontrollen, Konjugate und Einschlussmedium enthalten 0,09% Natriumazid. Natriumazid ist giftig. Das Verschlucken und Haut- bzw. Schleimhautkontakt ist zu vermeiden. Natriumazidhaltige Reagenzien dürfen nicht mit kupfer- oder bleihaltigen Gegenständen in Verbindung gebracht werden (Bildung explosiver Salze).

4. Einige Konjugate enthalten Evans blue (auf dem Etikett angegeben). Evans blue könnte karzinogen sein (der Schweizer Giftklasse 1* zugeordnet). Vermeiden Sie deshalb das Verschlucken sowie den Hautkontakt mit Evans blue haltigen Lösungen.

5. Sicherheitsbestimmungen der Berufsgenossenschaft und des jeweiligen Institutes (Labors) bezüglich biogefährdenden, giftigen und reizenden Stoffen sind strikt zu beachten (siehe Aushänge, Laborjournal, Sicherheitsbelehrung sowie die aus Zertifizierung bzw. Akkreditierung resultierenden Arbeitsvorschriften).

6. Die aktuellen Regeln der guten Laborpraxis (Good Laboratory Practice, GLP) sollten immer beachtet werden.

7. Nach der Testdurchführung sind alle im Test benutzten Reagenzien und Seren entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Als Untersuchungsmaterial kann Serum oder Plasma eingesetzt werden. Bei 5-10°C ist Serum/Plasma ca. 1 Woche haltbar. Für eine längere Lagerung und Mehrfachnutzung sollten Seren/Plasmen in kleinere Portionen (> 50 µl) aufgeteilt, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei ≤-20°C eingefroren werden. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen von größeren Mengen an Seren/Plasmen kann zur Bildung von Proteinaggregaten sowie zum Abbau von Serum/Plasmabestandteilen führen und ist deshalb zu vermeiden. Wenn Azid bei den durchzuführenden Untersuchungen nicht stört (wie zum Beispiel leider bei Peroxidase ELISAs) wird Serum/Plasma auch durch Zugabe von 0,09% Azid für längere Zeit (≥ 1 Jahr) im Kühlschrank in der Regel ohne Analytverlust lagerfähig. Beim IgM bzw. IgA Nachweis wird eine Vorbehandlung des Patientenserums notwendig, um Störeffekte durch Rheumafaktoren, welche das Vorhandensein von IgM vortäuschen können, und IgG Antikörper, welche die IgM/IgA Bindung kompetitiv hemmen können, zu vermeiden. Die Trennung der Antikörperklassen kann mit dem von Bios® erhältlichen gebrauchsfertigen Trennsystem Biosorb® durchgeführt werden (siehe Trennsysteme). Obwohl für die IgG/IgM Trennung optimiert, kann Biosorb® auch zur Probenvorbehandlung bei IgA Bestimmungen verwendet werden. IgG Antikörper werden aus der Probe entfernt, während IgM und der größte Teil der IgA Antikörper in der Probe verbleiben. Durch die Vorbehandlung werden die Proben verdünnt. Der Verdünnungsfaktor von 1:5 ist bei der Herstellung der Testverdünnungen für den IgM bzw. IgA Nachweis zu berücksichtigen. Die Trennung sollte unmittelbar vor dem Testansatz erfolgen.

QUALITÄTSKONTROLLE UND FEHLERSUCHE

Eine positive Kontrolle für jeden zu interpretierenden Parameter und eine negative Kontrolle sollten bei jedem Testlauf mitgeführt werden. Ergeben die Kontrollen nicht die auf dem Etikett angegebenen Ergebnisse, ist der Test ungültig und muss wiederholt werden.

Kann der auf dem Etikett der positiven Kontrolle angegebene Titer (± 1 bis 2 Verdünnungsstufen) im Anwenderlabor nicht reproduziert werden, so sollte überprüft werden, ob ausschließlich Biognost® Testreagenzien im Testansatz verwendet wurden oder z.B. andere Deckgläser, anderes Einschlussmedium, nicht frisch angesetzter Biognost® Puffer. Weiterhin muss überprüft werden, ob das benutzte Fluoreszenzmikroskop einwandfrei funktioniert; mögliche Fehlerquellen sind överschmutzte Objektive, Dejustierung oder eine zu schwache Lampe. Desweiteren ist zu prüfen, ob die Reagenzien richtig gelagert wurden bzw. bereits verfallen sind, ob die im Testansatz verwendete feuchte Kammer feucht genug ist, ob der Objektträger mit einem Filzstift beschriftet wurde (bitte nur harten Bleistift benutzen) etc. Auch sollten die Reagenzien auf keinen Fall durch Erhitzen auf Raumtemperatur gebracht werden.

Konjugate können durch die Pufferleerwertkontrolle auf eventuelle unspezifische Anfarbung des Substrates überprüft werden: Analog den Kontrollen oder den vorverdünnten Patientenserum wird auf eine Auftragstelle die entsprechende Menge PBS Pufferlösung aufgetragen und der üblichen Testdurchführung unterworfen. Die Sensitivität und Spezifität dieses Tests unterliegt einer ständigen Überwachung durch das Bios® Kontrolllabor. Bios® setzt alle verfügbaren WHO oder anderweitig definierten Kontroll- bzw. Serumstandards zur Teststandardisierung ein.

Die Biognost® positiven und negativen Kontrollen sind anhand der verfügbaren Standards oder Seren von klinisch charakterisierten Patienten bzw. Blutspendern kalibriert.

Eine Gewährleistung durch die Firma Bios® ist nur dann gegeben, wenn die Angaben der Gebrauchsinformation exakt eingehalten, im Test nachweislich nur Bios Produkte eingesetzt werden und der Test nur durch Fachpersonal durchgeführt wird.

TESTDURCHFÜHRUNG

Die Biognost® Objektträger, Kontrollen und das Konjugat sind gebrauchsfertig, sobald sie sich auf Raumtemperatur erwärmt haben (ca. 5 min). Die Kontrollen und das Konjugat sind also unverdünnt zu benutzen.

Hinweise für die Benutzung von Biosorb® als IgG/IgM (IgG/IgA) Trennsystem sind im Punkt INHALT und in der Gebrauchsinformation Best.Nr. S0001tid zu finden. Die Biognost® Kontrollen sind soweit notwendig vortrennt. Sie sollen weder einer Trennung in Bezug auf Immunglobulinklassen noch gegebenenfalls einer Absorption unterzogen werden.

Die Biognost® Objektträger sind gebrauchsfertig fixiert. Die Substrate können bei einem weiteren Fixierschritt zerstört werden.

Bios®, Biosite®, Biognost®, Biolisa®, Biosave®, Biosorb®, Biomedix®, Bionostix®, Biostik®, Biochip®, Bioservice®, Biotainer®, Biodata®, Diagnos® an Recipe® are registered trademarks of Bios® GmbH, Germany

Die mit ® gekennzeichneten Warenzeichen in diesem Text sind Eigentum der Fa. Bios GmbH.

Die Gebrauchsinformationen der Firma Bios Labordiagnostik GmbH sind geistiges Eigentum der Fa. Bios und nur nach den Vorgaben der Firma Bios zu verwenden.

Bios® Labordiagnostik GmbH, Hofmannstr. 7, D-81379 München,

Fon/Fax: +49 89/898895-41/40, e-mail: bios@bios-world.com

Vor Beginn des Testansatzes sind die Seren entsprechend den Vorgaben (Screeninguntersuchung, Titration) mit PBS Pufferlösung oder einer Lösung aus PBS mit 1% Rinderserumalbumin zu verdünnen.

Das Pipettierschema des Tagesansatzes muss vor Beginn des Testansatzes schriftlich in einem dafür vorgesehenen Formular festgelegt werden. Dieses Formular ist die Grundlage für die Interpretation der Ergebnisse und deren Dokumentation.

1. Objektträger vorsichtig aus der Alu-Verpackung nehmen (Einkerbung zum Aufreißen ist vorgestanzt!), ohne die Auftragstellen zu berühren. Zum Beschriften der Objektträger nur harten Bleistift, niemals Filzstift verwenden.
 2. Kontrollen und vorverdünnte Patientenserum auf die Auftragstellen tropfen (flächendeckend, je nach Größe der Auftragstelle ca. 15-50 µl).
 3. Objektträger 30 min bei Raumtemperatur in feuchter Kammer inkubieren. Dabei vor direkter Sonneneinstrahlung schützen und Heizungsnahe meiden.
 4. Objektträger feuchter Kammer entnehmen, Serum- bzw. Flüssigkeitsüberschuss mit PBS vorsichtig abspülen (Strahl aus Spritzflasche dabei keinesfalls direkt auf die Auftragstelle richten!).
 5. 2x 5 min in PBS Puffer waschen (nach 1x 5 min Wechsel in neuen Puffer); möglichst große Färbetröge benutzen, und den (die) Objektträger im PBS Puffer nicht bewegen bzw. nicht rühren.
 6. Objektträger mit Saugpapierschablonen trocknen, aber Substrat dabei nicht trocken werden lassen und deshalb sofort anschließend
 7. das entsprechende Konjugat auf die Auftragstellen tropfen (flächendeckend, je nach Größe der Auftragstelle ca. 15-50 µl). Ein Tropfen aus Biognost® Konjugatflaschen entspricht ca. 25 µl.
 8. Objektträger lichtgeschützt 30 min bei Raumtemperatur in feuchter Kammer inkubieren. Dabei speziell vor direkter Sonneneinstrahlung schützen und Heizungsnahe meiden.
 9. Schritte 4-6 wiederholen. Objektträger nicht mit destilliertem Wasser spülen, sondern sofort
 10. 2-3 kleine Tropfen Einschlussmedium auf dem Objektträger verteilen, Präparat luftblasenfrei mit Deckglas versehen und sofort unter dem Fluoreszenzmikroskop auswerten. Bei dunkler und kühler Aufbewahrung kann innerhalb der folgenden 24 Stunden ausgewertet werden. Nicht eingedeckte Präparate müssen sofort mikroskopiert werden. Übergelaufenes Einschlussmedium vorsichtig mit einem mit PBS angefeuchteten Papiertuch entfernen, um ein Ankleben am Mikroskopisch bzw. im Präparatebehältnis zu vermeiden. Langzeitkonservierung der Präparate: Versiegeln der Kanten mit etwas farblosem Nagellack, Lagerung bei $\leq -20^{\circ}\text{C}$ bis zu mehreren Jahren.
- Dieser Test ist für den automatisierten (gerätegestützten) Testansatz nicht ausgetestet.

BEWERTUNG UND INTERPRETATION

Die Präparate werden unter einem Fluoreszenzmikroskop bei einer 400-500fachen Vergrößerung beurteilt (Filterbereich 450-490 nm). Nicht zu lange ein und dasselbe Gesichtsfeld mustern, sondern in rascher Folge möglichst viele Gesichtsfelder auswerten, um das Ausbleichen des Präparats zu vermeiden.

Ein Testansatz kann nur dann bewertet werden, wenn die mitgeführten Kontrollen die erwarteten Ergebnisse zeigen.

Fluoreszenzmuster:

Zur Auswertung muss die Anfärbung aller Gewebestandteile (einzeln) beurteilt werden. Das Ergebnis (positiv/negativ, Titer) wird für jede Autoantikörperart getrennt angegeben.

ANA:

Fluoreszenzmuster: Fluoreszenz der Zellkerne aller Gewebe, am besten auf der Leber auszuwerten.

Zielantigene: Zahlreiche Bestandteile des Zellkernes, wie Histone, Chromatin (dsDNS, ssDNS), extrahierbare Kernantigene (Sm, SS-A, SS-B, Scl 70 und andere), Centromer- und andere Kernproteine.

Assoziierte Krankheiten: Systemischer Lupus Erythematodes, Primäre Biliäre Zirrhose, Chronisch aktive Hepatitis, rheumatoide Arthritis, Dermato-/Polymyositis, Sclerodermie.

AMA:

Fluoreszenzmuster: Typische körnige Fluoreszenz im Zytoplasma der Tubuluszellen der Niere. Normalerweise relativ gleichmäßige Fluoreszenz der proximalen und distalen Tubuli (bei der Untergruppe M5 sind die distalen Tubuli nur schwach angefärbt). Das Zytoplasma der Hepatocyten ist schwächer gefärbt als die Niere. Starke körnige Fluoreszenz der Parietalzellen.

Zielantigene: Lipoproteine der inneren und äußeren Membranen der Mitochondrien, speziess- und organunspezifisch.

Assoziierte Krankheiten: Primäre Biliäre Zirrhose, autoimmune Hepatitis.

ASMA:

Fluoreszenzmuster: Reaktion mit der Muscularis mucosa des Magens (einschließlich der interglandulären Fasern der Magenschleimhaut) und mit der Muskularis von Gefäßen. Teilweise ist auch eine mesangiale Fluoreszenz in den Glomeruli der Niere zu erkennen.

Zielantigene: Spezifische Reaktion der Antikörper mit einem kontraktilen Muskelprotein, dem Aktin.

Assoziierte Krankheiten: Autoimmune chronisch aktive Hepatitis, aber auch Auftreten bei Malignomen und Infektionen.

PCA:

Fluoreszenzmuster: Ausschließliche Fluoreszenz der Parietalzellen in der Magenschleimhaut.

Zielantigene: (Intra)zytoplasmatische Komponente der Parietalzellen: α - und β -Untereinheit der H^+K^+ ATPase.

Assoziierte Krankheiten: Autoimmune Gastritis (Gastritis A), perniziöse Anämie.

LKM-Antikörper (Antikörper gegen Leber- und Nierenmikrosomen):

Fluoreszenzmuster: Antikörper gegen die sogenannten Liver Kidney Mikrosomen (AK gegen endoplasmatisches Retikulum) zeigen eine kräftige zytoplasmatische Fluoreszenz der Hepatocyten und eine (etwas schwächere) zytoplasmatische Fluoreszenz der proximalen Tubuli (die distalen Tubuli sind negativ).

Zielantigene: Cytochrom P450 in den Mikrosomen von Leber und Niere.

Assoziierte Krankheiten: Untergruppe der chronisch aktiven Hepatitis (Fehlen von AMA und ASMA), kryptogene Leberzirrhose, HBsAG negative Virushepatitis, medikamentös induzierte Hepatitis.

Antikörper gegen Ribosomen (ARA):

Fluoreszenzmuster: Relativ schwache Fluoreszenz der Niere, auf den Hepatocyten zeigt sich eine unregelmäßig verteilte perinukleäre Fluoreszenz, starke Anfärbung der Hauptzellen der Magenschleimhaut.

Zielantigene: Ribosomen.

Assoziierte Krankheiten: Selten bei Leberkrankheiten, dagegen häufig bei Lupus erythematodes.

Bindegewebe, heterophile Antikörper:

Antikörper gegen Bindegewebskomponenten werden von manchen Autoren als heterophile Antikörper bezeichnet. Eine diagnostische Bedeutung dieser Antikörper ist nicht bekannt. Es gibt offensichtlich mehrere Varianten solcher Bindegewebsantikörper. Neben der Reaktion mit dem Parietalzellen des Magens und dem Bürstensaum der proximalen Nierentubuli kann bei den anderen Varianten auch noch eine Reaktion mit den Sinusoiden der Leber und/oder mit den Muskelfaserhüllen der glatten Muskulatur des Magens vorkommen. Letzteres ergibt eine netzförmige Fluoreszenz. Mit den Parietalzellen vom Affenmagen erfolgt diese unspezifische Reaktion der "heterophilen Antikörper" nicht. Es wird deshalb empfohlen, PCA Ergebnisse auf Affenmagen zu bestätigen.

Bios®, Biosite®, Biognost®, Biolisa®, Biosave®, Biosorb®, Biomedix®, Bionostix®, Biostik®, Biochip®, Bioservice®, Biotainer®, Biodata®, Diagnos® and Recipe® are registered trademarks of Bios® GmbH, Germany

Die mit ® gekennzeichneten Warenzeichen in diesem Text sind Eigentum der Fa. Bios GmbH.

Die Gebrauchsinformationen der Firma Bios Labordiagnostik GmbH sind geistiges Eigentum der Fa. Bios und nur nach den Vorgaben der Firma Bios zu verwenden.

Bios® Labordiagnostik GmbH, Hofmannstr. 7, D-81379 München,

Fon/Fax: +49 89/898895-41/40, e-mail: bios@bios-world.com

AMA M2

NIERE proximale Tubuli: ++
 NIERE distale Tubuli: +++
 MAGEN Parietalzellen: +++
 MAGEN Hauptzellen: +
 LEBER Hepatozyten: +

AMA M5

NIERE proximale Tubuli: +++
 NIERE distale Tubuli: +
 MAGEN Parietalzellen: +++
 MAGEN Hauptzellen: +
 LEBER Hepatozyten: +

LKM

NIERE proximale Tubuli: +++
 NIERE distale Tubuli: -
 MAGEN Parietalzellen: -
 MAGEN Hauptzellen: -
 LEBER Hepatozyten: +++

Ribosomen

NIERE proximale Tubuli: +
 NIERE distale Tubuli: +
 MAGEN Parietalzellen: +
 MAGEN Hauptzellen: +++
 LEBER Hepatozyten: ++

PCA

NIERE proximale Tubuli: -
 NIERE distale Tubuli: -
 MAGEN Parietalzellen: +++
 MAGEN Hauptzellen: -
 LEBER Hepatozyten: -

Heterophile Antikörper

NIERE proximale Tubuli: +++ (Bürstensaum)
 NIERE distale Tubuli: -
 MAGEN Parietalzellen: +++
 MAGEN Hauptzellen: +
 LEBER Hepatozyten: -

Positiv:

Die spezifische Fluoreszenz ist eine helle apfelgrüne Farbe mit unterschiedlicher Intensität: von 1+ schwach; über 2+ mäßig; 3+ stark bis 4+ brilliant.

Negativ:

Fluoreszenzen mit geringerer Intensität als 1+ werden als negativ beurteilt. Gelbliche oder dunkelgrüne Fluoreszenzen sind unspezifisch und dürfen nicht berücksichtigt werden.

Titer:

Der Titer ist der reziproke Wert der höchsten Verdünnung, bei der noch mindestens eine 1+ Fluoreszenz zu sehen ist.

Beispiel: Wird die 1:80 Verdünnung mit 1+ positiv bewertet, die 1:160 Verdünnung aber negativ, so ist der Titer 80.

Zielantigen oder Zielstruktur:

Eine Probe wird als ANA / AMA / ASMA / PCA positiv beurteilt, wenn mindestens eine 1+ Fluoreszenz der einzelnen spezifischen Gewebebestandteile zu sehen ist. Fluoreszenzen anderer Gewebebestandteile als der jeweiligen Zielstrukturen (z.B. Zellkerne) werden als negativ in Bezug auf den jeweiligen Parameter bewertet; sie können jedoch auf das Vorliegen anderer Autoantikörper hindeuten. Zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss eines solchen Verdachts sollten entsprechende Seren auf den jeweiligen Referenzsubstraten untersucht werden.

Interpretation der Ergebnisse:**1. Referenzbereich und Spezifität:**

Referenzbereiche können bei der Befundinterpretation eine Orientierungshilfe darstellen. Referenzbereiche geben an, welche Messwerte (Titer, Extinktion) bei gesunden Normalpersonen zu erwarten sind. Referenzbereiche sind eine statistische Größe und können in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs (Alter, Geschlecht, Geographie) sowie in Abhängigkeit von der jeweiligen Messmethode differieren. Zwischen Kranken und Gesunden besteht messtechnisch generell keine scharfe Grenze, vielmehr ist der Übergang meist fließend.

Definitionsgemäß umfasst der Referenzbereich nur 95% des gemessenen Konzentrationsbereichs. 5% der gesunden Personen des untersuchten Kollektivs liegen demnach außerhalb des Referenzbereiches ohne krank zu sein.

Ein innerhalb des Referenzbereiches liegendes Laborergebnis schließt daher eine Krankheit nicht sicher aus. Ein außerhalb liegendes Ergebnis ist für sich alleine kein zwingender Beweis für eine Krankheit.

Untersuchung von gesunden Blutspendern:

Basierend auf der Auswertung von gesunden Blutspendern im Alter zwischen 22 und 40 Jahren aus allen Teilen Deutschlands sowie dem angrenzenden Ausland (Österreich, Schweiz, Luxemburg, Frankreich, Holland) wurden für den Biognost® Autoscreen IFT folgende Referenzbereiche ermittelt.

ANA auf Rattenleber

Anzahl der Blutspender: 584

Referenzbereich (Titerbereich): <2 - 64

Messwerte oberhalb des Referenzbereiches: Anzahl: 12

Mittlerer Durchsuchungstiter: 2

Serumverdünnung für Screening (Vorschlag): 1:2 oder 1:5

AMA

Anzahl der Blutspender: 608
 Referenzbereich (Titerbereich): <2 - 8
 Messwerte oberhalb des Referenzbereiches: Anzahl: 2
 Mittlerer Durchseuchungstiter: 1
 Serumverdünnung für Screening (Vorschlag): 1:2 oder 1:5

ASMA

Anzahl der Blutspender: 601
 Referenzbereich (Titerbereich): <2 - 16
 Messwerte oberhalb des Referenzbereiches: Anzahl: 9
 Mittlerer Durchseuchungstiter: 1
 Serumverdünnung für Screening (Vorschlag): 1:2 oder 1:5

PCA auf Rattenmagen

Anzahl der Blutspender: 598
 Referenzbereich (Titerbereich): <2 - 20
 Messwerte oberhalb des Referenzbereiches: Anzahl: 13
 Mittlerer Durchseuchungstiter: 1
 Serumverdünnung für Screening (Vorschlag): 1:2 oder 1:5

Spezifität:

Nach der Ermittlung des Referenzbereiches kann die diagnostische Spezifität des Assays daraus abgeleitet werden. Die Spezifität eines Tests gibt an, wie viel Prozent der Gesunden ein „normales“ Testergebnis haben („richtig negativ“). Die Anzahl aller Gesunden entspricht der Summe aus „richtig negativ“ und „falsch positiv“.

Die diagnostische Spezifität wird gemäß folgender Formel definiert:

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl richtig Negative}}{\text{Anzahl richtig Negative} + \text{Falsch Positive}} \times 100 \%$$

Beim Biognost® Autoscreen IFT auf Rattenschnitten ergibt sich für ANA eine Spezifität von 98%, für AMA von 100%, für ASMA von 99% und für PCA von 98%.

2. Sensitivität:

Untersuchung von erkrankten Personen:

Die Sensitivität eines Tests gibt an, wieviel Prozent der Kranken ein pathologisches Testergebnis haben („richtig positiv“). Die Anzahl aller Erkrankten entspricht der Summe aus „richtig positiv“ und „falsch negativ“.

ANA auf Rattenleber

Anzahl der Patienten: 12
 Messergebnisse (Titer): 128 - 2048
 Messwerte unterhalb des Referenzbereiches: Anzahl: 0

AMA

Anzahl der Patienten: 7
 Messergebnisse (Titer): 640 - 2048
 Messwerte unterhalb des Referenzbereiches: Anzahl: 0

ASMA

Anzahl der Patienten: 4
 Messergebnisse (Titer): 160 - 320
 Messwerte unterhalb des Referenzbereiches: Anzahl: 0

PCA auf Rattenmagen

Anzahl der Patienten: 4
 Messergebnisse (Titer): 160 - 256
 Messwerte unterhalb des Referenzbereiches: Anzahl: 0

Die diagnostische Sensitivität wird gemäß folgender Formel definiert:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl richtig Positive}}{\text{Anzahl richtig Positive} + \text{Falsch Negative}} \times 100 \%$$

Beim Biognost® Autoscreen IFT auf Rattenschnitten ergibt sich für ANA, AMA, ASMA und PCA jeweils eine Sensitivität von 100%.

Beim Biognost® Autoscreen ANA / AMA / ASMA / PCA IFT kann bei Vorliegen entsprechender Symptome jede spezifische Fluoreszenz auf eine Erkrankung hindeuten. Gegebenenfalls sollte das Serum auch noch unverdünnt untersucht werden.

Obige Werte sollten in den einzelnen Labors kritisch überprüft werden. Jedes Labor sollte eigene Grenztiter unter Einbeziehung der regionalen Besonderheiten definieren. Vor allem bei Kindern, Senioren und immungeschwächten Patienten sollte mit niedrigeren Grenztitern gearbeitet werden. Statistische Auswertungen können bei Fallzahlen unter 10 000 ungenau sein.

LITERATUR

1. Klein R., Berg P.A.: Serologische Befunde bei Autoimmunerkrankungen der Leber. Lab.med. 13, 1989, 220-226.
2. Tan E.M., Chan E.K.L., Sullivan K.F., Rubin R.L.: Antinuclear Antibodies (ANAs): Diagnostically Specific Immune Markers and Clues Toward the Understanding of Systemic Autoimmunity. Clin. Immun. Immunopath. 47, 1988, 121-141.
3. Molden D.P.: ANA profiles in systemic rheumatic disease. Diagnostic Medicine, June 1985, 12-18.
4. Nakamura R.M., Peebles C.L., Molden D.P., Tan E.M.: Advances in Laboratory Tests for Autoantibodies to Nuclear Antigens in Systemic Rheumatic Diseases. Lab. Medicine 15, 1984, 190-198.

Bios®, Biosite®, Biognost®, Biolisa®, Biosave®, Biosorb®, Biomedix®, Bionostix®, Biotik®, Biochip®, Bioservice®, Biotainer®, Biodata®, Diagnos® an Recipe® are registered trademarks of Bios® GmbH, Germany

Die mit ® gekennzeichneten Warenzeichen in diesem Text sind Eigentum der Fa. Bios GmbH.

Die Gebrauchsinformationen der Firma Bios Labordiagnostik GmbH sind geistiges Eigentum der Fa. Bios und nur nach den Vorgaben der Firma Bios zu verwenden.

Bios® Labordiagnostik GmbH, Hofmannstr. 7, D-81379 München,
 Fon/Fax: +49 89/898895-41/40, e-mail: bios@bios-world.com

5. Bernstein R.M., Neuberger J.M., Bunn C.C., Callender M.E., Hughes G.R., Williams R.: Diversity of Autoantibodies in primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 55, 1984, 553-560.
6. Berg P.A., Klein R.: Mitochondrial Antigens and Autoantibodies: from Anti-M1 to Anti-M9. *Klin. Wschr.* 64, 1986, 897-909.
7. Berg P.A.: Klinik und Immunologie der autoimmunen chronisch aktiven Hepatitis und der primär-biliären Zirrhose. *Immun. Infekt.* 10, 1982, 3-14.
8. Storch W.: Diagnostische Bedeutung von Antikörpern gegen Zellorganellen (Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum und Ribosomen). *Schweiz. Med. Wschr.* 113, 1983, 47-59.
9. McMillan S.A., Malderdice J.M., McKee C.M., Dawson A.T., Callender M.E., Fulton, T.T., Haire M.: Diversity of autoantibodies in patients with antimitochondrial antibody and their diagnostic value. *J. Clin. Pathol.* 40, 1987, 232-236.
10. Berg P.A., Klein R.: Immunology of primary biliary cirrhosis. *Baillieres Clin. Gastroent.* 1, 1987, 675-707.
11. Klein R., Maisch B., Kochsiek K., Berg P.A.: Demonstration of organ specific antibodies against heart mitochondria (anti-M7) in sera from patients with some forms of heart diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 58, 1984, 283-292.
12. Bottazzo G., Florin-Christensen A., Fairfax A., Swana G., Doniach D., Groeschel-Stewart U.: Classification of smooth muscle autoantibodies detected by immuno-fluorescence. *J. Clin. Path.* 29, 1976, 403-410.
13. Andersen P., Thestrup K., Ladefoged K.: Studies of Smooth-Muscle Antibodies in Acute Hepatitis. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. C* 84, 1976, 365-371.
14. Whitehouse J.M.A., Holborow E.J.: Smooth Muscle Antibody in Malignant Disease. *British Medical J.* 27, 1971, 511-513.
15. Kurki P., Linder E., Mietinen A., Alltham O.: Smooth Muscle Antibodies of Actin and "Non-actin" Specificity. *Clin. Immunol. Immunopath.* 9, 1978, 443-453.
16. Doniach D.: Diagnostische Autoantikörperbestimmungen bei Lebererkrankungen. Kühn H.A., Wernze H.: *Klinische Hepatologie*, Stuttgart 1979, 350-363.
17. Ireton H.J.C., Muller H.K., McGiven A.R.: Human Antibody Against Rat Gastric Parietal Cells and Kidney Brush Border. *Clin. Exp. Immunol.* 8, 1971, 783-789.
18. Strickland R.G., Hooper B.: The Parietal Cell Heteroantibody in Human Sera: Prevalence in a Normal Population and Relationship to Parietal Cell Autoantibody. *Pathology* 4, 1972, 259-263.
19. Hawkins B.R., McDonald B.L., Dawkins R.L.: Characterisation of immunofluorescent heterophile antibodies which may be confused with autoantibodies. *J. Clin. Path.* 30, 1977, 299-307.
20. Chisholm M.: Immunology of Gastritis. *Clin. Gastroenterol.* 5, 1976, 419-428.
21. Glass J.: Immunology of Atrophic Gastritis. *N. Y. State J. Med.* 1977, 1697-1706.
22. Penner E., Albini B., Milgram F.: Gastrointestinal Tract Diseases. *Princip. Immunol. Diagn.* 67, 1981, 398-404.
23. Weller T.H., Coons A.H.: Fluorescent Antibody Studies with Agents of Varizella and Herpes Zoster Propagated in vitro. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 86, 1954, 789-794.
24. Riggs J.L., Siewald R.J., Burckhalter J.H., Downs C.M., Metcalf T.G.: Isothiocyanate Compounds as Fluorescent Labeling Agents for Immune Serum. *Am. J. Pathol.* 34, 1958, 1081-1097.
25. Gleeson P.A., Toh B.-H.: Molecular targets in pernicious anaemia. *Immunology Today* 12, 1991, 233-238.
26. Clemente M.G., Meloni A., Obermayer P., Frau F., Manns M.P., de Virgili S.: Two Cytochromes P450 Are Major Hepatocellular Autoantigens in Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1. *Gastroenterol.* 114, 1998, 324-328.
27. Thomas, Lothar: *Labor und Diagnose*, 5. Auflage 1998, 1495.