

Laborchemische Möglichkeiten zur Differenzierung chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen Aktueller Stand, neue Trends

Einleitung

Die serologische Untersuchung bietet einen wesentlichen Beitrag zur Differenzierung chronisch entzündlicher rheumatischer Krankheitsbilder. Chronisch entzündliche, rheumatische Erkrankungen können mit Symptomen beginnen, die zunächst keine sichere Krankheitszuordnung erlauben und eine breite Palette von Entitäten in die Differentialdiagnose mit einschließen lassen. Oft ist es wesentlich, die Diagnose zu stellen, bevor die Chronizität oder die rasche Progredienz mit möglicherweise irreversiblen Organschädigungen durch die Verlaufsbeobachtung angezeigt wird.

Nach der neuen Einteilung der chronischen Polyarthritiden durch die »American Rheumatism Association (ARA)« entfallen die Ausschlusskriterien mit der Begründung, daß z.B. eine Gicht, ein Plasmozytom oder andere Störungen, durchaus als Zweiterkrankung vorliegen können (4). Die Polymyalgia rheumatica, bei der manchmal eine symmetrische Polyarthritiden der Finger- und Handgelenke zu beobachten ist, sowie das primäre Sjögren-Syndrom mit Polyarthritiden (10) müssen jedoch weiterhin ausgeschlossen werden. Der systemische Lupus erythematosus, die Psoriasisarthritis, die Mischkollagenose und das Reiter-Syndrom erfüllen häufig eine ganze Reihe der neuen Kriterien, so daß in diesen Fällen zur Vorsicht bei der Diagnose einer chronischen Polyarthritiden zu raten ist.

Die Hauptaufgabe der speziellen serologischen Untersuchungen ist es, bei Nachweis allgemeiner Entzündungsparameter nach möglichst krankheitsspezifischen Markern zu suchen, die auch eine prognostische Beurteilung erlauben und eine wichtige Information für die richtige Therapieentscheidung liefern. Infekt-assoziierte Arthritiden, wie z.B. die Lyme-Arthritis (54), eine Mononukleose, eine Gonorrhoe oder eine Lues müssen durch Antikörpertests beziehungsweise Erregersuche ausgeschlossen werden.

Für die Differenzierung chronisch entzündlicher Gelenkerkrankungen spielen zelluläre Tests zum Nachweis spezifischer autoreaktiver Lymphozyten oder Verfahren zur Ermittlung einer Antikörper-vermittelten zellulären Zytotoxizität (ADCC) bisher nur eine untergeordnete Rolle. Auf die Bestimmungen des HLA-B-27-Antigens soll hier nicht näher eingegangen werden. Die Bedeutung eines positiven Befundes für die Diagnose des Morbus Bechterew, des Reiter-Syndroms oder einer Enteri-

tis-assoziierten Arthritis wird häufig überschätzt; ein negativer HLA-B-27-Befund macht jedoch eine solche Diagnose unwahrscheinlich.

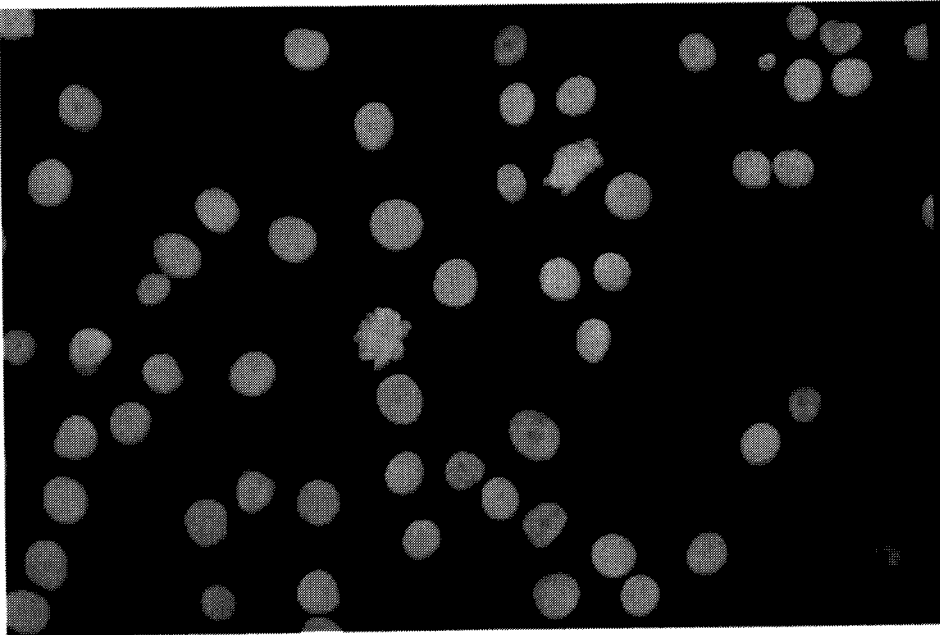
Unter den serologischen Tests sind die üblicherweise bestimmten IgM-Rheumafaktoren zwar recht charakteristisch für die chronische Polyarthritis (30); sie können jedoch auch bei einem Teil der Kollagenosen, im Laufe von nicht-rheumatischen entzündlichen Erkrankungen, bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen (35) oder altersabhängig sogar bei einigen Normalpersonen nachgewiesen werden (48). Rheumafaktoren vom IgA-und/oder IgG-Typ sind jedoch meist nur bei der chronischen Polyarthritis anzutreffen (51). Gezielte Antikörpertests können für die prognostische Beurteilung rheumatischer Krankheitsbilder wichtig sein. Zum Beispiel kann das RAYNAUD-Phänomen mit spezifischen serologischen Phänomenen der Diagnose einer Kollagenose, meist einer progressiven Sklerodermie, eines CREST-Syndroms oder eines SLE um Monate bis Jahre vorausgehen (14, 24). Die im folgenden zu besprechenden spezifischen serologischen Marker beinhalten insbesondere Antikörpertests, die auf eine Abgrenzung der Kollagenosen hinzielen.

Screening auf antinukleäre Antikörper (ANA)

Antinukleäre Antikörper (ANA) können gegen eine Zahl verschiedener Zellkernantigene gerichtet sein (9). Für das initiale Screening auf ANA wird meist der indirekte Immunfluoreszenz-(IFL)-Test auf Kryostatschnitten humaner oder tierischer Gewebe angewandt. Wegen der klareren Beurteilbarkeit und der Möglichkeit, auch Antikörper gegen den GOLGI-Apparat, das endoplasmatische Retikulum, Zentromere und das Zytoskelett erkennen zu können, führen wir den Test gleichzeitig an mit Methanol schockfixierten einschichtigen Zellkulturen definierter Zelllinien durch.

Die vier ANA-Grundmuster im IFL-Test – diffus (= homogen), gesprenkelt (= speckled), peripher (= ringförmig, perinukleär) und nukleolär – sind in Abbildung 1 dargestellt. Niedrigtitrige ANA sind nicht selten auch bei Normalpersonen nachzuweisen, während Titer von 1:80 und darüber meist auf eine chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung hinweisen. Das nukleoläre Muster ist charakteristisch für die progressive Sklerodermie (6). Die ringförmige Fluoreszenz ist bei Lupus-erythematoses-ähnlichen Autoimmunerkrankungen zu beobachten und entspricht im Western-Blot einer Bindung an die Lamine B, A oder C (27), die die wesentlichen Polypeptide der Kernhülle darstellen (16). Das diffuse und das gesprenkelte Muster können abhängig vom Antigensubstrat im Test in wechselnder Häufigkeit bei verschiedenen Kollagenosen nachgewiesen werden (8).

1 a



1 b

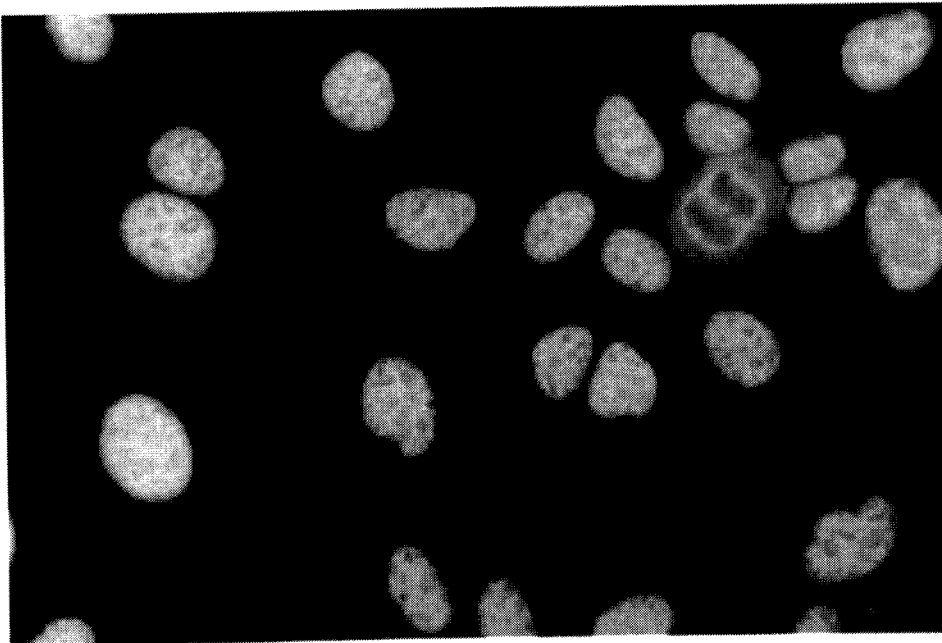
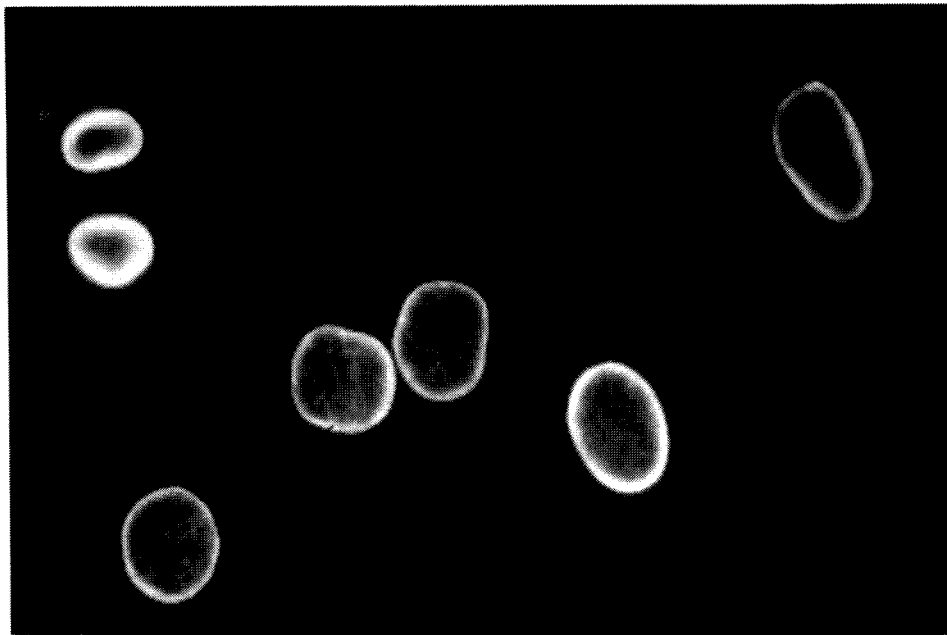


Abb. 1 a-d: Grundmuster der antinukleären Antikörper, nachgewiesen an verschiedenen Zelllinien als Antigen
a) diffus b) gesprenkelt
Diese Muster können nur in etwa bestimmten entzündlichen rheumatischen Erkrankungen zugeordnet werden

1c



1d

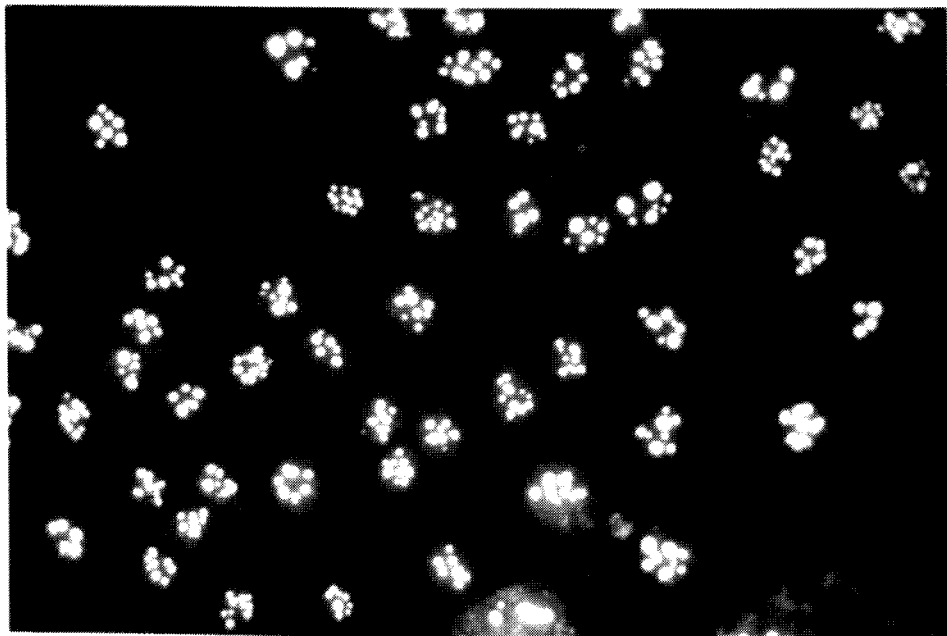


Abb. 1 a–d: 4 Grundmuster der antinukleären Antikörper, nachgewiesen an verschiedenen Zelllinien als Antigen
c) perinukleär d) nukleolär
Diese Muster können nur in etwa bestimmten entzündlichen rheumatischen Erkrankungen zugeordnet werden

Antikörper gegen Doppelstrang-DNS (dsDNA) in der Diagnostik des systemischen Lupus erythematodes (SLE)

Antikörper gegen Doppelstrang-DNS sind pathognomonisch für den systemischen Lupus erythematodes (41). Für die Diagnose des SLE reicht aber der Nachweis dieser Antikörper alleine nicht aus, sondern es sind mindestens drei weitere SLE-Kriterien zu erfüllen (45). Niedrige dsDNA-Antikörperspiegel, insbesondere IgM-Anti-DNA können gelegentlich auch bei Patienten mit chronischer Polyarthritis unter D-Penicillamintherapie (22), bei gesunden Familienangehörigen von SLE-Patienten (42) oder bei verschiedenen Erkrankungen gefunden werden (40). Hohe Spiegel von dsDNA-Antikörpern kommen jedoch nur beim SLE vor.

Der klassische Radioimmunassay für den Nachweis von Anti-dsDNA (FARR-Assay) besitzt zwar eine hohe Krankheitsspezifität (33); er ist aber relativ aufwendig. Für Screeninguntersuchungen wird häufig der Crithidia-luciliae-Test verwendet. Der Kinetoplast dieses Flagellaten besteht fast ausschließlich aus dsDNA, so daß Anti-dsDNA im Serum an der Fluoreszenz im indirekten IFL-Test zu erkennen sind (Abb. 2). Der Test ist zwar spezifisch (1), aber nicht sehr sensitiv. Wir verwenden zum Screening einen rasch durchführbaren spezifischen ELISA, in dem die Mikrotiter-Platten mit biosynthetischer dsDNA beschichtet sind. Antikörper gegen Einzelstrang-DNA (ssDNA) sind weniger SLE-spezifisch.

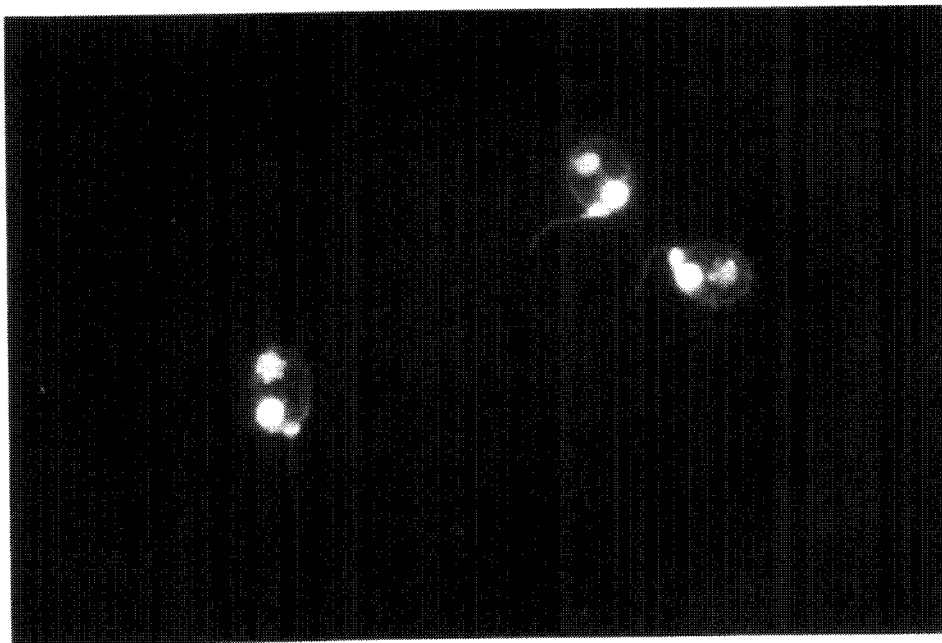


Abb. 2 Anti-dsDNA-Antikörper nachgewiesen mit dem indirekten Immunfluoreszenztest am *Crithidia luciliae*
Das Serum des Patienten mit einem systemischen Lupus erythematodes (SLE) reagiert mit dem Kinetoplast des Geißeltierchens

Intraindividuell spiegelt die Höhe der Spiegel von dsDNA-Antikörpern die Aktivität des SLE wider. Der floride SLE ist gekennzeichnet durch eine extreme Hyperreaktivität der B-Lymphozyten, die auch durch Lektine in vitro nicht gesteigert werden kann. Außerdem ist bei der aktiven Krankheit die durch Mitogene stimulierte Interleukin-2-Produktion gestört und die Zahl der IL-2-Rezeptoren exprimierenden Lymphozyten im peripheren Blut gesteigert (52). Dies spricht für eine polyklonale zelluläre Aktivierung bei dieser Krankheit.

Bedeutung der Cardiolipin-Antikörper

Die Bestimmung von Antikörpern gegen Phospholipide, insbesondere Cardiolipin-Antikörper und das Lupus-Antikoagulans, bietet neue Möglichkeiten für die serologische Diagnostik. Cardiolipin-Antikörper können insbesondere beim SLE gefunden werden, und sie sind dann oft assoziiert mit klinischen Manifestationen wie spontanen Aborten, Thrombozytopenie, Venenthrombosen u.a. (18, 28). Diese Antikörper können assoziiert mit dem Lupus-Antikoagulans auftreten und zu einem falsch-positiven Syphilitest (VDRL) Anlaß geben. Anti-Cardiolipin-Antikörper können aber auch bei einer ganzen Reihe anderer rheumatischer und nicht-rheumatischer Erkrankungen nachgewiesen werden. Der Antikörpertest hat sich insbesondere zur Verlaufsbeobachtung von Patienten mit rezidivierenden Thrombosen als nützlich erwiesen. Wenn bei solchen Patienten die Marcumartherapie trotz hoher Anti-Cardiolipin-Antikörper unterbrochen wird, so ist die Gefahr für erneute Thrombosen stark erhöht (5, 19).

Antikörper gegen Histone zur Abgrenzung des Pseudo-SLE

Antikörper gegen Histone können in niedrigen Titern bei der Hälfte der Fälle von SLE nachgewiesen werden (STOLLAR 1971). Einige Medikamente wie Hydralazin und Procainamid können ein lupusähnliches Krankheitsbild hervorrufen, das mit dem Auftreten hochtitriger Histon-Antikörper einhergeht (15, 34). Die meisten Patienten, die über ein Jahr mit Procainamid behandelt werden, entwickeln solche Histon-Antikörper. Bei einem Viertel dieser Fälle treten bei weiterer Gabe des Medikaments spezifische Antikörper gegen den H2A-H2B-Komplex auf, die eine bevorstehende klinische Verschlechterung und die Entwicklung eines Pseudo-SLE anzeigen. Insbesondere der Nachweis von Histon-Antikörpern bei fehlenden Anti-dsDNA oder anderen Nicht-Histon ANA legt den dringenden Verdacht auf einen solchen medikamenteninduzierten SLE nahe. In diesen Fällen verschwinden die Krankheitszeichen nach Absetzen des Medikaments (17); die Histon-Antikörper können jedoch noch über mehr als ein halbes Jahr nach Abbruch der Behandlung nachzuweisen sein.

Anti-Zentromer-Antikörper bei der Diagnose des CREST-assoziierten RAYNAUD-Phänomens

Anti-Zentromer-Antikörper (ACA) sind insbesondere bei Patienten mit der CREST-Variante der Sklerodermie (Calcinose, RAYNAUD-Syndrom, Oesophagus-Motilitätsstörung, Sklerodaktylie, Teleangiektasie) nachzuweisen. Patienten mit einer diffusen progressiven Sklerodermie sind meist ACA negativ (43, 32, 11). Nach einigen Studien zeigt das Vorhandensein dieser Antikörper bei Patienten mit RAYNAUD-Phänomen das spätere Auftreten eines CREST-Syndroms an (46). ACA sind auch bei einigen Patienten mit anderen Krankheiten wie der primär biliären Zirrhose gefunden worden (7).

Die ACA geben im indirekten IFL-Test ein fein gesprenkeltes Muster auf Zellen in der Interphase, und sie zeigen ihre charakteristische Zentromerfärbung nur in der Zellteilungsphase. Daher eignen sich Zellkulturen mit einer hohen Umsatzrate besonders als Antigen für den Test. Mit dem Immuno-Blot konnten die relevanten antigenen Zentromerproteine (CENP) identifiziert werden (12). Seren von Patienten mit einem CREST-assoziierten RAYNAUD-Syndrom reagieren mit dem niedermolekularen CENP-A (25).

Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA)

Der ENA-Komplex ist eine salzlösliche Klasse von nukleären Nicht-Histon-Proteinen. Im indirekten Immunfluoreszenztest geben die Antikörper ein gesprenkeltes ANA-Muster. Die Extrakte aus lymphoblastoiden Zelllinien (Wil-2), Thymus oder Milz dienen zunächst generell als Substrat bei der Suche nach Antikörpern gegen verschiedene ENA (38). Die wichtigsten ENA-Antikörper sind in der Tabelle unten aufgelistet. Einige von ihnen, wie Sm, Ro, La, Jo-1, Mi-1 werden nach dem Namen des Patienten bezeichnet, bei dem die entsprechende Spezifität erstmals nachgewiesen worden ist. Bei anderen wie den Ribonukleoproteinen (RNP) dient die biochemische Natur des Antigens als Grundlage. Bei der letzten Gruppe PM-1 (Polymyositis), Scl-70 (Sklerodermie) oder RANA (rheumatoid arthritis nuclear antigen) steht der Name für die mit dem Antikörper assoziierte Krankheit.

Liste wichtiger Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA)

<i>Bezeichnung der Antikörper</i>	<i>Assoziierte Erkrankung</i>
Ro/SS-A	SLE/primäres SJÖGREN-Syndrom
La/SS-B	SLE/sekundäres SJÖGREN-Syndrom
Sm, Ma, Ku	SLE
nRNP	Mischkollagenose/SLE
Scl-70	Progressive Sklerodermie
PM-1, Jo-1, Mi-2	Polymyositis/Dermatomyositis

(SLE = systemischer Lupus erythematoses)

Definierte Patientenserum dienen beim OUCHTERLONY-Test als Referenzproben, wobei eine Kongruenz der Präzipitationslinie eines Patientenserums mit einem Markerserum die Identität des Antikörpers und die mögliche Identität der assoziierten Krankheit des Patienten anzeigt (44). Durch eine Verwendung der Western-Blot-Technik kann die Sensitivität des Nachweises erheblich gesteigert und die krankheitsspezifische Antikörperreaktivität bestimmten Proteinbanden zugeordnet werden. Für die Bestimmung der Antikörper gegen charakterisierte oder isolierte ENAs, wie z. B. Scl-70, die Topoisomerase I (39) stehen heute Radioimmunassays (53) oder ELISA-Tests (23) zur Verfügung.

Antikörper gegen das Ro/SS-A-Antigen wurden erstmals bei SLE-Patienten nachgewiesen. Sie können heute als Marker für eine ganze Reihe von Kollagenosen angesehen werden (2). Mit diesen Autoantikörpern sind neben dem SLE das primäre Sjögren-Syndrom, der kongenitale Herzblock, der subakute kutane LE, der »ANA-negativ« LE sowie leukozytoklastische Vaskulitiden assoziiert (31). Beim neonatalen LE ist das Auftreten und Verschwinden der diaplazentar übertragenen IgG-Antikörper gegen das Ro-Antigen eng assoziiert mit der Krankheitsaktivität (49). Dies läßt eine direkte Beteiligung dieser Antikörper bei der Pathogenese des neonatalen LE annehmen.

Die (Ha)La/SS-B-Antikörper können bei jedem dritten bis vierten Patienten mit SLE (50) und auch beim sekundären Sjögren-Syndrom im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen nachgewiesen werden (3). SS-B-Antikörper sind speziesspezifisch. Daher sind zu ihrem Nachweis menschliche Antigene erforderlich (20). Antikörper gegen das Sm-Antigen sind sehr SLE-spezifisch und wurden bei solchen Patienten in den USA in etwa 25 % der Fälle nachgewiesen (21). Dagegen sind diese Antikörper bei mitteleuropäischen SLE-Patienten nur sehr selten nachzuweisen (26).

Bei der Mischkollagenose (Synonyma: *mixed connective tissue disease* [MCTD; SHARP-Syndrom]) können meist Antikörper gegen nukleäres RNP nachgewiesen werden (37). Die Hoffnung, daß durch die verschiedenen ENA-Antikörper eine signifikante Beziehung zu einer krankheitsbedingten Organmanifestation z. B. von Herz, Lungen oder Nieren nachzuweisen wäre, hat sich bisher nicht erfüllt.

Antikörper gegen Zytoplasmabestandteile neutrophiler Granulozyten (ACPA)

Bei der WEGENERSchen Granulomatose, anderen systemischen Vaskulitiden und bei der rapid progressiven Glomerulonephritis können manchmal Arthralgien oder polyarthritische Beschwerden ganz im Vordergrund stehen. Besonders wenn eine Beteiligung des Respirationstrakts und der Nieren vorliegt, ist die Untersuchung auf Granulozyten-Antikörper indiziert. Antikörper gegen Zytoplasmabestandteile neutrophiler Granulozyten sind mit dem Namen »antizytoplasmatische Antikörper (ACPA)« belegt worden. Die zytoplasmatischen Granulozyten-Antikörper wurden

erstmals mit dem indirekten Immunfluoreszenztest an Äthanol-fixierten Granulozyten und Monozyten bei Patienten mit WEGENERScher Granulomatose nachgewiesen (Abb. 3). Neuerdings stehen hierfür auch kommerzielle ELISAs zur Verfügung (13). Die Antikörper sind bei der floriden Erkrankung in fast allen Fällen positiv (47). Eine therapeutisch erzielte Remission ist mit einem deutlichen Titerabfall und gegebenenfalls einem Verschwinden der Antikörper verbunden. Im Falle einer Exazerbation steigen die Titer wieder an, während bei Superinfektionen keine Titerveränderungen zu verzeichnen sind (29).

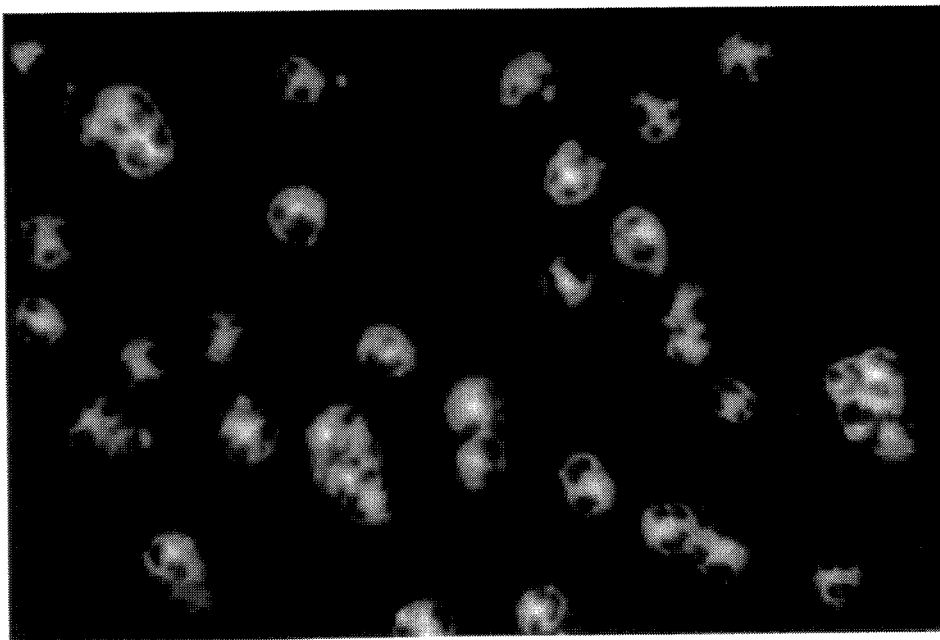


Abb. 3 Antikörper gegen Zytoplasmabestandteile von Granulozyten (ACPA) nachgewiesen im indirekten Immunfluoreszenztest bei einer Patientin mit aktiver WEGENERScher Granulomatose

Abschließende Bemerkungen

Die Autoantikörper-Bestimmung bietet eine wertvolle Hilfe für die Differenzierung chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen. Es bleibt jedoch unklar, welche Rolle diese Antikörper in der Pathogenese rheumatischer Erkrankungen spielen und wie die nachgewiesenen zirkulierenden Antikörper mit den inflammations- und destruktionsfördernden Immunkomplexablagerungen im Gewebe in Beziehung stehen. Ebenso ist noch nicht bekannt, welche Stimuli zur erhöhten Produktion dieser Antikörper führen und welche Kontrollmechanismen ihre Bildung unter physiologischen Bedingungen hemmen. Fortschritte in diesen basalen Fragen können neue Möglichkeiten für die praktische Diagnostik und Therapie eröffnen.

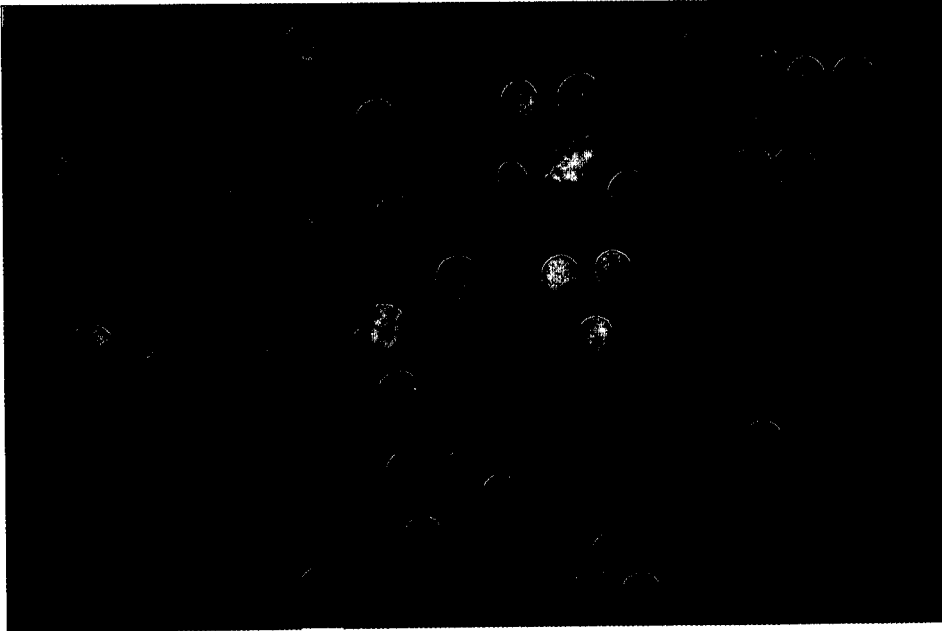
Literatur

1. AARDEN, L. A., E. R. DE GROOT, T. E. W. FELTKAMP: Immunology of DNA. III Crithidia luciliae, a simple substrate for the determination of anti-ds DNS with the immunofluorescence technique. *Ann. N. Y. Acad. Sci. (USA)* 254 (1975) 505
2. ALEXANDER, E. L., F. C. ARNETT, T. T. PROVOST, M. B. STEVENS: Sjögren's syndrome: association of anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann. Intern. med.* 98 (1983) 155
3. ALSPAUGH, M. A., W. W. BUCHANAN, K. WHALEY: Precipitating antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and other organ and nonorgan-specific diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 37 (1978) 244
4. ARNETT, F. C., S. M. EDWORTHY, D. A. BLOCH, D. J. MCSHANE, J. F. FRIES, N. S. COOPER, L. A. HEALEY, S. P. KAPLAN, M. H. LIANG, H. S. LUTHRA, T. A. MEDSGER JR., D. M. MITCHELL, D. H. NEUSTADT, R. S. PINALS, J. G. SCHALLER, J. T. SHARP, R. L. WILDER, G. G. HUNDER: The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 31 (1988) 315
5. ASHERSON, R. A., J. K. H. CHAN, E. N. HARRIS, A. E. GHARAVI, G. R. V. HUGHES: Anticardiolipin antibody, recurrent thrombosis, and warfarin withdrawal. *Ann. Rheum. Dis.* 44 (1985) 823
6. BERNSTEIN, R. M., J. C. STEIGERWALD, E. M. TAN: Association of antinuclear and antinucleolar antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin. exp. Immunol.* 48 (1982) 43
7. BERNSTEIN, R. M., M. E. CALLENDER, J. M. NEUBERGER, G. R. V. HUGHES, R. WILLIAMS: Anticentromere antibody in primary biliary cirrhosis. *Ann. Rheum. Dis.* 41 (1982) 612
8. BEUTNER, E. H., S. KRASNY, V. KUMAR, R. TAYLOR, T. P. CHORZELSKY: Prospects and problems in the definition and standardization of immunofluorescence. I. Present levels of reproducibility and disease specificity of antinuclear antibody tests. *Ann. N. Y. Acad. Sci. (USA)* 420 (1983) 28
9. BUSCH, H., R. L. OCHS, H. C. SMITH, D. L. SPECTOR: Nuclear antigenic structures. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 56 (1985) 10
10. CASTRO-POLTRONIERE, A., D. ALARCON-SEGOVIA: Articular manifestations of primary Sjögren's syndrome. *J. Rheumatol.* 10 (1983) 485
11. CATOGGIO, L. J., R. M. BERNSTEIN, C. M. BLACK, G. R. V. HUGHES, P. J. MADDISON: Serological markers in progressive systemic sclerosis. Clinical correlations. *Ann. Rheum. Dis.* 42 (1983) 23
12. EARNSHAW, W. C., N. ROTHFIELD: Identification of a family of human centromere proteins using autoimmune sera from patients with scleroderma. *Chromosoma* 91 (1985) 313
13. FALK, R. J., J. C. JENNETTE: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *New Engl. J. Med.* 318 (1988) 1651
14. FITZGERALD, O., E. V. HESS, G. T. O'CONNOR, G. SPENCER-GREEN: Prospective study of the evolution of RAYNAUD's phenomenon. *Ann. J. Med.* 84 (1988) 718
15. FRITZLER, M. J., E. M. TAN: Antibodies to histone in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 62 (1978) 560
16. GERACE, L., A. BLUM, G. BLOBEL: Immuno-cytochemical localization of the major polypeptides of the nuclear pore complex-lamina fraction: Interphase and methodic distribution. *J. Cell. Biol.* 79 (1978) 546
17. GIOUD, M., M. AIT KACI, J. C. MONIER: Histone antibodies in systemic lupus erythematosus. A possible diagnostic tool. *Arthr. Rheum.* 25 (1982) 407
18. HARRIS, E. N., J. K. H. CHAN, R. A. ASHERSON, V. R. ABER, A. E. GHARAVI, G. R. V. HUGHES: Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. *Arch. Intern. Med.* 146 (1986) 2153

19. HARRIS, E. N., G. R. V. HUGHES: Conference report. Third International Antiphospholipid Conference: Barbecues, rum punches, and kaps.
Ann. Rheum. Dis. 47 (1988) 612
20. HARMON, C. E., J. S. DENG, C. L. PEEBLES, E. M. TAN: The importance of tissue substrate in the SS-A/Ro antigen-antibody system.
Arthr. Rheum. 27 (1984) 166
21. HOCHBERG, M. C., R. E. BOYD, J. M. AHEARN, F. C. ARNETT, W. B. BIAS, T. T. PROVOST, M. B. STEVENS: Systemic lupus erythematosus: A review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets.
Medicine (Baltimore) 64, 5 (1985) 285
22. JAFFE, J. A.: Induction of auto-immune syndromes by penicillamine therapy in rheumatoid arthritis and other diseases.
Springer Semin. Immunopathol. 4 (1981) 193
23. JUAREZ, C., J. L. VILA, C. GELPI, M. AGUSTI, M. J. AMENGUAL, M. A. MARTINEZ, J. L. RODRIGUEZ: Characterization of the antigen reactive with anti-Scl-70 antibodies and its application in an enzyme-linked immunosorbent assay.
Arthr. Rheum. 31 (1988) 108
24. KALLENBERG, C., A. WOUDE, T. HAUW: Systemic involvement and immunologic findings in patients presenting with RAYNAUD's phenomenon.
Ann. J. Med. 69 (1980) 675
25. KREMER, L., J. M. ALVARO-GRACIA, C. OSSORIO, J. AVILA: Proteins responsible for anticentromer activity found in the sera of patients with CREST-associated RAYNAUD's phenomenon.
Clin. Exp. Immunol. 72 (1988) 465
26. LAKOMEK, H.-J., S. WAGENER, M. SCHWOCHAU, H. L. KRUSKEMPER: Der Ha(La)-Antikörper als serologische Kenngröße des systemischen Lupus erythematosus (SLE).
Z. Rheumatol. 47 (1988) 86
27. LASSOUED, K., M.-N. GUILLY, F. DANON, C. ANDRE, D. DHUMEAUX, J.-P. CLAUVEL, J.-C. BROUET, M. SELIGMAN, J.-C. COURVALIN: Antinuclear autoantibodies specific for lamins. Characterization and clinical significance.
Ann. Intern. Med. 108 (1988) 829
28. LOCKSHIN, M. D., T. QAMAR, M. L. DRUZIN, S. GOCI: Antibody to cardiolipin, lupus anticoagulant and fetal death.
J. Rheumatol. 14 (1987) 259
29. LÜDEMANN, G., B. NÖLLE, A. RAUTMANN, S. ROSENBLUM, J. KEKOW, W. L. GROSS: Antizytoplasmatische Antikörper als Seromarker und Aktivitätsparameter der WEGENERSchen Granulomatose.
Dtsch. Med. Wschr. 113 (1988) 413
30. MASI, A. T., S. L. FEIGENBAUM: Seronegative rheumatoid arthritis: fact or fiction?
Arch. Intern. Med. 143 (1983) 2167
31. MAYET, W.-J., M. BACHMANN, E. HERMANN, T. PORALLA, W. E. G. MÜLLER, K.-H. MEYER ZUM BUSCHENFELDE: Das Ro/SS-A-Antigen-Antikörper-System.
Z. Rheumatol. 47 (1988) 80
32. McCARTY, G. A., J. R. RICE, M. L. BEMBE, F. A. BARADA JR.: Anticentromere antibody. Clinical correlations and association with favourable prognosis in patients with scleroderma variants.
Arthr. Rheum. 26 (1983) 1
33. RUBIN, R. L., J. LAFERTY, R. J. CARR: Re-Evaluation of the ammonium sulfate assay for DNA antibody.
Arthr. Rheum. 21 (1978) 950
34. RUBIN, R. L., R. G. JOSLIN, E. M. TAN: Specificity of anti-histone antibodies in systemic lupus erythematosus.
Arthr. Rheum. 25 (1982) 779
35. SCHERBAUM, W. A., K. O. ROSENAU, F. J. SEIF: Rheumafaktoren beim Morbus Basedow.
Z. Rheumatol. 27 (1978) 405
36. SCHERBAUM, W. A., M. BLASCHEK, P. A. BERG, D. DONIACH, G. F. BOTTAZZO: Spectrum and profiles of non-organ-specific autoantibodies in autoimmune diseases. In: J. M. POLAK, S. VAN NORDEN (Hrsg.): *Immunocytochemistry. Modern methods and applications.* 2nd ed. Wright, Bristol 1986, 477
37. SHARP, G. C., W. S. IRWIN, R. L. LAROQUE, C. VELEZ, V. DALY, A. D. KAISER: Association of autoantibodies to different nuclear antigens with clinical patterns of rheumatic disease and responsiveness to therapy.
J. Clin. Invest. 50 (1971) 350

38. SHARP, G. C., W. S. IRVIN, C. M. MAY, H. R. HOLMAN, F. C. MACDUFFIE, E. V. HESS, R. R. SMITH: Association of antibodies to ribonucleoprotein and Sm antigen with mixed connective tissue disease, systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *New Engl. J. Med.* 295 (1976) 1149
39. SHERO, J. H., B. BORDWELL, N. F. ROTHFIELD, W. C. EARNSHAW: High titers of autoantibodies to topoisomerase I (Scl-70) in sera from scleroderma patients. *Science* 231 (1986) 737
40. STOLLAR, B. D.: Reactions of systemic lupus erythematosus sera with histone fractions and histone-DNA complexes. *Arthr. Rheum.* 14 (1971) 485
41. SWAAK, A. J. G., J. GROENWOLD, L. A. AARDEN, T. E. W. FELTKAMP: Detection of anti-dsDNA as diagnostic tool. *Ann. Rheum. Dis.* 40 (1981) 45
42. TALAL, N., R. J. PILLARISETTY, R. J. DEKORATINS, R. P. MESSNER: Immunology regulation of spontaneous antibodies to DNA and RNA. I. Significance of IgM and IgG antibodies in SLE patients and asymptomatic relatives. *Clin. exp. Immunol.* 25 (1976) 377
43. TAN, E. M., G. P. RODNAN, J. GARCIA, Y. MOROI, M. J. FRITZLER, C. PEEBLES: Diversity of anti-nuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.* 23 (1980) 617
44. TAN, E. M.: Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): Their immunobiology in medicine. *Adv. Immunol.* 33 (1982) 167
45. TAN, E. M., A. S. COHEN, J. F. FRIES, A. T. MASI, D. J. MCSHANE, N. F. ROTHFIELD, J. G. SCHALLER, N. TALAL, R. J. WINCHESTER: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.* 25 (1982) 1271
46. TRAMPOSCH, H. D., C. D. SMITH, J. L. SENECA, N. ROTHFIELD: A long-term longitudinal study of anticentromere antibodies. *Arthr. Rheum.* 27 (1984) 121
47. VAN DER WOUDE, F. J., N. RASMUSSEN, S. LOBATO, A. WIK, H. PERMIN, L. A. VAN ES, M. VAN DER GIESSEN, G. K. VAN DER HEM, T. H. THE: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in WEGENER's granulomatosis. *Lancet* 1 (1985) 425
48. WALLER, M., E. C. TOONE, E. VANGHAN, N. CURRY: Study of rheumatoid factor in a normal population. *Arthr. Rheum.* 7 (1964) 513
49. WATSON, R. M., A. T. LAME, N. K. BERNETT: Neonatal lupus erythematosus: A clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine* 63 (1984) 362
50. WESTON, W. L.: Significance and character of SSA (Ro) and SSB (La) antigens. *J. Invest. Dermatol.* 84 (1985) 85
51. WESTSTEDT, M. L., P. HERBRINK, J. L. MOLENAAR, E. DE VRIES, P. VERLAAN, T. STIJNEN, A. CATS, J. LINDEMAN: Rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and vasculitis. *Rheumatol. Int.* 5 (1985) 209
52. WIGFALL, D. R., R. S. SAKAI, D. J. WALLACE, S. C. JORDAN: Interleukin-2 receptor expression in peripheral blood lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients: relationship to clinical activity. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 47 (1988) 354
53. WITTINGHAM, S., J. R. MACKAY, B. D. TAIT: Autoantibodies to small nuclear ribonucleoproteins. A strong association between anti-SS-B (La), HLA-B8, and Sjögren's syndrome. *Austr. NZ. J. Med.* 13 (1983) 565
54. WILSKE, B., R. STEINHUBER, H. BERGMEISTER, V. FINGERLE, G. SCHIERZ, V. PREAC-MURISIC, E. VANEK, B. LORBEER: Lyme-Borreliose in Süddeutschland. *Dtsch. Med. Wsch.* 112 (1987) 1730.

1a



1b

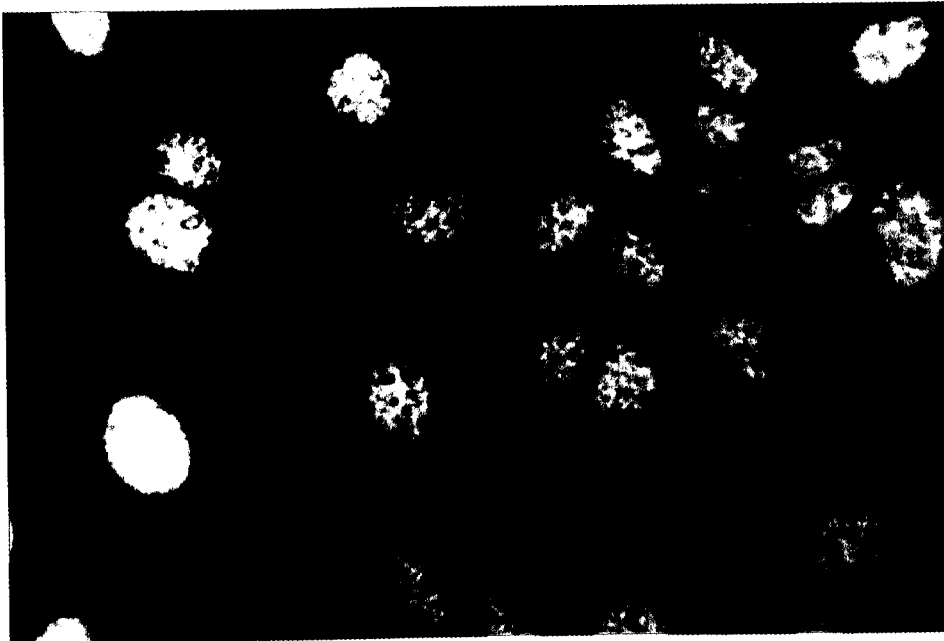
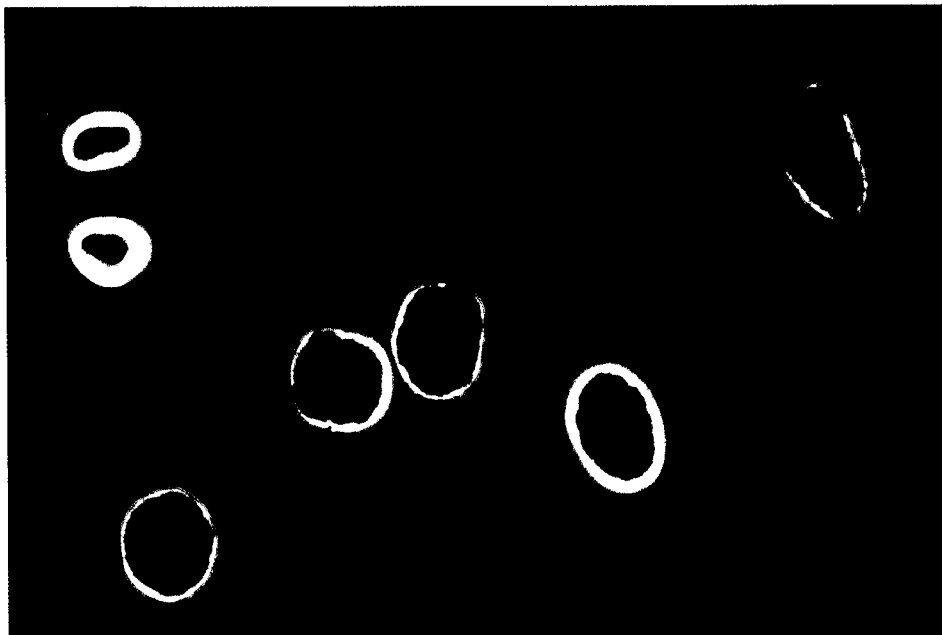


Abb. 1 a-d: Grundmuster der antinukleären Antikörper, nachgewiesen an verschiedenen Zelllinien als Antigen
a) diffus b) gesprenkelt
Diese Muster können nur in etwa bestimmten entzündlichen rheumatischen Erkrankungen zugeordnet werden

1c



1d



Abb. 1 a–d: 4 Grundmuster der antinukleären Antikörper, nachgewiesen an verschiedenen Zelllinien als Antigen
 c) perinukleär d) nukleolär
 Diese Muster können nur in etwa bestimmten entzündlichen rheumatischen Erkrankungen zugeordnet werden

Antikörper gegen Doppelstrang-DNS (dsDNA) in der Diagnostik des systemischen Lupus erythematodes (SLE)

Antikörper gegen Doppelstrang-DNS sind pathognomonisch für den systemischen Lupus erythematodes (41). Für die Diagnose des SLE reicht aber der Nachweis dieser Antikörper alleine nicht aus, sondern es sind mindestens drei weitere SLE-Kriterien zu erfüllen (45). Niedrige dsDNA-Antikörperspiegel, insbesondere IgM-Anti-DNA können gelegentlich auch bei Patienten mit chronischer Polyarthrit unter D-Penicillamintherapie (22), bei gesunden Familienangehörigen von SLE-Patienten (42) oder bei verschiedenen Erkrankungen gefunden werden (40). Hohe Spiegel von dsDNA-Antikörpern kommen jedoch nur beim SLE vor.

Der klassische Radioimmunassay für den Nachweis von Anti-dsDNA (FARR-Assay) besitzt zwar eine hohe Krankheitsspezifität (33); er ist aber relativ aufwendig. Für Screeninguntersuchungen wird häufig der *Crithidia-luciliae*-Test verwendet. Der Kinetoplast dieses Flagellaten besteht fast ausschließlich aus dsDNA, so daß Anti-dsDNA im Serum an der Fluoreszenz im indirekten IFL-Test zu erkennen sind (Abb. 2). Der Test ist zwar spezifisch (1), aber nicht sehr sensitiv. Wir verwenden zum Screening einen rasch durchführbaren spezifischen ELISA, in dem die Mikrotiter-Platten mit biosynthetischer dsDNA beschichtet sind. Antikörper gegen Einzelstrang-DNA (ssDNA) sind weniger SLE-spezifisch.

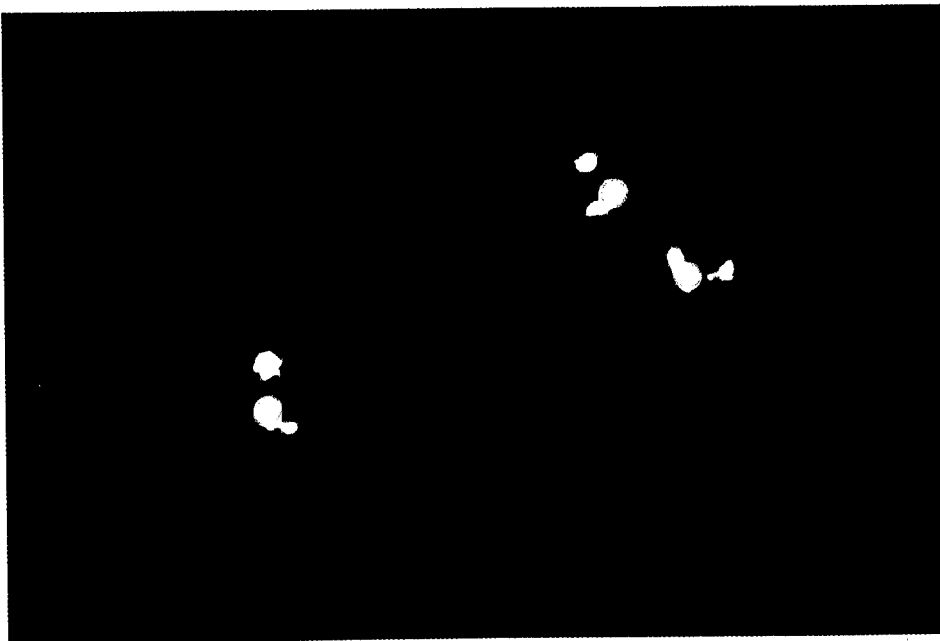


Abb. 2 Anti-dsDNA-Antikörper nachgewiesen mit dem indirekten Immunfluoreszenztest am *Crithidia luciliae*
Das Serum des Patienten mit einem systemischen Lupus erythematodes (SLE) reagiert mit dem Kinetochor des Geißeltierchens

erstmals mit dem indirekten Immunfluoreszenztest an Äthanol-fixierten Granulozyten und Monozyten bei Patienten mit WEGENERScher Granulomatose nachgewiesen (Abb. 3). Neuerdings stehen hierfür auch kommerzielle ELISAs zur Verfügung (13). Die Antikörper sind bei der floriden Erkrankung in fast allen Fällen positiv (47). Eine therapeutisch erzielte Remission ist mit einem deutlichen Titerabfall und gegebenenfalls einem Verschwinden der Antikörper verbunden. Im Falle einer Exazerbation steigen die Titer wieder an, während bei Superinfektionen keine Titerveränderungen zu verzeichnen sind (29).

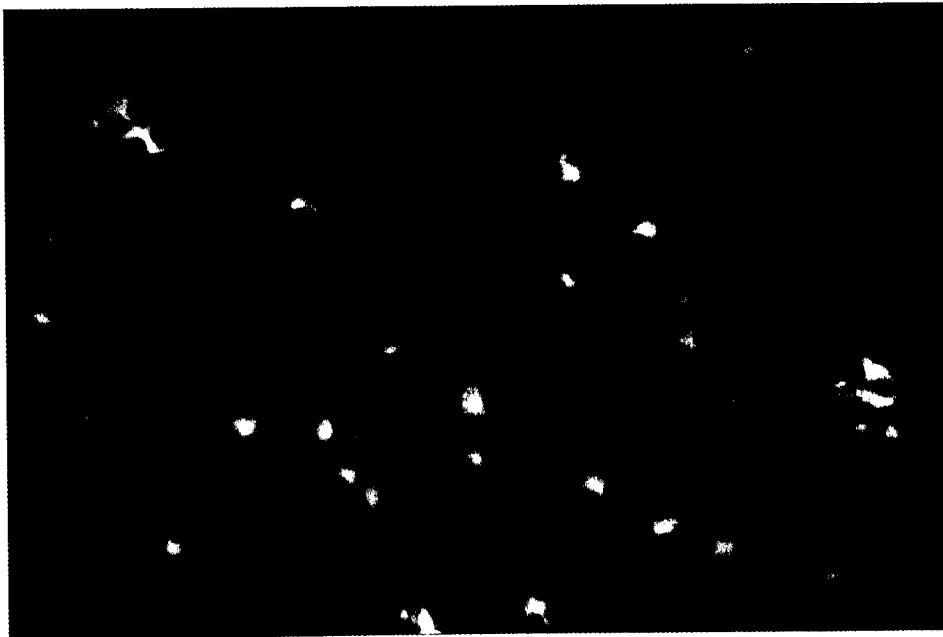


Abb. 3 Antikörper gegen Zytoplasmabestandteile von Granulozyten (ACPA) nachgewiesen im indirekten Immunfluoreszenztest bei einer Patientin mit aktiver WEGENERScher Granulomatose

Abschließende Bemerkungen

Die Autoantikörper-Bestimmung bietet eine wertvolle Hilfe für die Differenzierung chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen. Es bleibt jedoch unklar, welche Rolle diese Antikörper in der Pathogenese rheumatischer Erkrankungen spielen und wie die nachgewiesenen zirkulierenden Antikörper mit den inflammations- und destruktionsfördernden Immunkomplexablagerungen im Gewebe in Beziehung stehen. Ebenso ist noch nicht bekannt, welche Stimuli zur erhöhten Produktion dieser Antikörper führen und welche Kontrollmechanismen ihre Bildung unter physiologischen Bedingungen hemmen. Fortschritte in diesen basalen Fragen können neue Möglichkeiten für die praktische Diagnostik und Therapie eröffnen.