



BIOSCIENTIA
Medizin. Labor. Service.

Fachinformation

Rheumatologische Diagnostik

Klinik und Laboranalytik



Inhaltsverzeichnis

Epidemiologie	03	Symptomorientierte Differenzialdiagnose	22
Arthralgie, Arthritis und Arthrose	04	Gelenkschwellung (Arthritis) der kleinen Gelenke	22
Rheumatologische Basis-Laboranalytik	06	Monoartikulärer und akuter Befall	22
C-reaktives Protein (CRP) [10, 11]	06	Monoartikulärer und chronischer (schleichender) Befall	22
Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) [10, 11]	07	Oligo-/polyartikulärer und akuter Befall	22
Rheumafaktor (RF), Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP-Ak)	07	Oligo-/polyartikulärer und chronischer (schleichender) Befall	22
Antinukleäre Antikörper (ANA), ANA-Subspezifitäten	08	Gelenkschwellung (Arthritis) der mittleren und großen Gelenke	22
ANCA	11	Monoartikulärer und akuter Befall	22
Charakteristische Befunde und Diagnosekriterien entzündlich-rheumatischer Erkrankungen	13	Monoartikulärer und chronischer (schleichender) Befall	23
Rheumatoide Arthritis (rA)	13	Oligo-/polyartikulärer und akuter Befall	23
Weitere Kollagenosen	15	Oligo-/polyartikulärer und chronischer (schleichender) Befall	23
Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)	15	Palindromer Rheumatismus (saltatorische Arthritis)	23
Sjögren-Syndrom	16	Wichtige extraartikuläre Symptome rheumatischer Erkrankungen	23
Mischkollagenose (mixed connective tissue disease/MCTD, Sharp-Syndrom)	17	Dysphagie, Globusgefühl	23
Sklerodermie	17	Dyspnoe	23
Primäre Vaskulitiden	17	Erythema nodosum	23
Reaktive Arthritis und andere seronegative Spondylarthropathien	19	Haarausfall (Alopezie)	24
Kristallarthropathien	20	Hepatosplenomegalie	24
Gicht	20	Lumbalgien und Lumboischialgien (ISG-Symptomatik)	24
Chondrokalzinose (Calciumpyrophosphatdihydrat (CPPD)-Kristallarthropathie, Pseudogicht)	21	Lymphknotenschwellung	24
Hämochromatose-Arthropathie	21	Sicca-Syndrom (Mundtrockenheit, Xerophthalmie)	24
		Muskelschwäche, -schmerzen und Muskelatrophie	24
		RAYNAUD-Syndrom	24
		Literatur	25
		Anhang - Rheumatologische Stufendiagnostik	26

Gelenksymptome gehören zu den häufigsten Gründen für einen Arztbesuch.

Darum Geht's

- Die ersten Monate einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung stellen ein diagnostisches Fenster dar. Auch von Nicht-Rheumatologen – Hausärzten, hausärztlich tätigen Internisten oder Orthopäden – wird eine möglichst frühe Erkennung und Behandlung gefordert.
- Entzündliches Rheuma muss von degenerativ oder fehlstatismyalgisch bedingten Beschwerden differenziert werden. Ein entscheidendes Kriterium ist die Morgensteifigkeit, die bei Patienten mit entzündlicher Gelenkerkrankung oft mehrere Stunden anhält.
- Gibt es Anzeichen für eine rheumatoide Arthritis, gehören Bluttests auf Antikörper und auf akute Entzündungsreaktionen zur Basis-Laboranalytik

Epidemiologie

Nach Schätzungen repräsentieren nicht-traumatische Erkrankungen des Bewegungsapparates 10–15 % der Fälle in der allgemeinärztlichen Praxis. Im Vordergrund steht hierbei der Gelenkschmerz.

Reaktive Arthritiden (reA) und die ankylosierende Spondylitis (SpA) stellen mit die häufigsten entzündlich rheumatischen Erkrankungen dar. In Deutschland sind ca. 800.000 Menschen an SpA (M. Bechterew) bzw. reA erkrankt, dies entspricht 1 % der gesamten und 2–5 % der HLA-B27-positiven Bevölkerung. Jährlich muss mit bis zu 80.000 Neuerkrankungen gerechnet werden. Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen, das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen 20 und 40 Jahren. Als Sonderfall einer reaktiv-septischen Arthritis kann die Lyme-Arthritis gelten, die bei einem Teil (0,1–10 %, Datenlage unklar) der Patienten mit Borrelioseinfektion (jährlich ca. 60.000 Neuinfektionen) in Spätstadien auftreten und in einer Häufigkeit von einigen hundert bis zu einigen tausend Erkrankungen jährlich vorkommen kann. In rheumatologischer Hinsicht kommt der Erkrankung jedoch nicht die große, früher vermutete Bedeutung zu.

Die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (rA) ist ebenfalls hoch und beträgt etwa 500–1.000 Fälle auf 100.000 Einwohner, d. h. ebenfalls ca. 800.000 Menschen in Deutschland leiden an der Erkrankung [1]. Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 30 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner [2] und steigt im Alter von 50–60 Jahren auf 70–80 pro 100.000 Einwohner und Jahr.

Das Verhältnis Frauen zu Männern beträgt etwa 3 zu 1. Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Gelenkprothesen weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer septischen Arthritis auf, deren jährliche Inzidenz in dieser Patientengruppe bei 30–70/100.000 liegt (Normalbevölkerung: 2–10/100.000) [3].

Die Prävalenz des systemischen Lupus erythematoses (SLE) variiert weltweit. Für Nordeuropa und -amerika beträgt sie etwa 40 Fälle /100.000 Einwohner, die Inzidenz in Deutschland liegt bei etwa 5.000 Neuerkrankungen pro Jahr. In 80 % der Fälle sind Frauen im gebärfähigen Alter betroffen [4]. Auch beim Sjögren-Syndrom (SjS) – neben der rheumatoiden Arthritis die häufigste Kollagenose (Prävalenz 100–1000/100.000 Einwohner) – sind Frauen häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 9 zu 1). Myositiden sind mit einer Prävalenz von 6/100.000 Einwohner und einer Inzidenz von 2,5–7,4 Neuerkrankungen/100.000E./Jahr seltener [6]. Die ebenfalls seltene Sklerodermie (Scl) (jährl. Inzidenz 0,2–2,0/100.000, Prävalenz 19–75/100.000) tritt bevorzugt im 3.–5. Lebensjahrzehnt auf, wobei auch hier Frauen bis zu 9-mal häufiger betroffen sind [5].

Die Inzidenz primär systemischer Vaskulitiden (ohne Arteriitis temporalis) beträgt 4,2/100.000 Einwohner und Jahr, ihre Prävalenz liegt bei 20/100.000. Etwa die Hälfte dieser Vaskulitiden zählt zur Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Männer leiden etwas häufiger als Frauen unter einer primären Vaskulitis [7].

Arthralgie, Arthritis und Arthrose

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen manifestieren sich gewöhnlich in objektivierbaren Gelenksymptomen. Hierbei muss zunächst die Arthritis gegenüber der Arthrose (ABB. 1) sowie gegenüber reinen Arthralgien (ABB. 2) abgegrenzt werden.

Jede Arthritis ist abzuklären. Im Vorfeld muss entschieden werden, ob die Symptomatik eher für einen degenerativen oder einen entzündlichen Prozess spricht (Abb. 1). Neben der Differenzierung in entzündliche und nichtentzündliche Ursachen von

Gelenksymptomen kommt der Zahl der betroffenen Gelenke, der Akuität des Geschehens sowie dem Befallsmuster differenzialdiagnostische Bedeutung zu (vgl. TAB. 1, TAB. 2, TAB. 3) [8].



ABB. 1 Die Gelenkpalpation ermöglicht die Differenzierung zwischen Arthrose und Arthritis [8, 9].

Monarthritis	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kristallarthropathien (z. B. Gicht) ■ Septische Arthritis ■ Arthrosen (aktiviert)
Oligoarthritis (2 - 4 Gelenke)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reaktive Arthritiden ■ Psoriasis-Arthritis ■ Spondylitis ankylosans
Polyarthritis (> 4 Gelenke)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rheumatoide Arthritis ■ Psoriasis-Arthritis ■ Systemischer L. erythematodes

Cave: in Frühstadien bei rheumatoider Arthritis häufig (bis zu 30%) monoartikuläre Manifestation!

TAB. 1 Einteilung nach der Zahl der betroffenen Gelenke

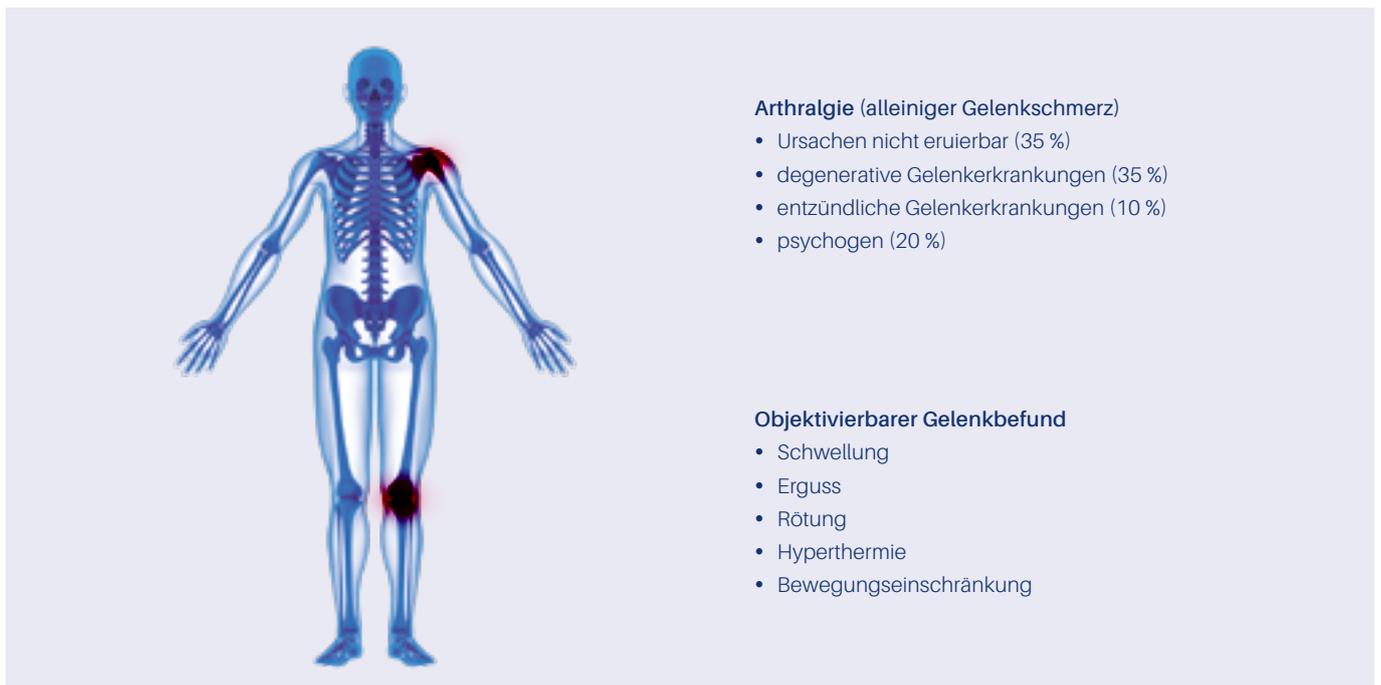


ABB. 2 Isolierte Arthralgien sind ein häufiges, für den Arzt alltägliches Symptom. Nur in wenigen Fällen stellt eine Entzündung die Ursache dar. Zum Ausschluss entzündlicher Ursachen sollten dennoch immer die Entzündungsparameter CRP (C-reaktives Protein) und BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) bestimmt werden. Der objektivierbare Gelenkbefund erfordert grundsätzlich eine weitergehende Diagnostik [8].

Akut (in Stunden)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Kristallarthropathien (z. B. Gicht) ■ Septische Arthritis ■ Palindromer Rheumatismus ■ Selten Rheumatoide Arthritis oft juvenile Rheumatoide Arthritis
Subakut (in Tagen)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Reaktive Arthritiden ■ Kollagenosen ■ Sarkoidose-Arthritis ■ öfter juvenile Rheumatoide Arthritis Rheumatoide Arthritis
Chronisch (in Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Spondylitis ankylosans ■ Arthrosen ■ Psoriasis-Arthritis ■ Selten Rheumatoide Arthritis Juvenile Rheumatoide Arthritis

TAB. 2 Differenzierung nach Akuität des Beginns

BEFALLSTYP	ASSOZIIERTE ERKRANKUNGEN
Große Gelenke	Reaktive Arthritis, Spondylitis ankylosans, Sarkoidose, Chondrokalzinose, Lyme-Arthritis (Knie > 50 %), SLE (Knie, Ellenbogen)
Kleine Gelenke	Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, SLE (PIP, MCP)
Obere Extremität	Rheumatoide Arthritis, Polymyalgia rheumatica
Untere Extremität	Reaktive Arthritis, Gicht
Fingerendgelenke	Psoriasis-Arthritis, Heberden-Arthrose
Symmetrisch	Rheumatoide Arthritis, Kollagenosen mit Gelenkbefall
Asymmetrisch	Reaktive Arthritis, Psoriasis-Arthritis

Cave: Von typischen Mustern abweichende Befunde können vorkommen!

TAB. 3 Differenzierung nach dem Gelenkbefallsmuster

Rheumatologische Basis-Laboranalytik

Bei der Diagnostik rheumatischer Syndrome kommt der Differenzierung zwischen entzündlichen und nichtentzündlichen Ursachen der Beschwerden grundsätzliche Bedeutung zu. Als erste Stufe einer rationellen rheumatologischen Basisdiagnostik sollten daher – ergänzend zur klinischen Befunderhebung – die folgenden Laborparameter untersucht werden [9, 10] (relevante diagnostische Aussagen in Klammern):

- BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit (Entzündungsaktivität)
- CRP = C-reaktives Protein (Entzündungsaktivität)
- BB + DiffBB = Blutbild, Differenzialblutbild (Entzündungsaktivität, Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, Thrombozytose, Thrombopenie)
- ELPHO = Serumelektrophorese (akute/chronische Entzündung, monoklonale Gammopathie)

- FERRITIN (Hämochromatose, chronische Entzündung, Eisenmangelanämie)
- HS = Harnsäure (Gicht)
- URINSTATUS (z. B. Proteinurie, Nephritis, Harnwegsinfekt, Gicht)
- GOT, GPT = Transaminasen (Leberbeteiligung)
- AP, gamma-GT (Leber-, Knochenbeteiligung)
- CA, PO4 = Calcium, Phosphat (Knochenbeteiligung)
- CREA = Creatinin (Nierenbeteiligung)
- CK, LDH = Creatinkinase, Laktatdehydrogenase (Muskelbeteiligung, Polymyositis)
- RF + CCP-Ak = Rheumafaktor und CCP-Antikörper (rheumatoide Arthritis)
- ANA = Antinukleäre Antikörper (Kollagenosen)

Bei entzündlichem Rückenschmerz sollte zusätzlich die immunogenetische Untersuchung auf [9]

- HLA-B27 (Sacroiliitis, Spondylarthritis)

erfolgen. Bei Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Arthralgien und gleichzeitigen vaskulitischen Leitsymptomen (z. B. Episkleritis, Hörsturz, Purpura, Ulcerationen, Livedo reticularis, Mono-/Polyneuritis, Hämaturie) sollten zum Ausschluss einer ANCA-assoziierten Vaskulitis

- Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper ANCA (Immunvaskulitis)

mitbestimmt werden.

C-reaktives Protein (CRP) [10, 11]

In Ergänzung des klinischen Befundes dienen als wichtigste Analyte zur Differenzierung zwischen entzündlicher und nichtentzündlicher Erkrankung das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (s. u.). CRP besitzt eine wichtige Funktion bei der Abwehr bakterieller Pathogene und der Abräumung apoptotischer und nekrotischer Zellen. Bei akute-Phase-Reaktionen wird die Transskription des CRP-Gens hauptsächlich durch Interleukin 6 hochreguliert. CRP reagiert schneller als die Blutsenkungsgeschwindigkeit (Anstieg 6 h nach einem akuten Ereignis, Maximalwert nach 48 h, Halbwertszeit 48 h).

Die CRP-Konzentration im Serum korreliert mit der Entzündungsaktivität. Bei der Rheumatoiden Arthritis werden bei mehr als 90 % aller Erwachsenen erhöhte CRP-Werte gefunden. Bei klinisch manifester Erkrankung korreliert die CRP-Konzentration mit der Krankheitsaktivität, Werte bis 50 mg/L sprechen für eine geringe, Konzentrationen > 100 mg/L für eine sehr hohe Aktivität. Die CRP-Konzentration korreliert allerdings nicht gut mit klinischen Symptomen der Rheumatoiden Arthritis, der Blutsenkungsgeschwindigkeit und dem Rheumafaktor. Ruhe, Analgetika und nicht-steroidale Antirheumatika beeinflussen die

CRP-Konzentration nicht, während Immunsuppressiva (Cortison) zu einem schnellen Rückgang des CRP-Spiegels führen.

Bei anderen Kollagenosen (z. B. SLE, Polymyositis, Sklerodermie) kann die CRP-Konzentration dagegen auch in Schubsituationen im Referenzbereich liegen. Bei CRP-Werten über dem Referenzbereich kommt es zu Überschneidungen mit Konzentrationen, die auch bei Infektionen möglich sind. Werte über 100 mg/L sprechen hierbei in der Regel für eine bakterielle Infektion.

C-REAKTIVES PROTEIN IM REFERENZBEREICH	C-REAKTIVES PROTEIN MÄSSIG ERHÖHT (BIS 50 MG/L)	C-REAKTIVES PROTEIN ERHÖHT (> 50 MG/L)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Arthrose ■ Fibromyalgie ■ Gelegentlich Psoriasisarthritis ■ Gelegentlich Spondylarthritis/reaktive Arthritis ■ SLE, Sklerodermie, Polymyositis ■ Borreliose 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rheumatoide Arthritis (gering bis mäßig aktiv) ■ Psoriasisarthritis ■ Spondylarthritis/reaktive Arthritis ■ Gicht ■ Sarkoidose ■ Vaskulitiden (gering bis mäßig aktiv) ■ SLE, Sklerodermie, Polymyositis ■ Borreliose 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rheumatoide Arthritis ■ Spondylarthritis/reaktive Arthritis (hochaktiv) ■ Vaskulitiden (hochaktiv v. a. Polymyalgia rheumatica, Arteriitis temporalis) ■ Sepsis unter Immunsuppression

TAB. 4 Typische CRP-Konzentrationen bei rheumatischen Erkrankungen

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) [10, 11]

Die BSG wird sowohl durch Akute-Phase-Proteine als auch durch Veränderungen der Immunglobulinkonzentrationen im Plasma sowie durch Immukomplexe beeinflusst. Bei chronischen rheumatischen Erkrankungen ist die BSG daher ein besserer Indikator des längerfristigen Krankheitsverlaufes als das CRP.

Dies gilt vor allem für die Kollagenosen, aber auch für die Polymyalgia rheumatica (PMR). Bei der Arteritis temporalis ist die starke Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit pathognomonisch. Virusinfektionen beeinflussen die BSG weniger als die CRP-Konzentration.

Autoimmunerkrankungen wie rA oder SLE repräsentieren eine häufige und wichtige Gruppe innerhalb der entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Die wichtigsten diagnostischen Screeningtests stellen die Bestimmung des Rheumafaktors (RF), der CCP-Ak sowie der Antinukleären Antikörper (ANA, siehe Seite 8) dar.

HÄUFIG NICHT ERHÖHT	MÄSSIG BESCHLEUNIGT (< 50 MM/H)	ERHEBLICH BESCHLEUNIGT (> 50 MM/H)
<ul style="list-style-type: none"> ■ SLE ■ Dermatomyositis ■ Sklerodermie ■ Psoriasisarthritis ■ Borreliose ■ Fibromyalgie ■ Arthrose 	<ul style="list-style-type: none"> ■ SLE ■ Rheumatoide Arthritis ■ Sklerodermie ■ Psoriasisarthritis ■ Spondylitis ankylosans ■ Spondarthritis/Reaktive Arthritis 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rheumatoide Arthritis ■ FELTY-Syndrom ■ Polymyalgia rheumatica ■ Systemische Vaskulitis

TAB. 5 Blutsenkungsgeschwindigkeit bei rheumatischen Erkrankungen

Rheumafaktor (RF), Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP-Ak)

Der Begriff des Rheumafaktors umschreibt einen Autoantikörper (gewöhnlich vom IgM-Isotyp) gegen die konstante Fc-Region von Immunglobulin G. Die RF-Bestimmung ist die häufigste Autoantikörperanalyse und stellt ein diagnostisches Kriterium der rheumatoiden Arthritis dar. Die RF-Bestimmung weist jedoch bezüglich ihrer diagnostischen Aussagekraft einige erhebliche Nachteile auf [2]:

- in der Frühphase der Erkrankung geringe Sensitivität: in der klinischen Frühphase der rheumatoiden Arthritis sind RF nur bei 40–50 %, vor der klinischen Manifestation nur bei etwa 1/3 der Fälle nachweisbar
- geringe Spezifität: RF finden sich häufig auch bei Gesunden (bis zu 30 %) oder anderen Erkrankungen (SLE bis 35 %, SjS 75–95 %, systemische Vaskulitis 5–20 %, Sarkoidose 5–30 %, chronische Lebererkrankungen 15–70 %, bakterielle und virale Infekte 5–65 %, Parasitosen 20–90 %)

Die isolierte Bestimmung des Rheumafaktors kann daher nicht mehr empfohlen werden.

Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP) reagieren mit unterschiedlichen, im menschlichen Körper vorkommenden citrullinierten Polypeptiden. Wie in zahlreichen Studien bestätigt wurde, weist bei v. a. rheumatoide Arthritis die Bestimmung von CCP-Ak gegenüber der RF-Bestimmung folgende Vorteile auf:

- hohe Spezifität (86 bis > 99 %, meist > 95 %)
- hohe Sensitivität (68 bis 91 %), auch in der Frühphase der Erkrankung (bis zu > 80 %)
- CCP-Ak finden sich bei etwa 50 % der RF-negativen rA-Patienten
- CCP-Ak korrelieren mit der Entwicklung destrukturierender Gelenkveränderungen [12, 13]

CCP-Ak können bis zu 9 Jahre vor der Manifestation klinischer Symptome vorhanden sein. Wird bei unklaren arthritischen Symptomen CCP-Ak nachgewiesen, besteht ein sehr hohes Risiko (bis zu 93 %) für die Entwicklung einer rA innerhalb von 3 Jahren. Dieser Umstand ist für den Primärarzt, in dessen Praxis sich die Patienten mit den – häufig uncharakteristischen – Frühsymptomen einer chronischen Polyarthritis vorstellen, von überragender Bedeutung.

Die kombinierte Untersuchung von CCP-Ak und RF besitzt für die Diagnose einer rA einen positiven prädiktiven Wert von 91% [12]. Als Konsequenz sollten

- CCP-Ak und Rheumafaktor zur frühzeitigen Diagnosefindung immer zusammen bestimmt werden. Dieses Vorgehen vermeidet Fehldiagnosen und ermöglicht eine frühzeitige Therapie einer rA, möglicherweise, bevor irreversible Gelenkszerstörungen auftreten.

Antinukleäre Antikörper (ANA), ANA-Subspezifitäten

Der Begriff „Antinukleäre Antikörper“ (ANA) bezeichnet Autoantikörper, die mit nicht gewebespezifischen Antigenen von Zellkernen, z. B. DNA, Histon- und Non-Histonproteinen oder nukleären Ribonukleoproteinen, reagieren. ANA kommen nicht nur bei systemischen Autoimmunerkrankungen, z. B. Kollagenosen wie SLE oder rA, vor, sondern auch bei organspezifischen Autoimmunerkrankungen wie der autoimmunen Hepatitis, bei vielen Infektionserkrankungen sowie bei gesunden Personen vor.

Die Symptome von Kollagenosen sind äußerst vielfältig (z. B. Müdigkeit, Nachtschweiß, „B-Symptomatik“, Haarausfall, Arthralgien/Arthritiden, RAYNAUD-Phänomen, Haut- bzw. Schleimhauterscheinungen usw.), jedoch uncharakteristisch. Die Bestimmung der Zellkern-Antikörper (ANA) hat deshalb einen hohen Stellenwert bei der Diagnostik von Kollagenosen, weil ein negatives Ergebnis im ANA-Screeningtest einige Kollagenosen (Mischkollagenose/SHARP-Syndrom, SLE, medikamenten-

induzierter LE) nahezu sicher ausschließt (hoher negativ prädiktiver Wert).

Andererseits stellt ein positives Ergebnis im ANA-Screening zwar einen wichtigen Hinweis auf eine Kollagenose dar, beweist aber weder ihr Vorliegen, noch erlaubt es die Artdiagnose einer ANA-assoziierten Erkrankung [9, 14]. Neben ihrer Bedeutung für die Ausschlussdiagnostik hat die ANA-Analytik daher in erster Linie als Suchtest Bedeutung [15]:

ANA-Screening zur Diagnosefindung sehr sinnvoll	ANA nachweisbar in % der Fälle
Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	(95 ?-)100
Medikamenteninduzierter Lupus erythematoses (DILE)	100
Mischkollagenose (MCTD)	100
Sklerodermie (systemische Sklerose, SSc)	60 – 80
Autoimmunhepatitis (AIH)	70 – 80
ANA-Screening zur Diagnosefindung sinnvoll	ANA nachweisbar in % der Fälle
SJÖGREN-Syndrom (SjS)	40 – 70
Polymyositis/Dermatositis (PM/DM)	30 – 80
ANA zur Verlaufskontrolle und Prognosefindung sinnvoll	ANA nachweisbar in % der Fälle
Juvenile chronische oligoartikuläre Arthritis mit Uveitis	20 – 50
RAYNAUD-Phänomen	20 – 60
ANA sind Bestandteil der diagnostischen Kriterien bei	ANA nachweisbar in % der Fälle
SLE	(95?)·100
DILE	100
AIH	70 – 80 [16]
MCTD	100
ANA kommen außerdem vor bei	ANA nachweisbar in % der Fälle
Rheumatoide Arthritis	30 – 50
Discoider Lupus	5 – 25
Immunthyreoiditiden	30 – 50
Idiopathische thrombozytopenische Purpura	10 – 30
Multiple Sklerose	25
Infektionskrankheiten	sehr variabel
Maligne Tumoren	sehr variabel
Patientinnen mit Silikonbrustimplantaten	15 – 25
Fibromyalgie	15 – 25
Verwandte von Kollagenosekranken (SLE und Sklerodermie)	5 – 25
Gesunde	bis zu 30

TAB. 6 Diagnostische Wertigkeit der ANA-Bestimmung

Bei den heute allgemein verbreiteten Methoden zum ANA-Screening (Immunfluoreszenztest auf Hep2-Zellen, einer Larynx-Karzinom-Zelllinie) gilt als Entscheidungsgrenze für ein positives Resultat ein Titer von 1 : 80 [17]. Unter Gesunden prädisponieren vor allem höheres Lebensalter und weibliches Geschlecht für ein positives Ergebnis im ANA-Screeningtest. Da einerseits auch bei Gesunden mäßige bis mittlere ANA-Titer auftreten können (1 : 320 : 3 %, gelegentlich auch höher), andererseits bei Kollagenosekranken im individuellen Verlauf durchaus nur niedrige ANA-Titer (z. B. 1 : 160) nachweisbar sein können,

können die Ergebnisse von Kranken und Gesunden überlappen. Da außerdem der ANA-Titer häufig nicht mit der Aktivität einer zugrundeliegenden Kollagenose korreliert und ein positives Ergebnis bei klinisch Gesunden durchaus prädiktive Bedeutung hinsichtlich der künftigen Entwicklung einer Autoimmunerkrankung besitzen kann, müssen positive Ergebnisse im ANA-Screening immer im klinischen Kontext betrachtet werden.

Eine sinnvolle Differenzierung der ANA sollte klinische Fragestellungen [31] und das vorliegende Fluoreszenzmuster berücksichtigen (Abbildung 4).

ANA treten in zahlreichen typischen, z. T. überlappenden Mustern auf, die gewisse Rückschlüsse zur zugrundeliegenden (Sub-)Spezifität zulassen. Da positive Ergebnisse bei der Untersuchung auf ANA-Subspezifitäten die Wahrscheinlichkeit einer Kollagenose erhöhen, sollte bei ANA-Titern ab 1 : 160 eine Differenzierung der ANA erfolgen. Bei negativem ANA-Screening ist dagegen die Untersuchung auf ANA-Subspezifitäten („ENA“) nicht sinnvoll.

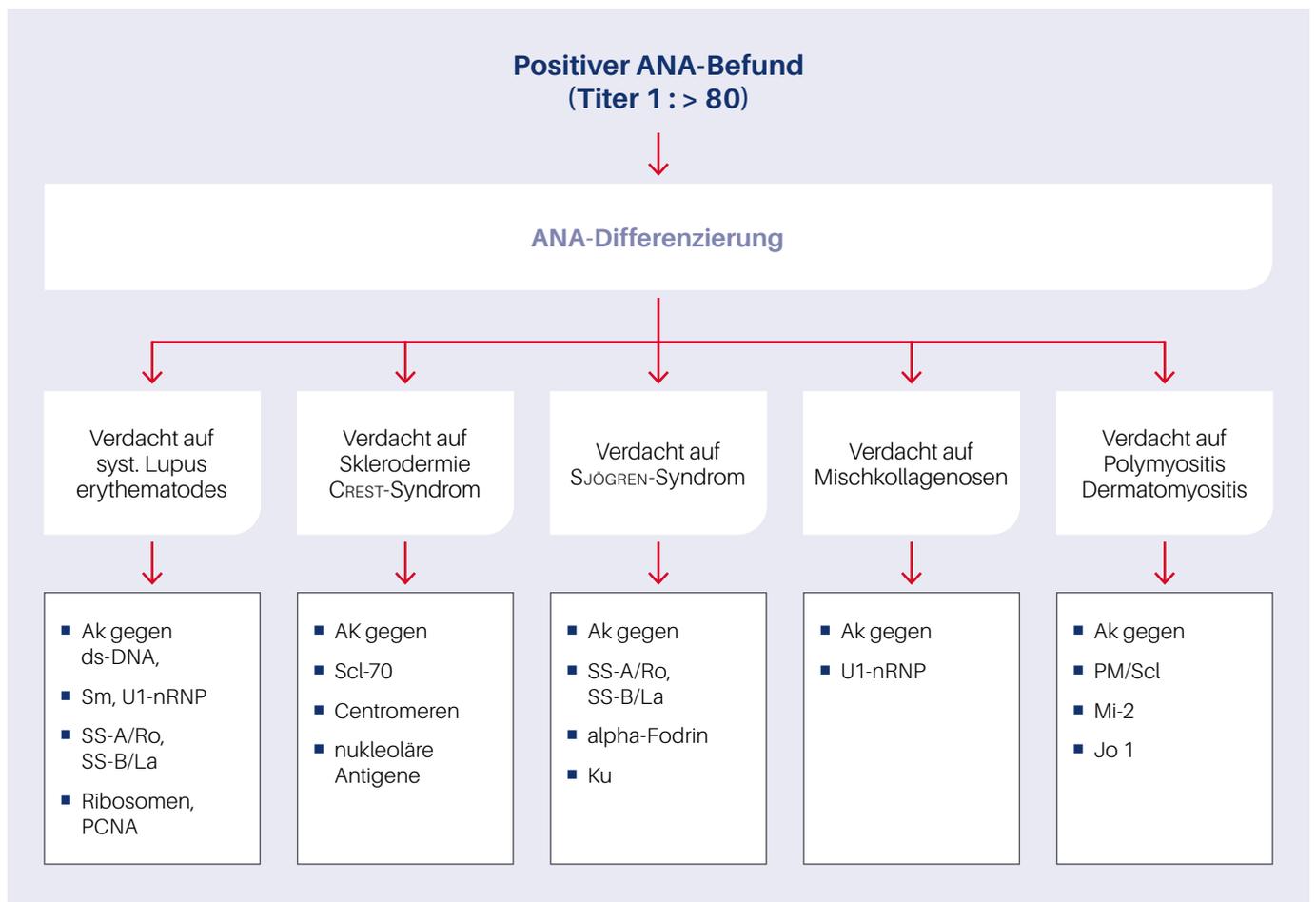


ABB. 3 Differenzierung positiver ANA-Befunde aufgrund klinischer Kriterien.

- CREST* Akronym, gelegentlich inkomplettes Syndrom des Formenkreises Sklerodermie, (Calcinosis cutis, RAYNAUD-Phänomen, Ösophagusdysfunktion (engl. esophagus), Sklerodaktylie, Teleangiektasien)
- Sm* Abkürzung von Smith (Patientenname) B'B, D-Proteine der U-nRNP
- U1-nRNP* Puridylreiches nukleäres Ribonukleoprotein 70k,- A-, C-Protein
- SS-A/Ro, SS-B/La* SJÖGREN-Syndrom Antigen A bzw. B
- Ro, La* Abkürzungen von Patientennamen
- PCNA* proliferating cell nuclear antigen
- Scl-70* Sklerodermie-Antigen 70 kD (MG: ca. 90kD!)
- Ku* Abk. von Patientennamen, 70/80 kD-Heterodimer, Bestandteil von nucl. Factor IV
- PM/Scl* Polymyositis/Sklerodermie(-Überlappungssyndrom)
- Mi-2* Patientinname, 218 kD-Helicase
- Jo 1* Patientinname, Histidyl-tRNA-Synthetase

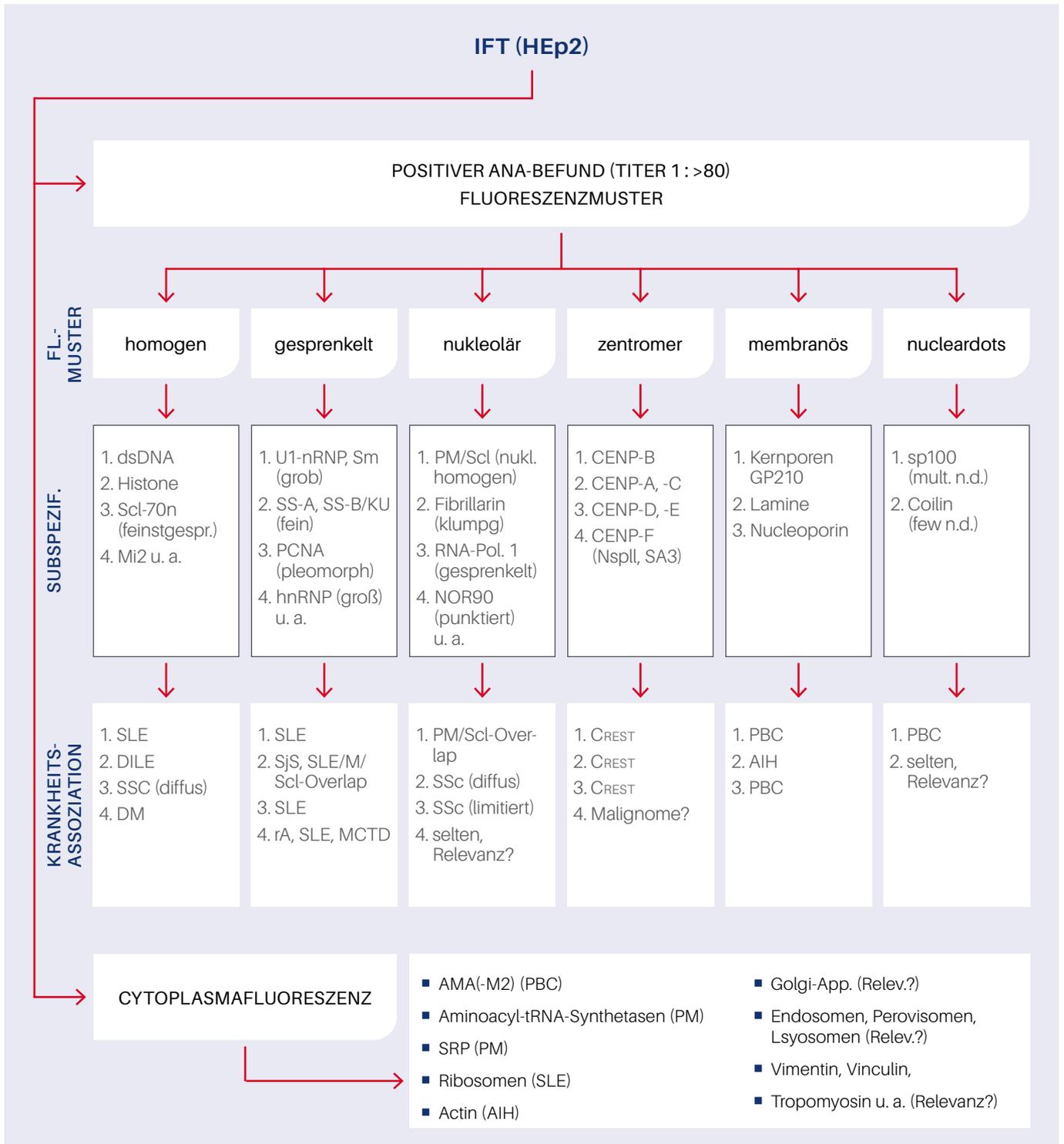


ABB. 4 Differenzierung positiver ANA-Befunde nach dem Fluoreszenzmuster. Kursiv gedruckte Antikörper gelten als für die unter dem entsprechenden Punkt unter „Krankheitsassoziation“ genannte Erkrankung spezifisch (hnRNP = heterogene nukleäre Ribonukleoproteine A2-Protein).

RNA-Pol 1 RNA-Polymerase I
 NOR90 nucleolar organization region 90 kD-protein
 CENP centromer protein
 AMA antimitochondriale Antikörper
 SRP signal recognition particle
 PBC primär biliäre Cirrhose

Anlass zur ANA-Bestimmung sollte eine adäquate Klinik sein [31]. Bei Polymyositis und Dermatomyositis lassen sich spezifische Autoantikörper seltener nachweisen Jo-1-(Histidyl-tRNA-Synthetase)-Antikörper als häufigster dieser Antikörper wurde in nur 18 % aller beobachteten Fälle nachgewiesen [35]. Die Bedeutung einzelner Autoantikörper für den systemischen Lupus erythematoses zeigt die folgende Tabelle:

AUTOANTIKÖRPER GEGEN	HÄUFIGKEIT % CA.	SPEZIFITÄT	KLINISCHE ASSOZIATION
Zellkerne (ANA)	> 96	niedrig	
dsDNA	40 – 90	hoch	Nephritis, ZNS-Beteiligung, Fieber, hämolytische Anämie
Histone	30 – 90	niedrig	(medikamenteninduzierter Lupus)
Sm	5	hoch	Nephritis, ZNS-Beteiligung
U1-RNP	30	niedrig	RAYNAUD-Phänomen, Myositis
SS-A (Ro)	30	niedrig	SJÖGREN-Syndrom, neonataler Lupus/kongenitaler Herzblock, subakuter kutaner Lupus, Photosensitivität, Lymphopenie, Pneumonitis
SS-B (La)	15	niedrig	SJÖGREN-Syndrom, Hypergammaglobulinämie, Rheumafaktor; seltener Nephritis
Rheumafaktor	30	niedrig	sekundäres SJÖGREN-Syndrom
Cardiolipin	24	niedrig	Thrombosen, cerebrovaskulärer Insult, Anfallsleiden, katastrophales Antiphospholipid-Syndrom
PCNA (Cyclin)	1	hoch	proliferative Nephritis
Ku	19	niedrig	keine Angaben
ribosomale Proteine	11 – 38	hoch	Psychosen
Zellmembranen			
■ Erythrozyten	65	niedrig	Coombs-positive hämolytische Anämie
■ Lymphozyten	47	niedrig	Lymphozytopenie
■ Thrombozyten	häufig	niedrig	Thrombozytopenie

TAB. 7 Diagnostische Bedeutung von Antikörpern beim syst. Lupus erythematoses [31, 33, 37, 38]

ANCA

Die Diagnostik systemischer Vaskulitiden stützt sich auf das klinische Bild, auf Ergebnisse bildgebender Verfahren, auf Laborbefunde sowie die histologische Untersuchung von Gefäßbiopsien. Bei vielen Patienten mit Immunvaskulitiden klein- und mittelkalibriger Gefäße lassen sich Antikörper gegen cytoplasmatische Antigene neutrophiler Granulozyten nachweisen. Im indirekten Immunfluoreszenztest treten diese als „ANCA“ („Anti neutrophil cytoplasmic antibodies“) bezeichneten Autoantikörper in zwei charakteristischen Fluoreszenzmustern auf: das sogenannte c-ANCA-Muster (c für cytoplasmatisch) tritt vor allem bei Patienten mit MORBUS Wegener (bis zu 95 % der Patienten mit aktiver fortgeschrittener Erkrankung), seltener bei anderen Erkrankungen (mikroskopische Polyangiitis, Churg-Strauss Syndrom, pauciimmune Glomerulonephritis, 35–40 %) auf.

Die p-ANCA-Fluoreszenz (p für perinukleär) kommt vor allem bei mikroskopischer Polyangiitis und bei nekrotisierender rapid progressiver Glomerulonephritis vor (jew. 50–60 % der Fälle).

Zielantigene der ANCA sind unterschiedliche Bestandteile der azurophilen alpha-Granula der Granulozyten stellen. Diagnostisch relevant sind hierbei vor allem Proteinase 3 (PR3/Myeloperoxidase, PR3-ANCA, vor allem bei M. Wegener) und Myeloperoxidase (MPO, MPO-ANCA, übrige o. g. Erkrankungen). Nach Empfehlung internationaler Konsensstudien sollten positive Ergebnisse im ANCA-IFT grundsätzlich durch spezifische Methoden (Nachweis von PR3- und MPO-Antikörpern) ergänzt werden. Die Konzentrationen von ANCA korrelieren häufig mit der klinischen Aktivität der zugrundeliegenden Erkrankung bzw. mit immunsuppressiven Massnahmen. Dies gilt für die meisten c-/PR3-ANCA sowie für 50–60 % der p-/MPO-ANCA-positiven Patienten.

Für die Beurteilung sind vor allem die individuellen Titerverläufe bedeutsam, da ANCA gelegentlich auch bei Patienten in klinischer Remission nachweisbar bleiben können.

Nicht alle ANCA werden durch Antikörper gegen PR3 oder MPO verursacht. Häufig kommen atypische p-ANCA mit unbekannter Spezifität vor, die auch als x-ANCA bezeichnet werden. Sie sind vor allem bei Colitis ulcerosa und primär sklerosierender Cholangitis (PSC), gelegentlich bei chronischer autoimmuner Hepatitis oder rheumatoider Arthritis nachweisbar. Andere Antikörper z. B. gegen Kathepsin G, Lactoferrin, Lysozym, Elastase, BPI (bactericidal permeability increasing protein), Azurocidin oder alpha-Enolase sind sehr selten Ursache eines positiven ANCA-Screeningtests (meist p-ANCA). Diagnostisch sind ANCA unklarer oder seltener Spezifität von geringer Bedeutung.

ERKRANKUNGEN	C-ANCA (%)	P-ANCA (%)	SPEZIFITÄT (%)	ZIELANTIGENE
Vaskulitiden				
WEGENER-Granulomatose				
■ Initialphase	50	< 5	ca. 95	PR3
■ Generalisation	90	< 5	ca. 95	PR3
CHURG-STRAUSS-Syndrom	10 – 40	0 - 30		PR 3 MPO
Mikroskopische Polyangitis	15	75		MPO
Pauci-immune RPGN		60 – 90		MPO
Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH	< 5	< 5		
Panarteriitis nodosa	10	< 5		
Riesenzellarteriitis		5		
Kollagenosen und andere Erkrankungen				
Syst. Lupus Erythematoses		bis 25*		MPO, LF, HLE, LZ
SJÖGREN-Syndrom		bis 25*		LF, HLE, CG, LZ
Polymyositis		< 10*		LF, HLE, CG, LZ
Rheumatoide Arthritis		bis 20*		LF, HLE, CG, LZ
Rheumatoide Vaskulitis		bis 50*		LF, HLE, CG, LZ
FELTY-Syndrom		bis 50*		LF, HLE, CG, LZ
Spondarthritis		< 10*		LF, HLE, CG, LZ
Primär Sklerosierende Cholangitis		bis 45*		BPI
Colitis Ulcerosa		ca. 30*		CG, BPI
Hepatitis C		ca. 30*		
Cystische Fibrose				BPI

TAB. 8 Häufigkeit von c- und p-ANCA [18]

* x-ANCA, Antikörper gegen kursiv gedruckte Zielantigene kommen äußerst selten vor. Antikörper gegen LF: Lactoferrin, HLE: Hum. Leukozytenelastase, CG: Cathepsin G, LZ: Lysozym, BPI: Bactericidal Permeability Increasing Protein sind i. W. von fraglicher diagnostischer Relevanz

Zellkernantikörper (ANA) können im Immunfluoreszenztest auf Granulozyten ein p-ANCA-Muster verursachen. Bei positivem Testausfall für p-ANCA ist daher eine Abgrenzung gegenüber ANA notwendig. Die meisten positiven Ergebnisse im (p-)ANCA-IFT stammen nicht von Patienten mit Immunvaskulitiden, sondern von Patienten mit anderen, z. B. rheumatischen Erkrankungen.

Der ANCA-IFT ist daher kein Screening-Test zum Nachweis oder zum Ausschluss einer idiopathischen systemischen Vaskulitis. Werden keine ANCA nachgewiesen, so schließt dies eine primäre Vaskulitis nicht aus. In der Frühphase des M. Wegener sind 45 bis 60 %, bei fortgeschrittener Erkrankung immer noch bis zu 10 % der Fälle ANCA-negativ.

Bei der mikroskopischen Polyangiitis (mPAN) bleiben etwa 25 % aller Erkrankten p-ANCA (Myeloperoxidase-ANCA) negativ. Bei Immunvaskulitiden mittelgroßer oder großer Gefäße (z. B., MORBUS KAWASAKI, primär granulomatöse ZNS-Vaskulitis Arteriitis temporalis, TAKAYASU-Arteriitis) sind ANCA diagnostisch wenig (Polyarteriitis nodosa) oder nicht bedeutsam.

Charakteristische Befunde und Diagnosekriterien entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

Rheumatoide Arthritis (rA)

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) empfiehlt bei Verdacht auf rheumatoide Arthritis für alle Nicht-Rheumatologen, d. h. insbesondere für Hausärzte, hausärztlich tätige Internisten oder Orthopäden, zur Annäherung zunächst die folgenden rA-Verdachtskriterien:

- Zwei oder mehr geschwollene Gelenke
- Morgensteifigkeit von mehr als einer Stunde und
- erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder CRP-Wert gelten hier als Hinweis auf eine mögliche rheumatoide Arthritis

- Der Nachweis von Rheumafaktoren oder Autoantikörpern gegen CCP (cyclische citrullinierte Peptide) kann den Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis erhärten, aber: ein negativer Befund schließt die Diagnose rA nicht aus

Die definitive Diagnosestellung einer rA sollte dann fachärztlich-rheumatologisch erfolgen. Die bisher hierzu heranzuziehenden und bereits seit 1987 [30] gültigen rA-Klassifikationskriterien der ACR (American College of Rheumatology) wurden 2010 überarbeitet [41].

Die neuen, gemeinsam mit europäischen Wissenschaftlern der EULAR (European League against Rheumatism) erarbeiteten ACR/EULAR-Kriterien stützen sich auf ein Punktesystem.

Das Bewertungssystem berücksichtigt die folgenden Variablen:

- A. Anzahl der betroffenen Gelenke (Synovitis)
- B. Rheumaserologie (RF / CCP-Ak)
- C. Entzündungszeichen/akute-Phase-Reaktion (RF / CCP-Ak)
- D. Dauer der Symptome (CRP / BSG)

	KRITERIUM	PUNKTZAHL
A	Gelenkbeteiligung (Synovitis)	
	> 10 Gelenke (davon mindestens 1 kleines Gelenk)	5
	4-10 kleine Gelenke (mit / ohne Beteiligung von großen Gelenken)	3
	1-3 kleine Gelenke ⁺ (mit / ohne Beteiligung von großen Gelenken)	2
	2-10 große Gelenke	1
	1 großes Gelenk [*]	0
B	Serologie (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)	
	Hoch-positive RF oder hoch-positive CCP-AK	3
	Niedrig-positive RF oder niedrig-positive CCP-AK	2
	Negative RF und negative CCP-AK	0
C	Akute-Phase-Reaktion (mindestens 1 Testergebnis erforderlich)	
	Erhöhtes CRP oder beschleunigte BSG	1
	Unauffälliges CRP und unauffällige BSG	0
D	Dauer der Beschwerden	
	≥ 6 Wochen	1
	< 6 Wochen	0

TAB. 9 ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis [41].

*: Handwurzel-, Metakarpo-/Metatarsophalangeal- und proximale Interphalangeal-Gelenke
 +: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenk)

Patienten mit 6 oder mehr Punkten in diesem Bewertungssystem werden eindeutig als rA-Patient eingeordnet.

Zur Bewertung der Krankheitsaktivität bei Diagnose sowie zum Therapiemonitoring wird häufig der sog. DAS28 (Disease Activity Score 28) [42] herangezogen.

Auch wenn aktuell nicht mehr als eigenes Klassifikationskriterium verwendet, ist die Gelenktopologie dennoch oftmals wegweisend (ABB. 5).

Die juvenile rheumatoide Arthritis tritt vor dem 16. Lebensjahr auf. Etwa 50 % der Betroffenen entwickeln im Erwachsenenalter eine rheumatoide Arthritis. Eine schwere Verlaufsform der juvenilen chronischen Polyarthritis stellt das Still-Syndrom dar. Sie tritt zumeist bei Kindern und Jugendlichen, gelegentlich auch bei (jungen) Erwachsenen auf. Neben den Symptomen der rheumatoiden Arthritis sind zumeist früh im Krankheitsverlauf auftretende extraartikuläre Organmanifestationen charakteristisch (Fieber, Lymphknotenschwellungen, Hepatosplenomegalie, auch Pericarditis, Pleuritis, Uveitis/Iritis). Der Rheumafaktor ist zumeist negativ, häufiger lassen sich Zellkernantikörper nachweisen [15]. Eine wesentliche Komplikation stellt die Amyloidose dar. Die Prognose der Erkrankung ist ungünstig.

Eine weitere Sonderform der rA, das FELTY-Syndrom, tritt in der Regel erst nach einem längeren Verlauf einer seropositiven chronischen Polyarthritis auf (ca. 3 % der Fälle) und wird vor allem bei schwer verlaufenden Krankheitsbildern beobachtet. Es ist definiert durch die Symptomkonstellation rheumatoide Arthritis, Leuko-/Thrombopenie und (Hepato-)Spleno-megalie. Häufig finden sich Fieberschübe, es besteht eine erhöhte Infektanfälligkeit. Als Folge einer Vaskulitis kann es zu Unterschenkelgeschwüren kommen. In diesen Fällen bedarf es häufig einer Intensivierung der immunsuppressiven Medikation. Ulcera cruris auf Grund anderer Ursachen, z. B. nach vorangegangenen Thrombosen oder bei venöser Insuffizienz, müssen differenzialdiagnostisch sorgfältig abgegrenzt werden.

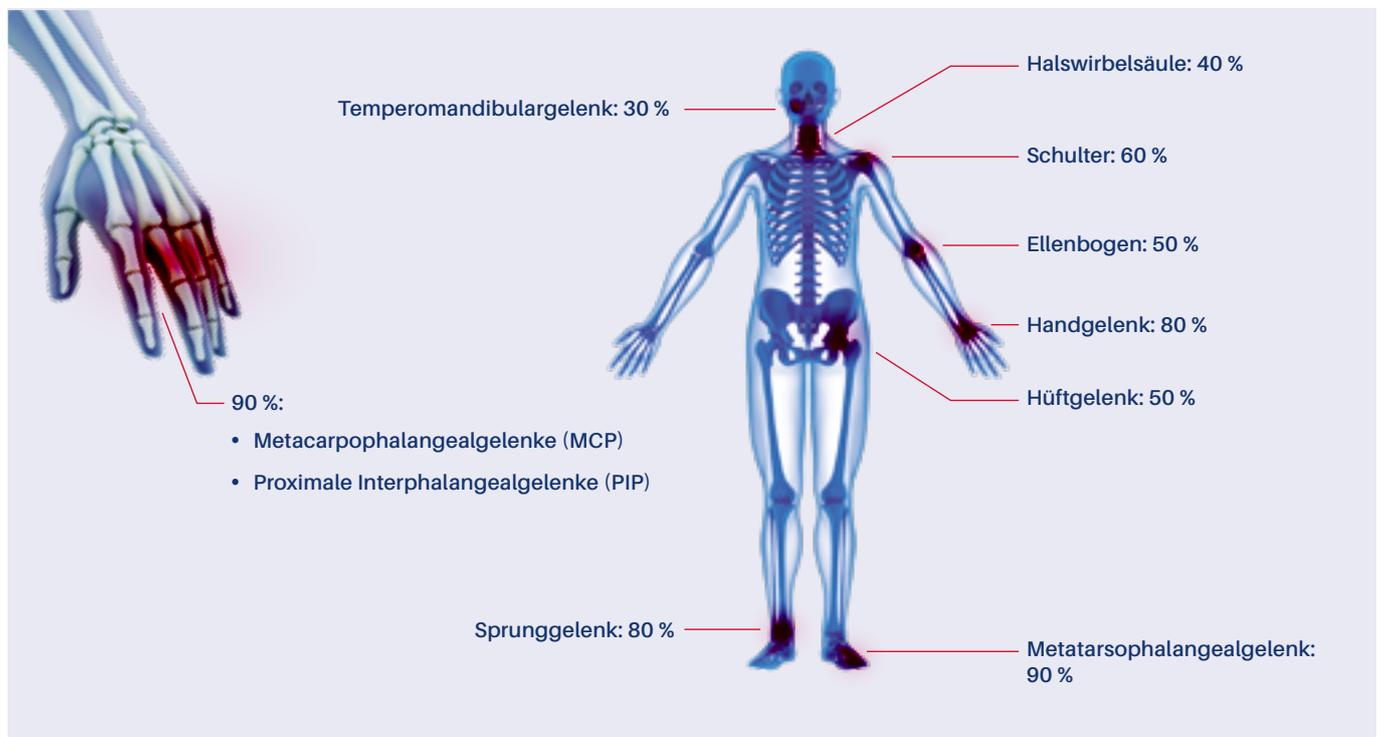


ABB. 5 Gelenktopologie bei Rheumatoider Arthritis (mit Häufigkeitsangaben). Grundsätzlich kann jedes Gelenk betroffen sein. In 60 – 70 % der Fälle werden kleine Gelenke (Hände und Füße) zuerst befallen. Typisch ist das meist symmetrische Befallsmuster der Polyarthritis.

Weitere Kollagenosen

Analog zur rheumatoiden Arthritis kann die Koinzidenz unspezifischer Allgemeinsymptome mit Gelenksymptomen, Hauterscheinungen und anderen Symptomen den Verdacht auf eine andere Autoimmunerkrankung oder Vaskulitis begründen (ABB. 6):

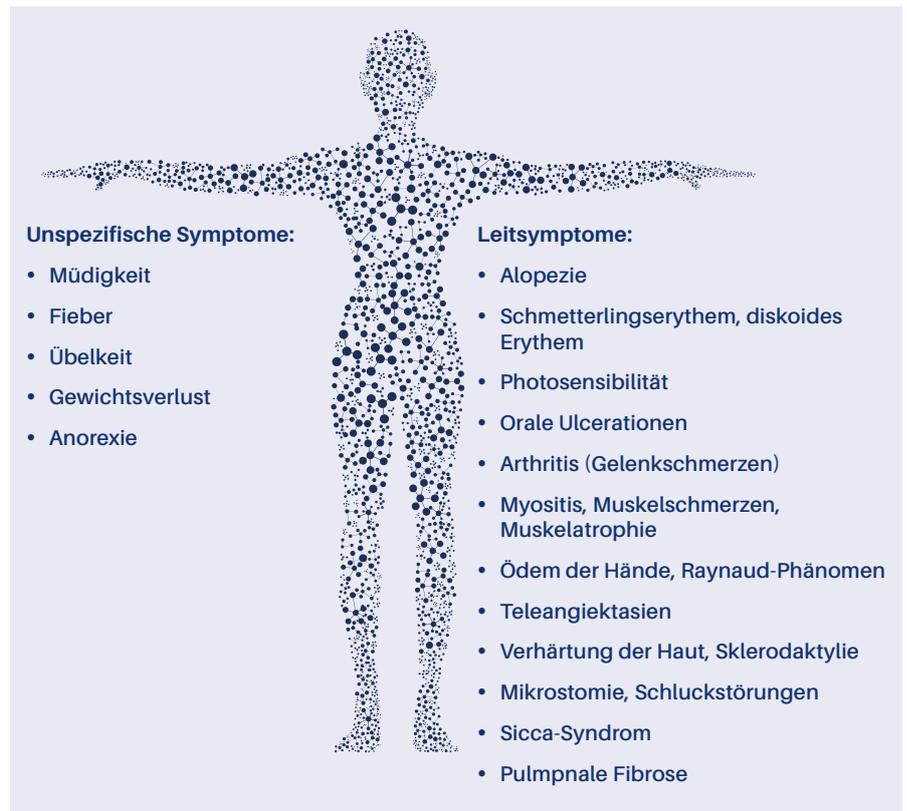


ABB. 6 Häufige mit Kollagenosen assoziierte Symptome. Frauen sind von Kollagenosen deutlich häufiger betroffen als Männer.

Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

SYMPTOM	HÄUFIGKEIT ZUM ERKRANKUNGSBEGINN	HÄUFIGKEIT IM VERLAUF
Arthritis	69 %	84 %
Schmetterlingserythem	40 %	58 %
Fieber	36 %	52 %
Photosensitivität	29 %	45 %
RAYNAUD-Phänomen	18 %	34 %
Serositis	17 %	36 %
Nephropathie	16 %	39 %
neurologische Symptome	12 %	27 %
orale Ulcera	11 %	24 %
Thrombozytopenie		22 %
Sicca-Syndrom		16 %

TAB. 10 Die häufigsten Symptome/Befunde bei systemischen Lupus erythematoses

Die ACR-Diagnosekriterien des systemischen Lupus erythematoses (SLE) umfassen [32]:

- | | | |
|--|---|--|
| 1. Schmetterlingserythem | 7. Nierenbeteiligung: Proteinurie > 0,5 g/d oder Erythrozytenzylinder im Urin | 11. Nachweis von ANA |
| 2. Diskoide Hautveränderungen | 8. ZNS-Beteiligung: Krampfanfälle oder Psychosen | * Leukozyten < 4 G/L, Lymphozyten < 1,5 G/L, Thrombozyten < 100 G/L, mind. zweimal nachgewiesen. |
| 3. Photosensibilität | 9. Hämolytische Anämie und/oder Leukopenie und/oder Thrombozytopenie* | ** mindestens 6 Monate persistierend |
| 4. Orale oder nasopharyngeale Ulcerationen (schmerzlos) | 10. Nachweis von anti-dsDNA und/oder anti-Sm (und/oder Anti-Cardiolipin***) | Die Diagnose eines SLE gilt bei mehr als 4 erfüllten Kriterien als gesichert. |
| 5. Nichterosive Arthritis, 2 oder mehr periphere Gelenke | | |
| 6. Serositis: Pleuritis oder Perikarditis | | |

SJÖGREN-Syndrom

Subjektive Angaben

1. Okuläre Symptome

(positive Antwort auf mind. 1 der 3 Fragen):

- >3 Monate persistierende Probleme wegen trockener Augen?
- Rez. okuläre Missempfindungen (Gefühl von Sand oder Gries im Auge)?
- Benutzung von Tränenersatzflüssigkeit (> 3x täglich)?

2. Orale Symptome

(positive Antwort auf mind. 1 der 3 Fragen):

- > 3 Monate persistierendes Gefühl der Mundtrockenheit?
- Rezidivierende oder persistierende Schwellung der Speicheldrüsen als Erwachsener?
- Notwendigkeit von Trinken zum Herunterschlucken trockener Speisen?

Objektive Befunde

3. Okuläre Befunde

- positiver Schirmer-Test* (≤ 5 mm in 5 Minuten), und/oder
- pathologischer Bengalrosatest** (Score > 4 nach van Bijsterveld)

4. Histopathologie

- fokale lymphozytäre Sialadenitis (Fokusscore*** ≥ 1)

5. Orale Befunde

- pathologisches Szintigramm der Speicheldrüsen, und/oder
- pathologisches Ergebnis der Parotis-Sialographie, und/oder
- unstimulierter Speichelfluss ≤ 1,5 mL/15 min. (Patient < 60 Jahre)

6. Autoantikörper

- Antikörper gegen SS-A/Ro oder SS-B/La, ggf. zusätzlich
- Antinukleäre Antikörper (ANA)
- Rheumafaktor

TAB. 11 Die europäischen Diagnosekriterien des Sjögren-Syndroms [36] stützen sich auf subjektive und objektivierbare Angaben

* Schirmer-Test: Filterpapierstreifen in die untere Konjunktivafalte legen und 5 Minuten belassen. Pathologisch bei < 5 mm Benetzung (Beurteilung unter Beleuchtung);
 ** van Bijsterveld score: Semiquantitative Bestimmung epithelialer Defekte durch Anfärbung der Binde- und Hornhaut mit Bengalrosa, (maximal 9 Punkte/Auge), pathologisch bei > 4 Punkten;
 *** Focus: Agglomeration von mind. 50 mononukleären Zellen; Focus-Score = Anzahl Foci pro 4 mm² Drüsengewebe

Für die Diagnose eines primären Sjögren-Syndroms werden > 4 Kriterien (Kriterium 4 und/oder 6 obligat) oder 3 der objektiven Kriterien 3, 4, 5 und 6 gefordert. Für das sekundäre Sjögren-Syndrom sind

Kriterium 1 oder 2, zusätzlich 2 weitere Kriterien aus 3, 4 und 5 obligat.

Bei Sjögren-Syndrom besteht ein erhöhtes Lymphomrisiko. Ausschlusskriterien des

Sjögren-Syndroms sind Lymphome, AIDS, Sarkoidose, Transplantat-Wirt-Reaktion (GvH-Reaktion), Hepatitis C, Z. n. Strahlentherapie im Kopf-Hals-Bereich, Einnahme von Anticholinergika.

Mischkollagenose (mixed connective tissue disease MCTD, Sharp-Syndrom)

Die ACR-Diagnosekriterien der Mischkollagenose (MCTD) umfassen Haupt- und Nebenkriterien:

Hauptkriterien:

- Handödeme*
- Synovitis (> 1 Gelenk)
- Myositis (CK/Muskelbiopsie)
- Raynaud-Phänomen*
- Akrosklerose*
- U1-nRNP-Antikörper (obligat)

Nebenkriterien:

- Alopezie
- Leukopenie und/oder Anämie und/oder Thrombopenie
- Trigeminusneuralgie
- Schmetterlingserythem
- Pleuritis
- Perikarditis
- Arthritis

Die Diagnose einer MCTD gilt als gesichert bei Anwesenheit von mindestens 4 Hauptkriterien oder 3 Haupt(*)-Kriterien und mindestens 1 Nebenkriterium.

Sklerodermie

Die Klassifikationskriterien der systemischen Sklerodermie [39] umfassen:

Hauptkriterium:

- Proximale Sklerodermie (symmetrische bilaterale Sklerodermie proximal der Metacarpo bzw. Metatarsophalangeal Gelenke)

Nebenkriterien:

- Sklerodaktylie
- Substanzverlust distaler Finger- bzw. Zehen-Weichteile
- Ulzerationen an den Fingerkuppen
- Bilaterale pulmonale Fibrose

Die Diagnose einer systemischen Sklerodermie gilt bei Erfüllung des Haupt- und mindestens zweier Nebenkriterien als gesichert.

Primäre Vaskulitiden

Immunvaskulitiden weisen eine ähnlich große Symptomenvielfalt wie die Kollagenosen auf. Sie stellen daher eine weitere wichtige Differenzialdiagnose im Formenkreis der rheumatologisch-immunologischen Erkrankungen dar. Die einzelnen Formen von Immunvaskulitiden weisen typische Befallsmuster auf und können wie folgt eingeteilt werden:

GROSSE GEFÄSSE (AORTA, AORTENABGÄNGE)	MITTELKALIBRIGE GEFÄSSE (GRÖßERE MUSKULÄRE ARTERIEN)	KLEINKALIBRIGE GEFÄSSE (KLEINE ARTERIEN, ARTERIOLEN, KAPILLAREN, GLOMERULI, VENOLEN)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Arteriitis temporalis (Riesenzell-Arteriitis) ■ TAKAYASU-Arteriitis 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Polyarteriitis nodosa (PAN) ■ Morbus KAWASAKI* ■ Prim. granulomatöse ZNS-Vaskulitis 	<ul style="list-style-type: none"> ■ WEGENER'sche Granulomatose ■ Mikroskopische Polyangiitis ■ CHURG-STRAUSS-Syndrom ■ Medikamenteninduzierte Vaskulitiden ■ Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH ■ Kryoglobulinämische Vaskulitis ■ Kollagenose assoz. Vaskulitis ■ Postinfektiöse bzw. medikamentöse Immunkomplex-Vaskulitiden ■ M. BEHCET ■ Serumkrankheit

TAB. 12 Einteilung der Immunvaskulitiden

* kommt nahezu ausschließlich bei Kindern vor. Bei den kursiv gedruckten Erkrankungen handelt es sich um Immunkomplex-Vaskulitiden. Als weitere Vaskulitisformen finden sich z. B. paraneoplastische und hypokomplementämische urticarielle Vaskulitiden.

Neben der (obligatorischen) Gegenwart unspezifischer Allgemeinsymptome (ABB. 6) finden sich bei primärer Vaskulitiden typische Leitsymptome (ABB. 7).

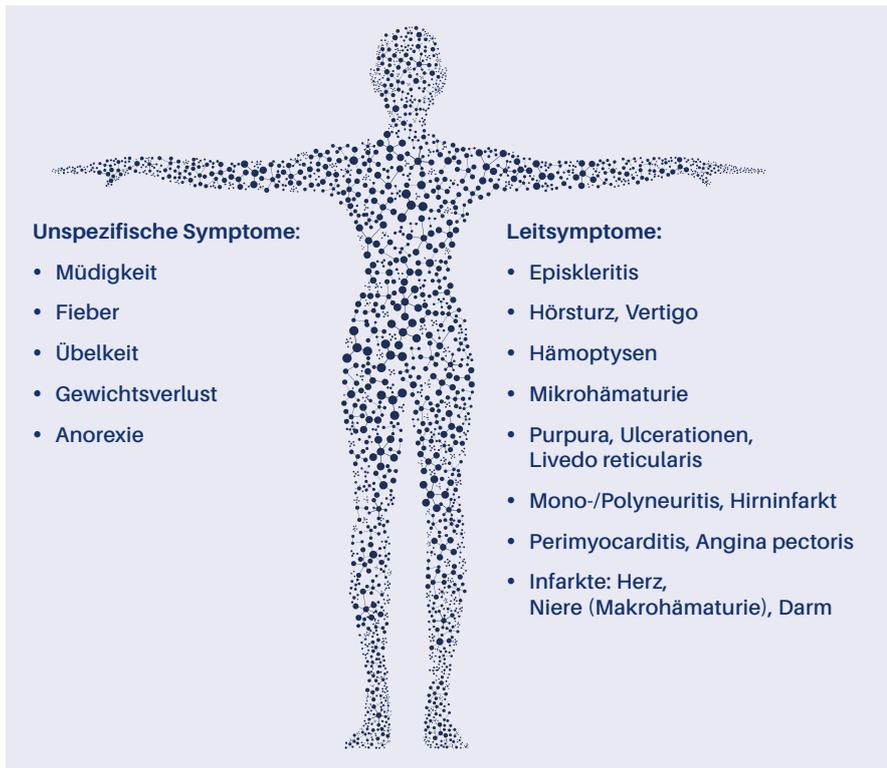


ABB. 7 Leitsymptome primärer Vaskulitiden.

MORBUS WEGENER	CHURG-STRAUSS-SYNDROM (CSS)	POLYARTERITIS NODOSA
Entzündung in Nase oder Mund (ulzerierend/hämorrhagisch/purulent)	Asthma bronchiale	Gewichtsverlust > 4 kg seit Krankheitsbeginn
Lungeninfiltration (radiol.: Rundherde, Kavernen, „fixe“ Infiltrationen)	Lungeninfiltration (migratorisch, „flüchtig“)	Livedo reticularis
Nephritisches Sediment (Erythrozyturie, Ery-Zylinder)	Paranasale Sinusauffälligkeit	Unerklärter Hodenschmerz oder Schwellung
	Eosinophilie (> 10 %)	Myalgien (v. a. untere Extremität)
	Mono-/Polyneuropathie	Mononeuritis/Polyneuropathie
Histologisch: Granulomatöse Entzündung (Gefäßwand, peri-/extravaskulär)	Histologisch: extravaskuläre Eosinophilenakkumulation	Histologisch entzündliche polymorphkernige Gefäßwandinfiltrate
		Diast. Blutdruck > 90 mmHg
		Serumkreatinin > 1,5 mg/dL
		HBsAg Nachweis im Serum
		Pathologisches Arteriogramm, Aneurysmata, Verschlüsse
Bei zwei von vier Kriterien: Sensitivität 88 %, Spezifität 92 %	Bei vier von sechs Kriterien Sensitivität 85 %, Spezifität: 99 %	Bei drei von zehn Kriterien: Sensitivität 82 %, Spezifität 87 %

TAB. 13 Klassifikationskriterien primärer (idiopathischer) Vaskulitiden [40]

Reaktive Arthritis und andere seronegative Spondylarthropathien

Reaktive Arthritiden stellen bakteriell induzierte Gelenkerkrankungen dar, die, nach einer auslösenden, primär gelenkfernen Infektion im Urogenital-, Intestinal- oder Respirationstrakt, mit einer Latenzzeit von wenigen Tagen bis Wochen auftreten. Definitionsgemäß lässt sich der Erreger aus der Synovialflüssigkeit nicht kultivieren. Reaktive Arthritiden manifestieren sich vor allem an der unteren Extremität, insbesondere am Sprung- und Kniegelenk. Eine spezielle Untergruppe der reaktiven Arthritis stellt das Reiter-Syndrom (Mono-/Oligoarthritis, Urethritis, Konjunktivitis) dar [9, 19].

Zur Diagnostik können neben der Basisanalytik serologische Untersuchungen herangezogen werden, die Erregerauswahl sollte sich entsprechend der aktuellen klinischen Infektionsanamnese richten (vgl. auch Anhang „Rheumatologische Stufen-diagnostik“, 2. und 3. Stufe). Grundsätzlich sollte bei akuter Monarthritis zur Abklärung einer (auch subklinischen!) Urethritis der Chlamydien-Direktnachweis erfolgen. Bei broncho-pulmonalen und gastrointestinalen Infektionen ist dagegen zum Zeitpunkt der Gelenkmanifestation der direkte Erregernachweis am ursprünglichen Ort zumeist nicht mehr möglich. Diagnostisch wegweisend sind der Nachweis erregerspezifischer IgA- und IgM-Antikörper und/oder ein signifikanter Titeranstieg um mindestens 2 Stufen innerhalb von 10–14 Tagen. Die Gegenwart von HLA-B27 prädisponiert bei reaktiven Arthritiden zu schweren Krankheitsverläufen.

International akzeptierte Diagnosekriterien der Reaktiven Arthritis sind noch nicht erarbeitet. Von mehreren Gremien existieren Vorschläge:

Kriterien:

1. Typischer Gelenkbefall (peripher, asymmetrisch, oligoartikulär, häufig Knie-, Sprunggelenke)
2. Typische Anamnese (Diarrhoe, Urethritis) bzw. Manifestation der Infektion an der Eintrittspforte
3. Erregerdirektnachweis an der Eintrittspforte (z. B. Urethralabstrich auf Chlamydien)
4. Nachweis spezifischer IgA- und/oder IgM-Antikörper bzw. eines signifikanten Titeranstieges
5. Vorliegen des HLA-B27-Antigens
6. Erregernachweis mittels PCR oder monoklonaler Antikörper

Eine sichere reaktive Arthritis liegt vor bei den Kriterien 1 plus 3 oder 4 oder 6.

Eine wahrscheinliche reaktive Arthritis besteht bei den Kriterien 1 plus 2 und/oder plus 5.

Eine mögliche reaktive Arthritis wird bei Vorliegen des Kriteriums 1 angenommen.

Bei Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) ist der entzündliche Rückenschmerz mit Befall des Iliosakralgelenks typisch. Eine periphere Mon- oder Oligoarthritis vorzugsweise der großen Gelenke der unteren Extremität wird bei 20–25 % der Patienten mit Morbus Bechterew beobachtet. In 30 % der Fälle tritt sie als Erstsymptom vor den Rückenschmerzen auf [9]. Der Nachweis von HLA-B27 ist bei der Spondylitis ankylosans pathognomonisch (> 95 %, Normalbevölkerung: ca. 8 %), er zählt zusammen mit der beschleunigten BSG zu den Frühdiagnosekriterien [22].

Unter dem Begriff „seronegative Spondylarthritiden“ werden – neben den Reaktiven Arthritiden und der Spondylitis ankylosans – vor allem die Arthritis psoriatica sowie Arthritiden bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa subsumiert. Diese Erkrankungen weisen als klinische Gemeinsamkeit ein Syndrom aus Sakroiliitis – Spondylitis – Arthritis auf. Gegenüber der chronischen Polyarthritis lassen sie sich durch das Fehlen von Rheumafaktoren und Rheumaknoten abgrenzen.

Folgende gemeinsame Merkmale charakterisieren die Spondylarthritiden:

- Periphere Arthritis, meist asymmetrisch und besonders an den unteren Extremitäten
- Befall von Iliosakralgelenken (Sakroiliitis) und Wirbelsäule (Spondylitis, Syndesmophyten)
- Entzündliche Veränderungen der Insertionen von Sehnen und Bändern (Enthesopathien)
- extraartikuläre Manifestationen (Iridocyclitis, Konjunktivitis, selten Episkleritis, Stomatitis aphthosa, Urethritis, Psoriasis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum)
- Familiäre Häufung und hohe Assoziation mit HLA-B27

Entsprechend den Kriterien der European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) erfordert die Diagnose einer Spondylarthritiden die Gegenwart eines entzündlichen Wirbelsäulenschmerzes und/oder einer asymmetrischen Arthritis vorwiegend der unteren Extremität. Zusätzlich muss ein weiteres Kriterium erfüllt sein:

ESSG – Kriterien der Spondylarthropathien:

Hauptkriterien:

- entzündlicher Wirbelsäulenschmerz und/oder
- asymmetrische Arthritis bzw. Arthritis der unteren Extremitäten

Nebenkriterien:

- positive Familienanamnese für Spondylitis ankylosans, Psoriasis,
- reaktive Arthritis, M. Crohn oder Colitis ulcerosa
- Befund oder Anamnese einer Psoriasis
- M. Crohn oder Colitis ulcerosa
- beidseits wechselnde Gesäßschmerzen

Die Sensitivität der ESSG-Kriterien beträgt 86 (79–100) % und die Spezifität 87 %. Auch ohne Röntgenbefund einer Sakroiliitis wird allein mit den anamnestischen und klinischen Daten noch eine Sensitivität von 77 % und eine Spezifität von 89 % erreicht. Das HLA-B27 wurde nicht in den Kriterienkatalog aufgenommen, da es die diagnostische Wertigkeit nicht steigert.

Als diagnostisch wichtige extraartikuläre Krankheitssymptome der Spondylarthropathien gelten vor allem gastrointestinale und urogenitale Symptome sowie Haut- und Schleimhautveränderungen. Andere viszerale Beteiligungen, z. B. kardiale Manifestationen (Aorteninsuffizienz, Myokarditis, Perikarditis, AV-Überleitungsstörungen), unspezifische Begleit-hepatitiden, Myositis oder Amyloidose, sind sehr selten. Die Assoziation von Spondylarthropathien mit HLA-B27 ist mit ca. 40 (bei isoliert peripher-artikulären Formen) bis 85 % (bei Nachweis einer röntgenologischen Sakroiliitis und anderer axialer Symptome) niedriger als bei der idiopathischen Spondylitis ankylosans.

Kristallarthropathien

Gicht, Chondrokalzinose, Hydroxylapatit-Erkrankung und Hämochromatose-Arthropathie können dieser Gruppe zugeordnet werden.

Gicht

Die Gicht ist Folge einer entzündlichen Reaktion auf die Bildung von Uratkristallen bei bestehender Hyperurikämie. Das klinische Spektrum der Gelenkmanifestationen reicht von der akuten Kristallsynovialitis bis zur chronischen Arthropathie. Die Hyperurikämie kann durch eine renale Ausscheidungsstörung oder endogene Mehrproduktion bedingt sein.

Folgende Kennzeichen machen die Diagnose der Arthritis urica wahrscheinlich: Monoartikulärer Befall, Akuität (Beschwerdemaximum innerhalb weniger Stunden erreicht), Spontanremission (zumeist Rückbildung innerhalb von 1 bis 2 Wochen). Die Diagnose kann als gesichert gelten, wenn zusätzlich mehrfach erhöhte Harnsäurewerte nachgewiesen werden oder eine prompte Colchicin-Wirkung eintritt.

Die Diagnose der Arthritis urica gilt als sicher bei:

- Nachweis von Uratkristallen in der Synovialflüssigkeit oder Uratablagerung in Geweben
- Vorhandensein von zwei oder mehr der folgenden Kriterien:
 - eindeutiger Anamnese bzw. Beobachtung einer Podagra
 - eindeutiger Anamnese bzw. Beobachtung von mind. 2 typischen Anfällen an Extremitätengelenken
 - eindeutiger Anamnese bzw. Beobachtung einer prompten Reaktion auf Colchicin, d.h. Verminderung der objektiven Entzündungszeichen innerhalb von 48 h nach Gabe.
- klinisch nachgewiesener Tophi

Die Hyperurikämie wird hier nicht als Kriterium geführt. Dies bedeutet, dass bei Anwendung der Kriterien die Diagnose nicht schon nach dem ersten Anfall gestellt werden kann, wenn nicht die Großzehe befallen ist (was im Erstanfall nur bei 60 % vorkommt) und mit Colchicin behandelt wurde.

Gicht	Störung des Purinstoffwechsels als Allgemeinerkrankung
Arthritis urica	Gelenkentzündung, die durch Harnsäurekristalle verursacht wird
Gichtsyndrom	Gesamtheit der durch eine Hyperurikämie bedingten (Stoffwechsel-)Veränderungen
Hyperurikämie	Erhöhung der Harnsäurewerte über die Löslichkeitsgrenze im Plasma (Normalwert Frauen < 6,2 mg/100 mL = 360 µmol/L, Männer < 7,4 mg/100 mL = 420 µmol/L)

TAB. 14 Gicht - Begriffsdefinitionen

Zusätzliche diagnostische Regeln

- Bei der Erstattacke ist in > 80 % die untere Extremität betroffen (Podagra 60 %, Sprunggelenk 14 %, Knie 6 %, Fußweichteile/übrige Zehen 2 %), bei je ca. 5 % Ellenbogen-, Hand- und Fingergelenke.
- Eine akute Arthritis an der unteren Extremität beim Mann sollte bis zum Beweis des Gegenteiles als Verdachtsfall einer Arthritis urica betrachtet werden.
- Bei Frauen kommt eine Arthritis urica vor der Menopause nur extrem selten vor.
- Die statistische Wahrscheinlichkeit für einen Gichtanfall nimmt mit der Höhe des Harnsäurespiegels zu und beträgt bei Werten von über 9 mg/100 mL etwa 90 %. Die Hyperurikämie ist im Gichtanfall jedoch nicht obligat (min. 5 % der Patienten mit Normalwerten!).
- Bei längerbestehenden Ergüssen können sich Uratkristalle auflösen, ein negativer Kristallbefund im Gelenkpunktat schließt die Diagnose

der Arthritis urica daher ebenfalls nicht völlig aus.

- Auslösende Ursachen (reichliche Mahlzeiten, Alkoholgenuss, Überanstrengungen, Traumen[19]) sind eher selten zu eruieren; anfallsauslösende Medikamenten sind vor allem Saluretika, Urikosurika (in der Therapieeinleitungsphase) und Penicillin.
- Tophi (Prädilektionsorte: Ohren, Ellenbogen, Füße, Hände) sind im Erstanfall nur sehr selten nachweisbar (bei über 20-jährigem Krankheitsverlauf: 70 %). Die mittlere Latenzzeit beträgt, wie die der ersten röntgenologischen Knochen- und Weichteilveränderungen, 5 bis 7 Jahre.
- Bei Krankheitsbildern mit vermehrtem Umsatz von Nukleoproteiden (Polyzythämien, Leukämien, Psoriasis), bei chronischer Nephropathie und Bleiintoxikation ist an eine sekundäre Gicht zu denken.

■ Übergewicht	■ bei 75 % der Fälle mindestens + 25 % des Normgewichtes
■ Nephrolithiasis	■ 7 bis 20 %
■ Nephropathie	■ bei langdauernden Verläufen klinisch bis 50 %, autoptisch häufiger
■ Diabetes mellitus	■ manifest 10 bis 25 %
■ Hyperlipoproteinämie	■ über 40 %
■ Leberveränderungen	■ Fettleber über 60 %
■ Hochdruck, frühzeitige Arteriosklerose	■ über 40 %

TAB. 15 Sonstige Symptome und Begleiterkrankungen bei Gicht

Chondrokalzinose (Calciumpyrophosphatdihydrat (CPPD)-Kristallarthritis, Pseudogicht)

Der Begriff der Chondrokalzinose beinhaltet die klinisch und anatomisch nachweisbare Verkalkung des Gelenkknorpels. Die Calciumpyrophosphatdihydrat-Kristallarthritis umfasst alle klinischen Manifestationen, die mit der intraartikulären Kristallablagerung verbunden sind.

Das Krankheitsbild tritt in 3 Formen auf:

- sporadisch-idiopathisch
- sekundär (u. a. Hyperparathyreoidismus, Hämochromatose, Hypothyreose, Amyloidose, Gicht, Hypomagnesiämie, Hypophosphatasie); auslösend wirkt oft ein Trauma

- hereditär (Endemiegebiete vor allem Slowakei, Chile, Niederlande)

Die Klinik ist sehr variabel, die wichtigsten Formen sind in TAB. 16 dargestellt.

VERLAUFSFORM	HÄUFIGKEIT (%)	KLINIK
Pseudo-Arthrose	50	wie Gonarthrosen oder Arthrose anderer Lokalisation; je 50% mit oder ohne akute Entzündungsschübe
Pseudogicht	25	akute/subakute Mon- bzw. Oligoarthritis; oft Beginn in einem „Muttergelenk“ (50 % = Knie) und Übergang auf „Tochtergelenke“
Asymptomatisch	20	röntgenologischer Zufallsbefund in zunehmender Frequenz bei Personen über 55 Jahren
Pseudo-rA	5	akute oder chronische Polyarthritis mit Morgensteifigkeit
Pseudo-		
<ul style="list-style-type: none"> ■ -Neuropathie ■ -Septikämie ■ -Meningitis ■ -Spondylodiszitis 	je < 1	<ul style="list-style-type: none"> ■ rasche Destruktion von Knochenpartien ohne neurologische Defekte ■ Verlauf mit Fieber und Leukozytose ■ Nackensteife, Fieber, akutes Zervikalsyndrom ■ bei Lokalisation in anderen Wirbelsäulenabschnitten

TAB. 16 Verlaufsformen und Häufigkeiten der artikulären Chondrokalzinose

Laborparameter besitzen keinen diagnostischen Wert. Wichtig ist der Ausschluss von Primärerkrankungen, die als Ursache sekundärer Formen in Frage kommen. Die Diagnose der Chondrokalzinose wird radiologisch oder über den Kristallbefund gestellt. Im Röntgenbild finden sich im typischen Fall lineare und punktierte, „monstranzartige“ Verschattungen parallel zur Knorpeloberfläche (v. a. Knie/Ellenbogen) sowie gröbere schollige oder streifige Ablagerungen (Menisken, Disci articulares, Anulus fibrosus der Disci intervertebrales, Synovialmembranen, fibröse Gelenkkapsel, in Sehnen und Bändern).

Das wechselnde klinische Bild der Chondrokalzinose ergibt die Notwendigkeit, bei jeder diagnostisch unklaren Arthropathie nach Gelenkerguss zu fahnden, ihn abzupunktieren und polarisationsoptisch auf Kristalle zu untersuchen. Die sichere Identifizierung eines CPPD-Kristalles beweist die Diagnose, dies gelingt aber nicht in jedem Fall. Zur Unterscheidung von den Uratkristallen der Gicht siehe TAB. 17.

Die Abgrenzung der Chondrokalzinose von der Arthritis urica erfolgt neben dem Kristallbefund durch die längere Anfallsdauer von 3 bis 4 Wochen oder den chronischen Verlauf, den vorwiegenden Befall größerer Gelenke und die verzögerte Reaktion auf Colchicin.

Hämochromatose-Arthropathie

Bei rund 64 % der Hämochromatosepatienten kommt es zu einer Hämochromatose-Arthropathie. Hierbei sind die Gelenkveränderungen zumeist eher degenerativer Natur.

Es kommen jedoch auch entzündliche Verläufe im klinischen Erscheinungsbild ähnlich einer rheumatoiden Arthritis vor. Charakteristisch sind Schwellung, Auftreibung und Schmerzhaftigkeit der Fingergrundgelenke von Zeige- und Mittelfinger, häufig sind auch Hüft- und Kniegelenk, seltener andere Gelenke betroffen.

URATKRISTALLE		CPPD-KRISTALLE
Form	Nadelförmige, spitze, abgerundete Stäbchen	Rhomben, Stäbchen mit rechteckigen Rändern
Größe	Meist über 10 nm	Meist unter 5 nm
Polarisation	Starke negative Doppelbrechung	Schwach positive Doppelbrechung

TAB. 17 Differenzierung zwischen Urat und CPPD Kristallen

Symptomorientierte Differenzialdiagnose

Das Befallsmuster, die Anzahl der betroffenen Gelenke, die Akuität des Geschehens sowie die Gegenwart extraartikulärer Symptome können wertvolle Hinweise auf die jeweils zugrundeliegende Erkrankung geben. Ausgehend vom Befallsmuster wird im Folgenden auf Ursachen, mögliche Differenzialdiagnosen und charakteristische Symptome von Arthropathien eingegangen. Für die jeweilige klinische Symptomatik sinnvolle Laboruntersuchungen sind im Anhang „Rheumatologische Stufendiagnostik“ aufgeführt.

Gelenkschwellung (Arthritis) der kleinen Gelenke

Monoartikulärer und akuter Befall

Differenzialdiagnostisch sind vor allem in Erwägung zu ziehen:

- Septische Arthritis
- Gicht (siehe Seite 20)

Die septische Arthritis geht mit heftigem (Berührungs-)Schmerz, Gelenkrötung, Gelenküberwärmung, Fieber und reduziertem Allgemeinzustand einher. Eine sofortige diagnostische Abklärung ist notwendig, wobei hier der Rheumatologe oder rheumatologische Orthopäde konsultiert werden soll [9]. Tritt bei einer bekannten Rheumatoiden Arthritis oder Kollagenose plötzlich an einem (oder zwei) Gelenk(en) eine Gelenkschwellung auf, so ist trotz afebrilem Verlauf und Indolenz auch an die septische Arthritis zu denken [3]!

Häufigste Erreger einer septischen Arthritis sind *Staphylococcus aureus*, gefolgt von Streptokokken und gramnegativen Bakterien (*H. influenzae*, insbesondere bei Kindern im Alter unter 5 Jahren, *E. coli*, *Pseudomonas*) und *Neisseria gonorrhoeae* [3].

Der akute Gichtanfall geht mit Fieber, Schüttelfrost, Tachykardie und Nausea einher.

Monoartikulärer und chronischer (schleichender) Befall

Differenzialdiagnostisch ist in vor allem Erwägung zu ziehen:

- Psoriasis-Arthritis (siehe Seite 19)

Etwa 25 % der Psoriasis-Patienten entwickeln Gelenksbeschwerden, etwa 1–4 % eine schwere Arthritis. Häufig imponieren die typischen Hauterscheinungen (erythrosquamöse Herde, Tüpfelnägel, „psoriatischer Ölfleck“, Köbner-Phänomen), gelegentlich können Gelenksymptome jedoch den Hauterscheinungen vorangehen. Mitunter kann die Abgrenzung gegenüber der Rheumatoiden Arthritis schwierig sein [20]. Für die Psoriasis-Arthritis gibt es keine spezifische Laboranalytik. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und C-reaktives Protein sind phasenweise erhöht, können aber auch normal ausfallen. Vor allem bei der „Rheumatoiden Arthritis ähnelnden Psoriasis-Arthritis“ ist die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit mittel bis deutlich erhöht. Differenzialdiagnostisch sollte in Betracht gezogen werden, dass gelegentlich auch gelenknahe Neoplasien Ursache von Monarthritiden mit schleichendem Beginn sein können.

Oligo-/polyartikulärer und akuter Befall

Sind 2 bis 4 Gelenke betroffen, handelt es sich um eine Oligoarthritis, bei mehr als 4 Gelenken liegt eine Polyarthrit vor. Bei diesem Befallsmuster sind differenzialdiagnostisch vor allem in Erwägung zu ziehen:

- Andere Kollagenosen (siehe Seite 15)
- Vaskulitis (siehe Seite 17)
- Rheumatoide Arthritis (siehe Seite 13)
- Systemischer Lupus erythematoses (siehe Seite 15)
- Mischkollagenose (siehe Seite 17)

Das Basislabor liefert in dieser Situation zumeist wegweisende Befunde, die einen entsprechenden Verdacht erhärten oder anhand derer einige dieser Erkrankungen ausgeschlossen werden können. Bei V.a. SLE oder Vaskulitis können ergänzende Analysen hilfreich sein (vgl. Anhang „Rheumatologische Stufendiagnostik“, 2. und 3. Stufe).

Oligo-/polyartikulärer und chronischer (schleichender) Befall

In diese Gruppe gehören vor allem die

- Handarthrosen

Die Laboranalytik ist hierbei gewöhnlich unergiebig.

Gelenkschwellung (Arthritis) der mittleren und großen Gelenke

Monoartikulärer und akuter Befall

Differenzialdiagnostisch kommen hier zahlreiche entzündlich-rheumatische Erkrankungen in Betracht:

- Reaktive Arthritis (siehe Seite 19)
- Spondylitis anykylosans (siehe Seite 19)
- Rheumatoide Arthritis (siehe Seite 13)
- Kollagenosen (siehe Seite 15)
- Psoriasis-Arthritis (siehe Seite 19)
- Chondrokalzinose (siehe Seite 21)
- Septische Arthritis (siehe Seite 22)
- Lyme-Arthritis
- Sarkoidose/LÖFGREN-Syndrom

Bei Rheumatoider Arthritis zeigen etwa 30 % der Patienten als Frühsymptom lediglich eine Monarthrit.

Bei der Lyme-Arthritis handelt es sich typischerweise um eine Monarthrit, die bevorzugt das Kniegelenk betrifft [23, 24]. Sie tritt in der Regel erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Stadium III) mindestens 6 Monate nach der Infektion mit *Borrelia burgdorferi sensu lato* auf (Stadium II oder III) [9]. In früheren Stadien der Infektion (zumeist Stadium II) sind eher rezidivierende, oft migratorische Oligo- oder Polyarthralgien typisch. Ein negatives Ergebnis für *Borrelia burgdorferi*-IgG-Ak schließt eine Lyme-Arthritis weitestgehend aus.

Das LÖFGREN-Syndrom, eine Untergruppe der Sarkoidose, kommt bevorzugt bei jüngeren Frauen vor und befallt häufig das Sprunggelenk. Labordiagnostisch kommt vor allem dem Ausschluss anderer

Ursachen Bedeutung zu. Zur Verlaufskontrolle vgl. auch Anhang „Rheumatologische Stufendiagnostik“, 2. und 3. [19]:

Monoartikulärer und chronischer (schleichender) Befall

In diese Gruppe gehören Arthrosen und Tumoren.

Oligo-/polyartikulärer und akuter Befall

Diese Klinik können folgende Erkrankungen zeigen:

- Rheumatoide Arthritis (siehe Seite 13)
- Kollagenosen (siehe Seite 15)
- Vaskulitiden (siehe Seite 17)
- Reaktive Arthritis (siehe Seite 19)
- Spondylitis ankylosans (siehe Seite 19)
- Psoriasis-Arthritis (siehe Seite 13)
- Sarkoidose/LÖFGREN-Syndrom

Oligo-/polyartikulärer und chronischer (schleichender) Befall

In dieser Gruppe findet man Psoriasis-Arthritis (vgl. Seite 13) und Arthrose (siehe 3).

Palindromer Rheumatismus (saltatorische Arthritis)

Saltatorische Arthritiden sind häufig infektassoziiert:

- Rheumatisches Fieber (Beta-hämolisierende Streptokokken der Serogruppe A)
- Parvovirus B19-assoziierte Arthritis
- Borreliose, v. a. Stadium II

Das rheumatische Fieber ist heute sehr selten. Auslösend ist gewöhnlich eine etwa 2–4 Wochen vorher stattgehabte Pharyngitis, die in ca. 30 % der Fälle asymptomatisch verläuft. Die diagnostischen Kriterien nach Jones umfassen als Major-Manifestationen die Karditis, Polyarthritis, Chorea, das Erythema marginatum und die typischen subkutanen Knoten; Minor-

Manifestationen sind Fieber, Arthralgien und frühere Episoden des gleichen Krankheitsbildes. Die saltatorische Polyarthritis tritt in etwa 75 % der Fälle auf, dauert 1 Woche und befallt in erster Linie große Gelenke wie das Knie-, Sprung-, Ellenbogen- oder Handgelenk [19, 26]. Beta-hämolisierende Streptokokken der Gruppe A lassen bei 25–40 % aller Patienten im oberen Respirationstrakt nachweisen. Antikörper gegen Streptokokken-Exotoxine (Streptolysin O und/oder DNase B) lassen sich in 95 % der Fälle nachweisen [26]. Wegen der hohen Prävalenz von Streptokokkenantikörpern sind erhöhte Konzentrationen jedoch nicht beweisend.

Bleiben die Antikörpernachweise allerdings negativ, so ist die Diagnose „Rheumatisches Fieber“ sehr unwahrscheinlich (hoher negativ prädiktiver Wert) [26, 27]. Bedeutsam sind Titeranstiege, erhöhte Einzelwerte haben wegen der hohen Durchseuchung wenig Aussagekraft [19]. Besondere Aufmerksamkeit ist hinsichtlich der Erfassung extraartikulärer, z. B. renaler Manifestationen geboten. Wegen der Seltenheit des rheumatischen Fiebers stellt die Bestimmung des Antistreptolysin O-Titers (ASL) heute keinen sinnvollen Bestandteil rheumatologischer Basisuntersuchungen mehr dar.

Parvovirus B 19, der Erreger der Ringelröteln (Erythema infectiosum), induziert bei Neuinfektionen von Erwachsenen in 60 % der Fälle Arthralgien oder Arthritiden (Kindern: 10 %). Dabei sind Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer. Zumeist besteht eine akute, symmetrische, periphere Polyarthritis (Differenzialdiagnose: Rheumatoide Arthritis und Kollagenosen!) und befallt die Metacarpophalangealgelenke (MCP, 75 %), proximalen Interphalangealgelenke (PIP, 75 %), Knie (65 %), Handgelenke (55 %) und Fußknöchel (40 %). Schmerzen und Gelenkschwellung dauern meist wenige Wochen an, in seltenen Fällen auch intermittierend über Jahre an [28]. C-reaktives Protein und Blutsenkungsgeschwindigkeit bleiben zumeist im Referenzbereich. Hauptzielzellen von Parvovirus B19 stellen die Erythroblasten dar, besonderes Augenmerk sollte daher Blutbildveränderungen (mind. 3–4 Monate post infectionem) gelten, insbesondere bei vorbestehender Anämie (aplastische Krisen möglich!) wichtig. Zur notwendigen Laboranalytik [29] vgl. Anhang „Rheumatologische Stufendiagnostik“.

Wichtige extraartikuläre Symptome rheumatischer Erkrankungen

Dysphagie, Globusgefühl

Aus rheumatologischer Sicht kommen in erster Linie

- Sklerodermie
- CREST-Syndrom
- Mischkollagenose
- Sjögren-Syndrom
- Fibromyalgie

in Frage. Differenzialdiagnostisch sind u. U. Autoimmunthyreoiditiden bedeutsam, in diesen Fällen ist die Untersuchung auf Schilddrüsenautoantikörper (gegen Thyreoglobulin/TAK, Mikrosomen bzw. Thyroidea-Peroxidase/MAK bzw. TPO und TSH-Rezeptoren/TRAK) hilfreich.

Dyspnoe

Nach Ausschluss v. a. cardiopulmonaler oder neoplastischer Ursachen sind rheumatologisch relevant:

- Vaskulitiden
- Rheumatoide Arthritis (Kaplan-Syndrom)
- Andere Kollagenosen (SLE, Sklerodermie, Crest-Syndrom, Polymyositis/Synthetase-Syndrom)
- Spondylitis ankylosans
- Rheumatisches Fieber
- Sarkoidose

Beim Kaplan-Syndrom handelt es sich um eine Sonderform der rA bei Patienten mit anamnestischer Silikatexposition/ Staublung.

Erythema nodosum

Das Erythema nodosum ist ein häufiges Begleitsymptom rheumatologisch relevanter Erkrankungen:

- Sarkoidose (LÖFGREN-Syndrom)
- Reaktive Arthritis
- enteropathische Arthritis (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
- SJÖGREN-Syndrom
- Morbus BEHÇET

Der M. BEHÇET ist eine chronisch wiederkehrende Entzündung mit der klassischen Triade aus Iritis, oralen und genitalen Ulzerationen. Die Diagnosekriterien des M. BEHÇET (Behcet Syndrom Research Committee of Japan 1972) sind:

1. Rezidivierende orale aphthöse Ulcerationen
2. Hautläsionen (Erythema-nodosum, subkutane Thrombophlebitis, Hyperirritabilität)
3. Augenläsionen (rezidivierende Hypopyon-Iritis, Iridocyclitis, Chorioretinitis)
4. Genitale Ulcerationen

Haarausfall (Alopezie)

Als Ursache für Haarausfall kommt im rheumatischen Formenkreis vor allem der

- Systemische Lupus erythematoses

in Betracht.

Hepatosplenomegalie

Als ursächliche Krankheiten kommen aus rheumatologischer Sicht in Betracht:

- Rheumatoide Arthritis (insb. Felty-Syndrom, Still-Syndrom)
- andere Kollagenosen, insbesondere SLE, autoimmune Hepatitis, primär biliäre Cirrhose
- Vaskulitiden
- Hämochromatose
- Sarkoidose

Zur notwendigen Laboranalytik vgl. Anhang „Rheumatologische Stufendiagnostik, 2. und 3. Stufe.

Lumbalgien und Lumboischialgien (ISG-Symptomatik)

Wichtigste Erkrankungen mit dieser Symptomatik sind:

- Spondylitis ankylosans (Morbus BECHTEREW)
- Reaktive Arthritis
- enteropathische Arthritis (M. Crohn, Colitis ulcerosa)
- ISG-Arthrose
- Rheumatoide Arthritis
- Gicht
- Chondrokalzinose
- Osteoporose
- Hyperparathyreoidismus
- multiples Myelom
- Metastasen

Lymphknotenschwellung

Lymphknotenschwellungen werden oft bei hochaktiven rheumatologischen Erkrankungen gefunden:

- Rheumatoide Arthritis (insb. FELTY-Syndrom, STILL-Syndrom)
- andere Kollagenosen, insbesondere SLE,
- Vaskulitiden
- Sarkoidose (LÖFGREN-Syndrom)

Eine Lymphknotenschwellung vor allem beim LÖFGREN-Syndrom begründet den Verdacht auf ein Lymphom.

Sicca-Syndrom (Mundtrockenheit, Xerophthalmie)

Wichtigste Verdachtsdiagnose ist das

- SJÖGREN-Syndrom

Das SJÖGREN-Syndrom tritt häufig auch sekundär bei anderen Kollagenosen (insbesondere SLE, rA) auf.

Muskelschwäche, -schmerzen und Muskelatrophie

Myasthenie, Myalgien und Muskelatrophie sind häufige Symptome von Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises:

- Poly-/Dermatomyositis
- Polymyalgia rheumatica
- Rheumatoide Arthritis
- Andere Kollagenosen (SLE etc.)
- Sarkoidose
- Borreliose
- Infektreaktives Geschehen

Differenzialdiagnostisch sind hier u. a. auch endokrinologische Erkrankungen (Hyper- und Hypothyreose, Hyper- und Hypoparathyroidismus, Morbus Cushing, Morbus Addison, Morbus Conn) relevant.

RAYNAUD-Syndrom

Ein sekundäres RAYNAUD-Syndrom tritt häufig auf bei

- Rheumatoide Arthritis
- Vaskulitiden (WEGENER-Granulomatose und Panarteriitis nodosa)
- Anderen Kollagenosen

Das primäre RAYNAUD-Syndrom ist weder auf Fingerarterienverschlüsse und noch auf eine Grundkrankheit (z. B. Kollagenose) zurückzuführen. Etwa 80 % Patienten mit RAYNAUD-Syndrom entwickeln keine Kollagenose oder rheumatoide Arthritis. Liegt ein positiver ANA-Befund vor, steigt das Risiko für die Entwicklung einer systemischen rheumatischen Erkrankung von etwa 19 % auf 30 %.

Literatur

1. Villingen, J. B.: Rheumatoide Arthritis: Pathogenese und Pathologie. Schweiz Med Forum 2001; 8: 179 - 183
2. Genth, E.: Rheumatoide Arthritis. J Lab Med 2002; 26 (3/4): 130 - 136
3. Goldenberg, D. L.: Septic arthritis. Lancet 1998; 351: 197 - 202
4. Mills, J. A.: Systemic Lupus erythematosus. N Engl J Med. 1994; 26: 1871 - 1879
5. Mittag, M. und Hausteiner, U.-F.: Die progressiv systemische Sklerodermie - prognosebestimmender Befall innerer Organsysteme. Hautarzt 199; 49: 545 - 551
6. Genth, E.: Entzündliche Muskelerkrankungen aus internistischer Sicht. Internist 2000, 41: 445 - 454
7. Gross, W. L.: Primär systemische Vaskulitiden. Teil I: Allgemeine Übersicht. Der Internist 1999, 40: 779 - 794
8. Keitel, W.: Diagnosestrategien in der Rheumatologie. Fortschritte der Medizin 1997; 8: 3 - 8 (Sonderdruck)
9. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie: Qualitätssicherung in der Rheumatologie. Steinkopff Verlag 2000
10. Backhaus, M. und Hiepe, F.: Labordiagnostik in der Rheumatologie. Der Allgemeinarzt 2001; 13: 963 - 967
11. Thomas, L.: Labor und Diagnose. TH-Books Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main 5. Auflage 1998: 715 - 724
12. Schellekens, G. A. et al.: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum 2000; 43: 155 - 163
13. Kroot, E.-J. J. A. et al.: The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43: 1831 - 1835
14. Zuber, M.: Antinucleäre Antikörper in der Rheumatologie. Z Rheumatol 1994; 53: 327 - 334
15. Kavanaugh, A. et al.: Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 71 - 81
16. Internat. autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J.Hepatol. 1999, 31, 929 - 938
17. Humbel, R. L. et al.: Methoden zum Nachweis und zur Spezifitätsbestimmung von Autoantikörpern. In: Conrad, K.: Autoantikörper, Pabst sciences publishers 1998: 55 ff
18. Schmitt, W. H. und Gross, W. L.: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA). Der Internist 1995, 36: 282 - 290
19. Bitsch, A.: Klinikleitfaden Rheumatologie. Urban und Schwarzenbeck 3. Auflage 2001
20. Miehle, W.: Arthritis psoriatica. Rheumamed Verlag Samerbert 3. Auflage 2003: 52 - 54
21. Savige, J. et al.: International consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). Am J Clin Pathol 1999; 111: 507 - 513
22. Mau, W. et al.: Evaluation of early diagnostic criteria für ankylosing spondylitis in a 10 year follow up. Z Rheumatol 1990; 49: 82 - 87
23. Kamradt, T. et al.: Die Lyme-Arthritis. Dt. Ärztebl. 1998, 95 Heft 5: A-214 - A 219
24. Steere, A. C.: Lyme disease. N Engl J Med. 2001; 345: 115 - 125
25. Robert Koch Institut: Ratgeber Infektionskrankheiten, 4. Folge: Lyme-Borreliose 2001
26. Diel, M. et al. (Herausgeber): Harrisons Innere Medizin. Mc Graw-Hill und ABW Wissenschaftsverlag, 15. Aufl. 2003: 1476 - 1478
27. Stollermann, G. H.: Rheumatic fever. Lancet 1997; 349: 935 - 942
28. Schleuning, M.: Parvovirus B 19-Infektion. Dt. Ärztebl. 1996; 93 Heft 43: A-2781 - A 2784
29. Doerr, H. W. et al.: Ringelröteln - virologische Grundlagen einer in Perinatal- und Transfusionsmedizin bzw. Hämatologie relevanten Infektionskrankheit. J Lab Med 2002; 26 (9/10): 459 - 465
30. Arnett, F. C. et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31: 315 - 324
31. Cervera R. et al., European working party on systemic lupus erythematosus: Clinical und immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. The European working party on systemic lupus erythematosus. Medicine 1993: 113 - 124
32. Tan E. M. et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982; 25: 1271
33. Hiepe F., Burmester G. R.: Klinik und Diagnostik des systemischen Lupus erythematosus. DMW 1996; 121: 1095 - 1100
34. Von Mühlen, C. A. und Tan E. A.: Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic disease. Seminars in arthritis and rheumatism 1995; 24 No. 5: 323 - 358
35. Brouwer, R. et al.: Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. Ann Rheum Dis 2001; 60: 116 - 123
36. Workshop on Diagnostic Criteria for Sjögren-Syndrom, Clin. Exp. Rheumatol. 7: 212-219, 1989
37. Ehrfeld, H., M. Renz, K. Hartung, H. Deicher, H.P. Seelig: Rekombinante Ro-, La- and U1-n-RNP-Antigene: Nachweis von Autoantikörpern mittels ELISA und klinische Assoziationen beim SLE. Z. Ärztl. Fortbild. Jena. 88 (1994) 495-500
38. Ehrfeld, H., K. Hartung, M. Renz, R. Coldewey, H. Deicher, M. Fricke, J.R. Kalden, J. Lakomek, H.H. Peter, D. Schendel, et al. MHC associations of autoantibodies against recombinant Ro and La proteins in systemic lupus erythematosus. Results of a multicenter study. SLE Study Group. Rheumatol. Int. 12 (1992) 169-173
39. Medsger TA in: Jayson MIV, Black CM (Ed.) Systemic Sclerosis. Scleroderma, John Wiley, New York, 1-6, 1988
40. Calabrese LH et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis Arthritis Rheum 33: 1108-1113, 1990.
41. Aletaha D, Neogi T et al: 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. Arthritis Rheum., 62: 2569-2581, 2010).
42. Wells G, Becker JC, Teng J, et al.: Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. In: Ann. Rheum. Dis. 68, Nr. 6, Juni 2009, S. 954-60.

Weitere Links

- Webseite der Deutschen Gesellschaft für Autoimmunerkrankungen (DGfAE): <http://www.autoimmun.org>
- Webseite der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh): <http://www.dgrh.de>
- Die besten Adressen für alle Fragen rund um Rheuma auf einen Blick: <http://www.rheumanet.org>

Anhang - Rheumatologische Stufendiagnostik

TAB. 18 Erste Stufe

ANALYT(E)	MATERIAL	DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG
Basisdiagnostik		
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)	Citratblut	Entzündungsaktivität Differenzialdiagnostik der Polymyalgia rheumatica
C-reaktives Protein (CRP)	Serum	Entzündungsaktivität
Blutbild (BB und Diff-BB)	EDTA-Blut	Entzündungsaktivität, Nachweis bzw. Ausschluss einer Anämie/Leukopenie/Thrombopenie (insb. bei SLE, rheumatoider Arthritis) Differenzialdiagnostik: <ul style="list-style-type: none"> ■ Felty-Syndrom ■ CHURG-STRAUSS-Syndrom (Eosinophilie) ■ sekundäre Gicht (bei Leukämien)
Serumproteine (Elektrophorese), ggf. Immunelektrophorese	Serum	Entzündungsaktivität/chron Entzündung Ausschluss monoklonale Gammopathie
Harnsäure (HS)	Serum	Differenzialdiagnose der Gicht
Transaminasen (GOT, GPT) Alkalische Phosphatase (AP) Creatinkinase (CK) Lactatdehydrogenase (LDH) Creatinin (CREA) Calcium, Phosphat (CA, PO4) Harnstatus	Serum Urin	Nachweis/Ausschluss von Organbeteiligungen (Leber, Niere, Muskel, Knochen), z. B. bei <ul style="list-style-type: none"> ■ FELTY-Syndrom ■ STILL-Syndrom ■ SLE ■ Vaskulitiden
Ferritin	Serum	Differenzialdiagnose Anämie Chronische Entzündungen Differenzialdiagnose Hämochromatose
Rheumafaktor (RF)	Serum	Differenzialdiagnose der Rheumatoiden Arthritis
CCP-Ak	Serum	Diagnose der Rheumatoiden Arthritis
Antinukleäre Antikörper (ANA)	Serum	Screeningtest Kollagenosen

Bei entzündlichem Rückenschmerz zusätzlich

HLA-B27	EDTA-Blut	Differenzialdiagnose der Spondylitis ankylosans und anderer seronegativer Spondarthropathien
----------------	-----------	--

Bei Verdacht auf Vaskulitis zusätzlich

c- und p-ANCA	Serum	Diagnose und Verlauf des M. Wegener u. anderer ANCA-assoziiierter Vaskulitiden Bei V. a. Kryoglobulinämische Vaskulitis
Kryoglobuline	Serum	
Anti-HCV	Serum	
HCV-RNA	EDTA-Blut	Bei V. a. CHURG-STRAUSS-Syndrom
C3/C4	Serum	
HBsAg	Serum	

Bei geringstem Verdacht auf septische Arthritis (Monarthritis!) zusätzlich

Bakterien: Grampräparat/ Ziehl-Neelsen		Erregernachweis
Bakterien: Kultur/Antibiogramm		Erregernachweis, Therapieauswahl (Antibiotika)
Zellzahl	Punktat	Differenzierung Reizerguss/entzündlicher Erguss/Septischer Erguss
Rhagozyten		Entzündliche Gelenkerkrankungen
Viskosität		Entzündungsaktivität
Spontangerinnung		Entzündungsaktivität

TAB. 19 Zweite Stufe

ANALYT(E)	MATERIAL	DIAGNOSTISCHE BEDEUTUNG
Monarthritis kleiner Gelenke		
Kristalle	Punktat	Natriumurat/Harnsäure bei Gicht Calciumpyrophosphat-Dihydrat bei Chondrokalzinose
Tumorzellen		Gelenktumor, Tumoreinbruch ins Gelenk
Monarthritis großer Gelenke		
Kristalle	Punktat	Calciumpyrophosphat-Dihydrat bei Chondrokalzinose
Tumorzellen		Gelenktumor, Tumoreinbruch ins Gelenk
HLA-B27	EDTA-Blut	Differenzialdiagnose seronegativer Spondarthropathien
Chlamydia trachomatis	Urethral-/ Cervixab- strich	Erregernachweis bei V. a. infektreaktive Arthritis
Borrelia burgdorferi-Antikörper	Serum	Diagnose der Lyme-Arthritis (Borreliose St. III, cave: im St. II häufig nur Arthralgien und fehlende Entzündungszeichen)
Bakterien (z. B. Yersinien, Salmonellen, Campylobacter jejuni Shigellen)	Stuhl	Erregernachweis, ggf. Antibiogramm bei V. a. infektreaktive Arthritis (bei Durchfällen)
Bakterien (z. B. Mycoplasma pneumoniae)	Sputum	Erregernachweis, ggf. Antibiogramm bei V. a. infektreaktive Arthritis (bei bronchopulmonalen Symptomen)
Infektserologische Analysen		
Yersinien-Ak Campylobacter jejuni-Ak Salmonella-Ak Shigella flexneri-Ak Shigella dysenteriae-Ak Chlamydia trachomatis-Ak Mycoplasma pneumoniae-Ak	Serum	Ursache einer reaktiven Arthritis (entsprechend Infektionsanamnese, für epidemiologische Fragestellungen)
Oligoarthritis (2 - 4 Gelenke) und Polyarthritis (> 4 Gelenke) kleiner und großer Gelenke		
ANA-Differenzierung	Serum	Differenzialdiagnostik der Kollagenosen bei positivem ANA

Doppelstrang-DNA-Ak	Serum	Differenzialdiagnostik und Verlaufskontrolle des Systemischen Lupus erythematodes (SLE) bei positivem ANA
C4- und C3-Komplement	Serum	Differenzialdiagnostik und Verlaufskontrolle des SLE
Harnsediment		
Proteine im Urin	EDTA-Blut	Organbeteiligung (Niere) bei SLE, Vaskulitis
Creatinin-Clearance		
HLA-DR4-Subtypisierung	Serum	Differenzialdiagnose der chronischen Polyarthritits (DRB*0104-, DRB*0404-Allele)
Kryoglobuline		
HBsAg		
HCV-Ak		
HIV-Ak		
Blutkultur		
Calcium		
Immunglobulin G		
Angiotens.conv.enzyme (ACE)		
Lösl. Interleukin 2-Rezeptor		
	Serum	Differenzialdiagnostik und Verlaufskontrolle bei Sarkoidose/LÖFGREN-Syndrom
Saltatorische Arthritis		
Streptokokken	Rachen-abstrich	Erregernachweis bei rheumatischem Fieber (vor Antibiotikagabe)
Streptolysin O-Ak		
Streptok.-DNaseB-Ak	Serum	Differenzialdiagnostik und Verlaufskontrolle des Rheumatischen Fiebers
Parvovirus B 19-Ak, IgG		
Parvovirus B 19-Ak, IgM	Serum	Infektreaktive Parvovirus B19-Arthritis
B. burgdorferi-Ak, IgG		
B. burgdorferi-Ak, IgM	Serum	Diagnose Lyme-Arthritis insbesondere Stadium II
Myositis		
Jo 1-Ak und andere Aminoacyl-tRNA-Synthetase-Ak		
Signal recog. particle/SRP-Ak	Serum	Differenzialdiagnostik der Polymyositis (schwere Verläufe)
PM/Scl-Ak	Serum	Polymyositis/Sklerodermie-Overlap (bei positivem ANA)
Mi2-Ak	Serum	Dermatomyositis (HLA-DR7 positiv, bei positiven ANA)

TAB. 20 Dritte Stufe

ANALYT(E)	MATERIAL	INFORMATIONEN ZU
Weitere Infektreaktive Arthritiden		
Bakterien (z. B. Brucella melitensis)	Blutkultur	Erregernachweis bei Fieber, ggf. Antibiotogramm
Infektserologische Analysen (z. B. Brucella-Ak, Legionella-Ak, Chlamydia pneumoniae-Ak, Hepatitis B/C, HIV u. a.)	Serum	Ursache einer reaktiven Arthritis (entsprechend Infektionsanamnese, für epidemiologische Fragestellungen)
Röteln-Arthritis (bei Frauen)		
Röteln-IgG-Ak Röteln-IgM-Ak	Serum	Diagnose und Verlaufskontrolle des Rheumatischen Fiebers
Hämochromatose-Arthropathie		
HFE-Gen	EDTA-Blut	Diagnose der primären Hämochromatose
Hämophilie (Monarthritis: Knie, Ellenbogen, Sprunggelenk bei Kindern)		
Faktor VIII-Ristocetin-Cofaktor		Diagnose des von-Willebrand-Syndroms
Faktor VIII-assoziiertes Antigen	Citratplasma, gefroren	
Faktor VIII		Diagnose der Hämophilie A oder B
Faktor IX		

Thalassämie (Oligo- oder Polyarthrit)

Hämoglobin A2		Diagnostik und Differenzialdiagnostik von Thalassämie-Formen
Hämoglobin F	EDTA-Blut	
Hämoglobin-Elektrophorese		

Autoimmune Lebererkrankungen

ANA		Diagnostik der chronischen autoimmunen Hepatitis (AIH)
Glatte Muskulatur-Ak (ASMA)		
Actin-Ak	Serum	
Liver-Kidney-Mikros.-Ak (LKM)		
Soluble Liver-Antigen/ Liver-Pancreas-Antigen-Ak (SLA/LP)		
Antimitochondriale Ak/AMA, AMA-M2	Serum	Diagnose der Primär biliären Cirrhose (PBC) Differenzialdiagnostik des Überlappungssyndroms von Sklerodermie und Primär biliärer Cirrhose („REYNOLDS-Syndrom“)

Systemischer Lupus erythematoses mit Thromboembolien/Aborten/neurologischen Sympomen

Lupus-Antikoagulans	Citrat-plasma	Diagnose des Antiphospholipid-Syndroms
Cardiolipin-Ak, IgG	Serum	Diagnose des Antiphospholipid-Syndroms
Cardiolipin-Ak, IgM		



BIOSCIENTIA

Medizin. Labor. Service.

LABOR NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an unseren Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

