



BIOSCIENTIA
LABOR KARLSRUHE

Fachinformation

Klinik und Laboranalytik bei rheumatologischen Symptomen – ein Kurzkompendum



Klinik und Laboranalytik bei rheumatologischen Symptomen – ein Kurzkompodium

1	Einleitung	1
2	Epidemiologische Vorbemerkungen	1
3	Arthralgie, Arthritis und Arthrose	2
4	Rheumatologische Basis-Laboranalytik	3
4.1.	C-reaktives Protein (CRP) [10, 11].....	4
4.2.	Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) [10, 11].....	4
4.3.	Rheumafaktor (RF), Antikörper gegen cyklische citrullinierte Peptide (CCP-Ak).....	5
4.4.	Antinukleäre Antikörper (ANA), ANA-Subspezifitäten	6
4.5.	ANCA	9
5	Charakteristische Befunde und Diagnosekriterien entzündlich-rheumatischer Erkrankungen	11
5.1.	Rheumatoide Arthritis (rA)	11
5.2.	Weitere Kollagenosen	13
5.2.1	Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)	13
5.2.2	SJÖGREN-Syndrom	14
5.2.3	Mischkollagenose (mixed connective tissue disease/MCTD, SHARP-Syndrom)	15
5.2.4	Sklerodermie.....	15
5.3	Primäre Vaskulitiden.....	16
5.4	Reaktive Arthritis und andere seronegative Spondylarthropathien.....	17
5.5.	Kristallarthropathien.....	19
5.5.1.	Gicht	19
5.5.2.	Chondrokalzinose (Calciumpyrophosphatdihydrat (CPPD)-Kristallarthropathie, Pseudogicht	20
5.5.3.	Hämochromatose-Arthropathie	21
6	Symptomorientierte Differenzialdiagnose	22
6.1.	Gelenkschwellung (Arthritis) der kleinen Gelenke	22
6.1.1	Monoartikulärer und akuter Befall.....	22
6.1.2	Monoartikulärer und chronischer (schleichender) Befall	22
6.1.3	Oligo-/polyartikulärer und akuter Befall	22
6.1.4	Oligo-/polyartikulärer und chronischer (schleichender) Befall.....	23
6.2.	Gelenkschwellung (Arthritis) der mittleren und großen Gelenke	23
6.2.1	Monoartikulärer und akuter Befall.....	23
6.2.2	Monoartikulärer und chronischer (schleichender) Befall	23
6.2.3	Oligo-/polyartikulärer und akuter Befall	23
6.2.4	Oligo-/polyartikulärer und chronischer (schleichender) Befall.....	23
6.2.5	Palindromer Rheumatismus (saltatorische Arthritis)	24
6.3.	Wichtige extraartikuläre Symptome rheumatischer Erkrankungen	24
6.3.1	Dysphagie, Globusgefühl	24
6.3.2	Dyspnoe	25
6.3.3	Erythema nodosum.....	25
6.3.4	Haarausfall (Alopezie)	25
6.3.5	Hepatosplenomegalie	25
6.3.6	Lumbalgien und Lumboischialgien (ISG-Symptomatik).....	26
6.3.7	Lymphknotenschwellung.....	26
6.3.8	Sicca-Syndrom (Mundtrockenheit, Xerophthalmie)	26
6.3.9	Muskelschwäche, -schmerzen und Muskelatrophie	26
6.3.10	RAYNAUD-Syndrom	26
7	Literatur	27
8	Weitere Links	28
9	Anhang – Rheumatologische Stufendiagnostik	29

1 Einleitung

Diese Informationsschrift wendet sich in erster Linie an nicht rheumatologisch tätige Ärzte, z. B. Allgemeinmediziner, Internisten, Orthopäden, Neurologen oder Augenärzte. Sie soll in kurzer und übersichtlicher Form vermitteln, nach welchen Kriterien rheumatologische Symptome klinisch sinnvoll eingeteilt werden können und welche Laboranalytik im Einzelfall hilfreich ist. Epidemiologische Vorbemerkungen, einige Begriffserläuterungen sowie die in allen Fällen notwendige Basis-Laboranalytik wurden vorangestellt. Unter den verschiedenen Krankheitsbildern liegt die inhaltliche Betonung bei der rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthrit) und anderen Kollagenosen, bei seronegativen Spondarthropathien sowie Kristallarthropathien. Schließlich werden, ausgehend von Anamnese und Gelenkbefallsmuster, mögliche rheumatologische Differenzialdiagnosen unterschiedlicher rheumatologischer Syndrome in kurzer Form aufgeführt.

2 Epidemiologische Vorbemerkungen

Gelenksymptome gehören zu den häufigsten Gründen für einen Arztbesuch. 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. rA** 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 Borrelieninfektion (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].

3 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. Abbildung 2) abgegrenzt werden.

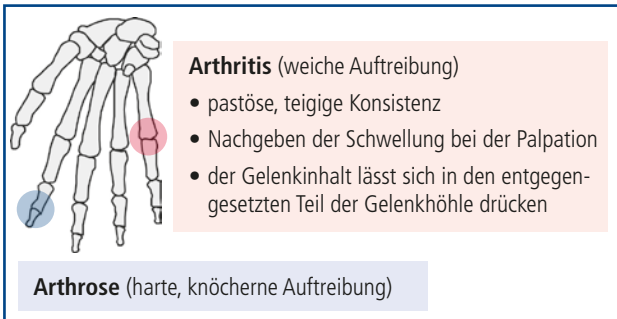
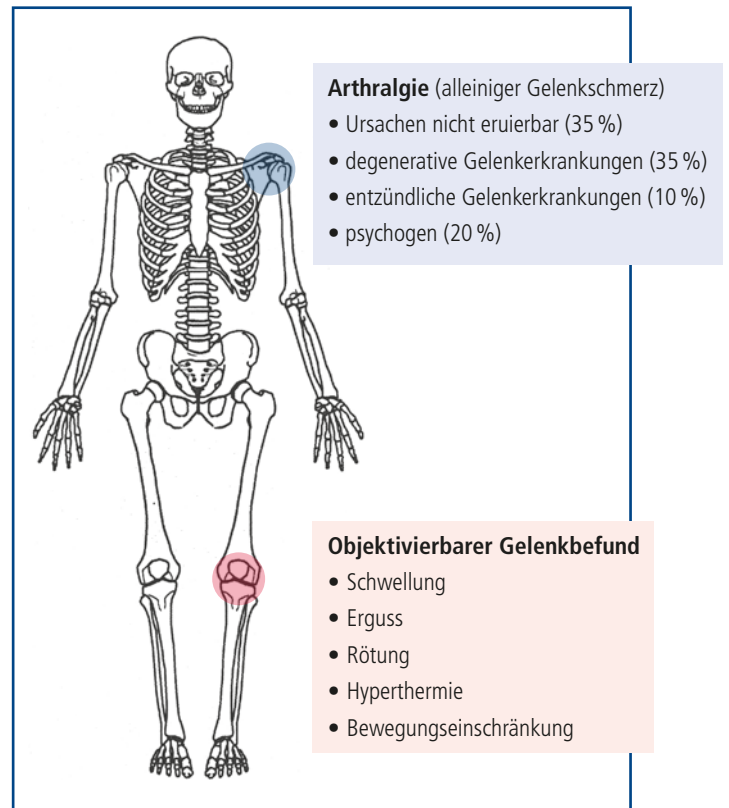


Abbildung 1: Die Gelenkpalpation ermöglicht die Differenzierung zwischen Arthrose und Arthritis [8, 9].

Abbildung 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].



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, 2, 3) [8].

Tabelle 1: Einteilung nach der Zahl der betroffenen Gelenke

Monarthritis	Oligoarthritis (2 – 4 Gelenke)	Polyarthritis (> 4 Gelenke)
Kristallarthropathien (z. B. Gicht)	Reaktive Arthritiden	Rheumatoide Arthritis
Septische Arthritis	Psoriasis-Arthritis	Psoriasis-Arthritis
Arthrosen (aktiviert)	Spondylitis ankylosans	Systemischer L. erythematodes

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

Tabelle 2: Differenzierung nach Akuität des Beginns

Akut (in Stunden)	Subakut (in Tagen)	Chronisch (in Wochen)
Kristallarthropathien (z. B. Gicht)	Reaktive Arthritiden	Spondylitis ankylosans
Septische Arthritis	Kollagenosen	Arthrosen
Palindromer Rheumatismus	Sarkoidose-Arthritis	Psoriasis-Arthritis
Selten Rheumatoide Arthritis oft juvenile Rheumatoide Arthritis	öfter juvenile Rheumatoide Arthritis Rheumatoide Arthritis	Selten Rheumatoide Arthritis Juvenile Rheumatoide Arthritis

Tabelle 3: Differenzierung nach dem Gelenkbefallsmuster

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!

4 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 rationalen 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 immungenetische Untersuchung auf [9]

- **HLA-B27 (Sakroiliitis, Spondarthritis)**

erfolgen. Bei Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Arthralgien und gleichzeitigen vaskulitischen Leitsymptomen (z. B. Episkleritis, Hörsturz, Purpura, Ulcerationen, Livedo reticularis, Mono-/Polyneuritis, Hämaturie) sollten zur **Abklärung** einer etwaigen ANCA-assoziierten **Immunvaskulitis**

- **Proteinase 3- und Myeloperoxidase-Antikörper (PR3-ANCA, MPO-ANCA, Immunvaskulitis)**

mitbestimmt werden.



4.1. 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.

Tabelle 4: Typische CRP-Konzentrationen bei rheumatischen Erkrankungen

C-reaktives Protein im Referenzbereich	C-reaktives Protein mäßig erhöht (bis 50 mg/L)	C-reaktives Protein erhöht (> 50 mg/L)
Arthrose	Rheumatoide Arthritis (gering bis mäßig aktiv)	Rheumatoide Arthritis
Fibromyalgie	Psoriasisarthritis	Spondylarthritis/reaktive Arthritis (hochaktiv)
Gelegentlich Psoriasisarthritis	Spondylarthritis/reaktive Arthritis	Vaskulitiden (hochaktiv v. a. Polymyalgia rheumatica, Arteriitis temporalis)
Gelegentlich Spondylarthritis/reaktive Arthritis	Gicht	Sepsis unter Immunsuppression
SLE, Sklerodermie, Polymyositis	Sarkoidose	
Borreliose	Vaskulitiden (gering bis mäßig aktiv)	
	SLE, Sklerodermie, Polymyositis	
	Borreliose	

4.2. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) [10, 11]

Die BSG wird sowohl durch **Akute-Phase-Proteine** als auch durch **Veränderungen der Immunglobulin-konzentrationen** im Plasma sowie durch **Immunkomplexe** 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 Arteriitis temporalis ist die starke Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit pathognomonisch. Virusinfektionen beeinflussen die BSG weniger als die CRP-Konzentration.

Tabelle 5: Blutsenkungsgeschwindigkeit bei rheumatischen Erkrankungen

Häufig nicht erhöht	Mäßig beschleunigt (< 50 mm/h)	Erheblich beschleunigt (> 50 mm/h)
SLE	SLE	Rheumatoide Arthritis
Dermatomyositis	rheumatoide Arthritis	FELTY-Syndrom
Sklerodermie	Sklerodermie	Polymyalgia rheumatica
Psoriasisarthritis	Psoriasisarthritis	Systemische Vaskulitis
Borreliose	Spondylitis ankylosans	
Fibromyalgie	Spondarthritis/Reaktive Arthritis	
Arthrose		

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 4.4.) dar.

4.3. Rheumafaktor (RF), Antikörper gegen cyclische 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 cyclische 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 destruierender 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 Polyarthrit** 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 Gelenkzerstörungen auftreten.



4.4. 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.

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, medikamenteninduzierter 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]:

Tabelle 6: Diagnostische Wertigkeit der ANA-Bestimmung

ANA-Screening zur Diagnosefindung sehr sinnvoll	ANA nachweisbar in % der Fälle
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	(95 ?–)100
Medikamenteninduzierter Lupus erythematodes (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

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 prädiagnostische 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**.

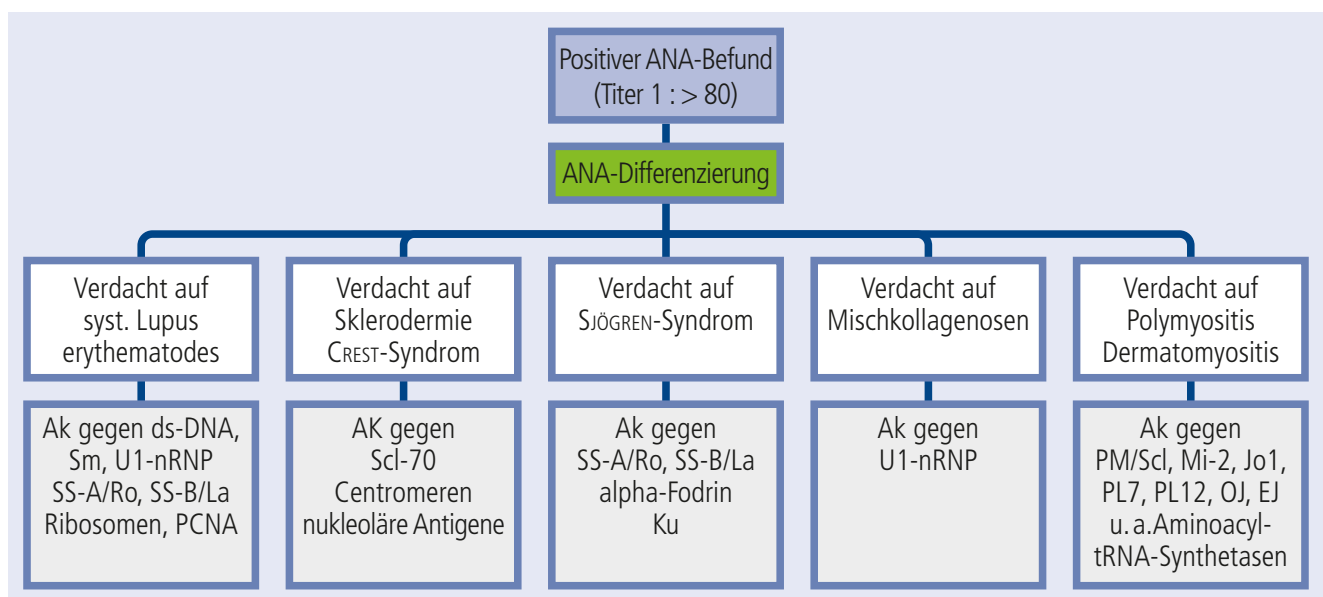


Abbildung 3: Differenzierung positiver ANA-Befunde aufgrund klinischer Kriterien.

Crest

Akronym, gelegentlich inkomplettes Syndrom des Formenkreises Sklerodermie, (**C**alcinosis cutis, **R**AYNAUD-Phänomen, **O**esophagusdysfunktion (engl. esophagus), **S**klerodaktylie, **T**eleangiektasien)

Sm

Abkürzung von Smith (Patientenname) B⁺B, D-Proteine der U-nRNP

U1-nRNP

uridylreiches 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

Patientenname, 218 kD-Helicase

Jo 1

Patientenname, Histidyl-tRNA-Synthetase

PL7

precipitin line 7, Threonyl-tRNA-Synthetase

PL12

precipitin line 12, Alaninyl-tRNA-Synthetase

OJ

Patientenname, Isoleucyl-tRNA-Synthetase

EJ

Patientenname, Glycyl-tRNA-Synthetase

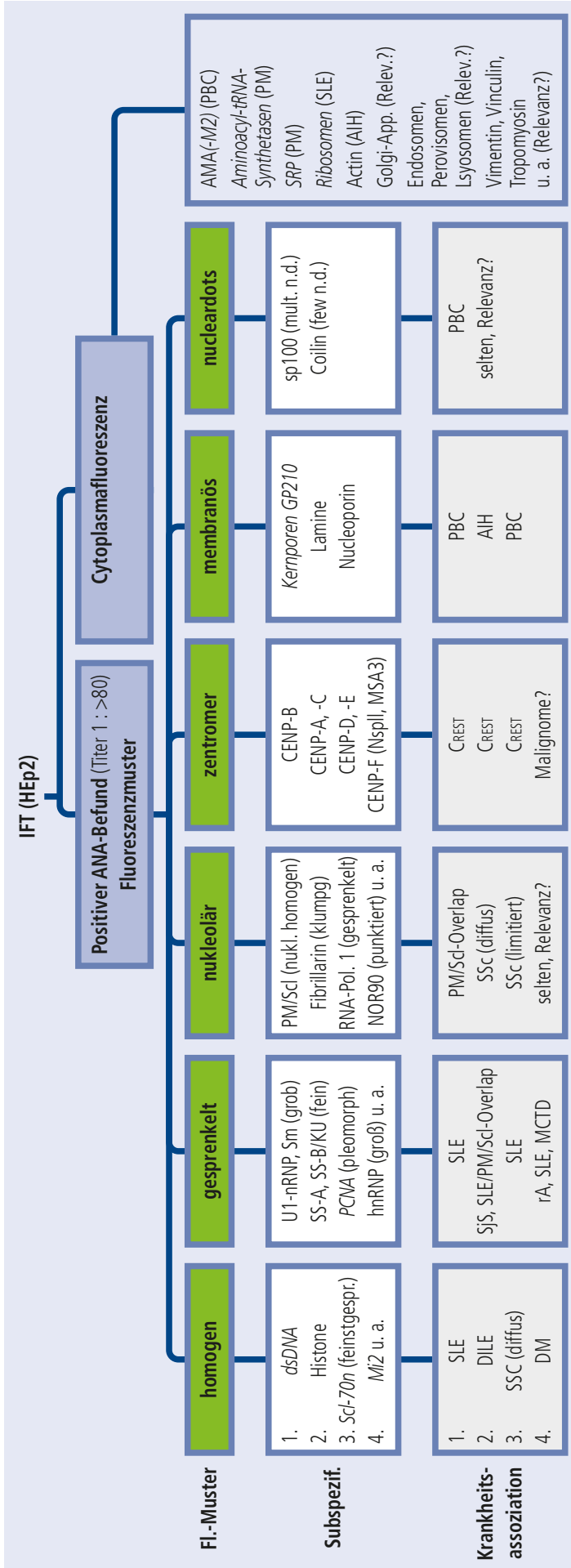


Abbildung 4: Differenzierung positiver ANA-Befunde nach dem Fluoreszenzmuster. **Kursiv gedruckte Antikörper gelten als für die unter dem entsprechenden Punkt unter „Krankheitsassoziation“ genannte Erkrankung spezifisch** (hnRNP = heterogene nukleäre Ribonukleoproteine A2-Protein).

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:

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

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

4.5. 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. 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). Früheren Empfehlungen verwiesen auf den ANCA-IFT als Screeningtest, positive Ergebnisse sollten grundsätzlich durch spezifische Methoden (Nachweis von PR3- und MPO-Antikörpern) ergänzt werden. Nach aktuellen Empfehlungen sollten heute bei V. a. ANCA-assoziierte Immunvaskulitis bereits zu Beginn die spezifischen Tests auf PR3-ANCA und MPO-ANCA zum Einsatz kommen.



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 im IFT atypische ANCA mit unbekannter Spezifität vor, die vorübergehend auch als x-ANCA bezeichnet wurden (Bezeichnung heute obsolet). 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), Azurozidin oder alpha-Enolase sind sehr selten Ursache eines positiven ANCA-Screeningtests (meist p-ANCA). Diagnostisch sind ANCA unklarer oder seltener Spezifität von geringer Bedeutung.

Tabelle 8: Häufigkeit von c- und p-ANCA [18]

Erkrankungen	PR3-/c-ANCA	MPO-/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 Erythematodes		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
Spondarthritiden		< 10*		LF, HLE, CG, LZ
Primär Sklerosierende Cholangitis		bis 45*		BPI
Colitis Ulcerosa		ca. 30*		CG, BPI
Hepatitis C		ca. 30*		
Cystische Fibrose				BPI

Da sich PR3-ANCA in der Frühphase des M. WEGENER nur in ca. 40 – 55 %, (bei fortgeschrittener Erkrankung ca. 90 %), und MPO-ANCA bei mikroskopischer Polyangiitis (mPAN) in maximal 75 % der Fälle nachweisen lassen, kommt diesen Parametern wegen der geringen Prävalenz solcher Erkrankung nur ein niedriger negativer prädiktiver Wert sowie auch ein vergleichsweise geringer positiver prädiktiver Wert zu. Ihre Bestimmung ist daher zu Screening-Zwecken nur mit Einschränkungen geeignet und sollte nur bei begründetem klinischem Verdacht veranlasst werden. Da die meisten positiven Ergebnisse im (p-)ANCA-IFT nicht von Patienten mit Immunvaskulitiden, sondern von Patienten mit anderen, z. B. rheumatischen, intestinalen oder Leber-Erkrankungen stammen, ist der ANCA-IFT als Screening-Test für idiopathische systemische Immunvaskulitis heute obsolet.

5 Charakteristische Befunde und Diagnosekriterien entzündlich-rheumatischer Erkrankungen

5.1. 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 Blutkörperchengeschwindigkeit (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)**

Tabelle 9: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien der rheumatoiden Arthritis [41]

	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

*: 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):

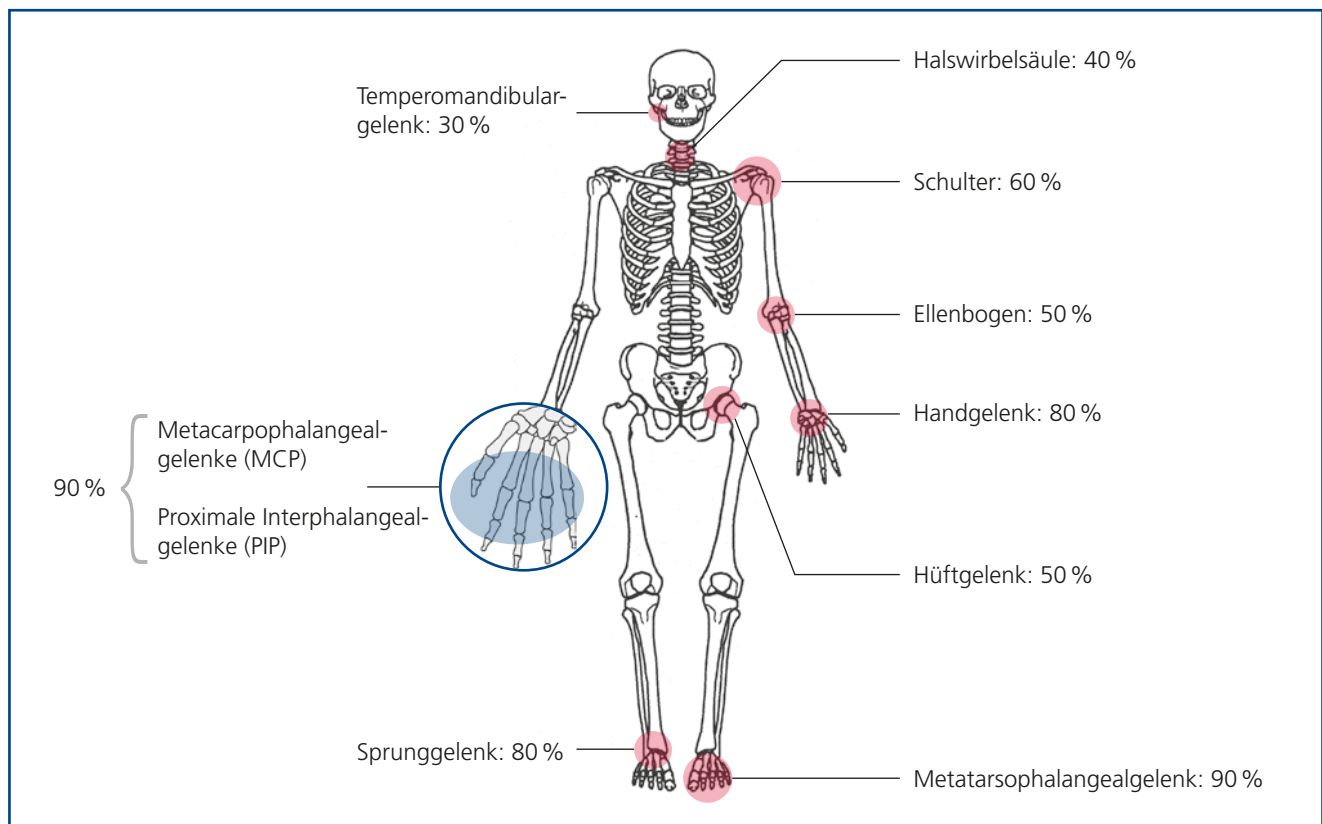


Abbildung 5: Gelenktopologie bei Rheumatoider Arthritis (mit Häufigkeitsangaben). Grundsätzlich kann jedes Gelenk betroffen sein. In 60 – 70 % der Fälle werden kleine Gelenke (Hände und Füße) zuerst befallen. Typisch ist das meist symmetrische Befallsmuster der Polyarthritis.

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-)Splenomegalie**. 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.

5.2. 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):

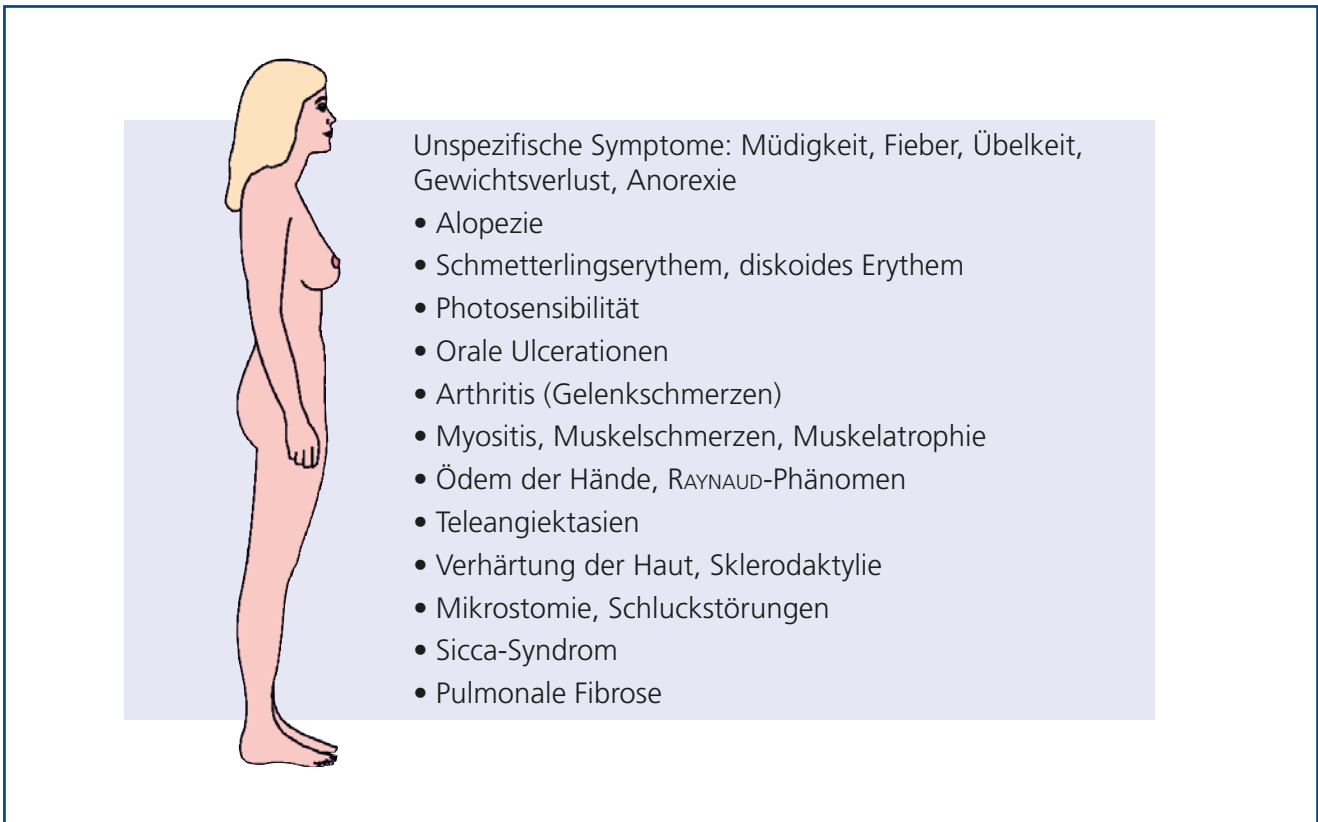


Abbildung 6: Häufige mit Kollagenosen assoziierte Symptome. Frauen sind von Kollagenosen deutlich häufiger betroffen als Männer.

5.2.1 Systemischer Lupus Erythematoses (SLE)

Die häufigsten Symptome/Befunde bei systemischen Lupus erythematoses zeigt **Tabelle 10:**

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 %

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

1. Schmetterlingserythem
2. Diskoide Hautveränderungen
3. Photosensibilität
4. Orale oder nasopharyngeale Ulcerationen (schmerzlos)
5. Nichterosive Arthritis, 2 oder mehr periphere Gelenke
6. Serositis: Pleuritis oder Perikarditis
7. Nierenbeteiligung: Proteinurie > 0,5 g/d oder Erythrozytenzylinder im Urin
8. ZNS-Beteiligung: Krampfanfälle oder Psychosen
9. Hämolytische Anämie und/oder Leukopenie und/oder Thrombozytopenie*
10. Nachweis von anti-dsDNA und/oder anti-Smith (und/oder Anti-Cardiolipin**)
11. Nachweis von ANA

* Leukozyten < 4 G/L, Lymphozyten < 1,5 G/L, Thrombozyten < 100 G/L, mind. zweimal nachgewiesen.

** mindestens 6 Monate persistierend

Die Diagnose eines SLE gilt bei mehr als 4 erfüllten Kriterien als gesichert.

5.2.2 SJÖGREN-Syndrom

Die **europäischen Diagnosekriterien des SJÖGREN-Syndroms** [36] stützen sich auf subjektive und objektive Angaben:

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 $\leq 1,5$ mL/15 min. (Patient < 60 Jahre)
6. Autoantikörper
 - Antikörper gegen SS-A/Ro oder SS-B/La, ggf. zusätzlich
 - Antinukleäre Antikörper (ANA)
 - Rheumafaktor

* 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 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.

5.2.3 Mischkollagenose (mixed connective tissue disease/MCTD, SHARP-Syndrom)

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

Hauptkriterien	Nebenkriterien
Handödeme*	Alopezie
Synovitis (> 1 Gelenk)	Leukopenie und/oder Anämie und/oder Thrombopenie
Myositis (CK/Muskelbiopsie)	Trigeminusneuralgie
RAYNAUD-Phänomen*	Schmetterlingserythem
Akrosklerose*	Pleuritis
U1-nRNP-Antikörper (obligat)	Perikarditis
	Arthritis

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

5.2.4 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.

5.3 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:

Tabelle 11: Einteilung der Immunvaskulitiden

Große Gefäße (Aorta, Aortenabgänge)	Mittelkalibrige Gefäße (größere muskuläre Arterien)	Kleinkalibrige Gefäße (kleine Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Glomeruli, Venolen)
Arteriitis temporalis (Riesenzell-Arteriitis) TAKAYASU-Arteriitis	Polyarteriitis nodosa (PAN) Morbus KAWASAKI* Prim. granulomatöse ZNS-Vaskulitis	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

* 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 (s. o. 5.2.) finden sich bei primärer Vaskulitiden typische Leitsymptome (Abb. 7).

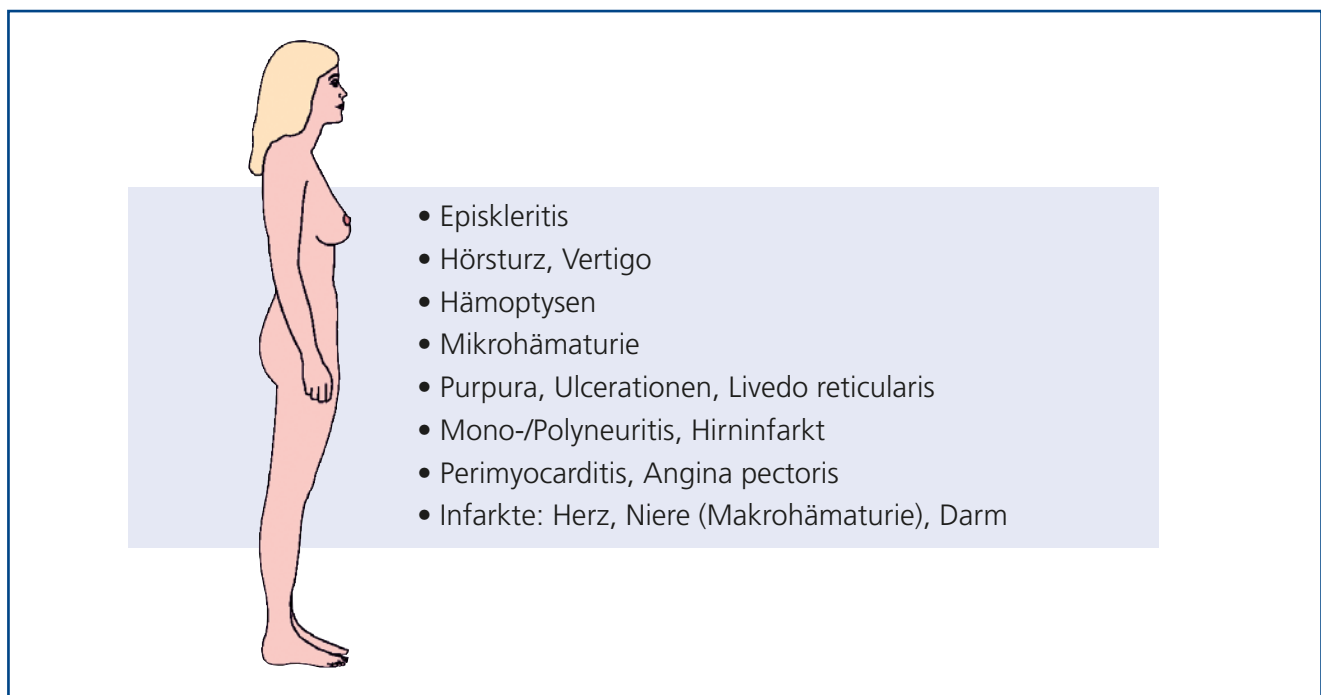


Abbildung 7: Leitsymptome primärer Vaskulitiden.

Tabelle 12: Klassifikationskriterien primärer (idiopathischer) Vaskulitiden [40]:

Morbus WEGENER	CHURG-STRAUSS-Syndrom (CSS)	Polyarteriitis 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 %

5.4 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 Stufendiagnostik“, 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 Spondarthritis“** 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 **Spondarthritis**:

- **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 Spondarthritis 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 Begleithepatitiden, 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.

5.5. Kristallarthropathien

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

5.5.1. 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.

Tabelle 13: Gicht – Begriffsdefinitionen

• 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)

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.

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 (mindestens 5 % der Patienten mit Normalwerten!).
- Bei länger bestehenden 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 Medikamente 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.

Sonstige Symptome und Begleiterkrankungen

Bei Gicht sind folgende Begleiterkrankungen häufig und sollten diagnostisch berücksichtigt werden:

- **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 %)

5.5.2. Chondrokalzinose (Calciumpyrophosphatdihydrat (CPPD)-Kristallarthropathie, Pseudogicht

Der Begriff der **Chondrokalzinose** beinhaltet die **klinisch und anatomisch nachweisbare Verkalkung** des **Gelenkknorpels**. Die Calciumpyrophosphatdihydrat-Kristallarthropathie 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 Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Verlaufsformen und Häufigkeiten der artikulären Chondrokalzinose

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- -Neuropathie -Septikämie -Meningitis -Spondylodisitis	je < 1	rasche Destruktion von Knochenpartien ohne neurologische Defekte Verlauf mit Fieber und Leukozytose Nackensteife, Fieber, akutes Zervikalsyndrom bei Lokalisation in anderen Wirbelsäulenabschnitten

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 Tabelle 15:

Tabelle 15: Differenzierung zwischen Urat und CPPD Kristallen

	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

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.

5.5.3. 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.



6 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.

6.1. Gelenkschwellung (Arthritis) der kleinen Gelenke

6.1.1 Monoartikulärer und akuter Befall

Differenzialdiagnostisch sind vor allem in Erwägung zu ziehen:

- **Septische Arthritis**
- **Gicht** (siehe 5.5.1)

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.

6.1.2 Monoartikulärer und chronischer (schleichender) Befall

Differenzialdiagnostisch ist vor allem in Erwägung zu ziehen:

- **Psoriasis-Arthritis** (siehe 5.4.)

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.

6.1.3 Oligo-/polyartikulärer und akuter Befall

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

- **rheumatoide Arthritis** (siehe 5.1.)
- **Systemischer Lupus erythematoses** (siehe 5.2.1.)
- **Mischkollagenose** (siehe 5.2.3.)
- **Andere Kollagenosen** (siehe 5.2.)
- **Vaskulitis** (siehe 5.3.)

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).

6.1.4 Oligo-/polyartikulärer und chronischer (schleichender) Befall

In diese Gruppe gehören vor allem die

- **Handarthrosen**

Die Laboranalytik ist hierbei gewöhnlich unergiebig.

6.2. Gelenkschwellung (Arthritis) der mittleren und großen Gelenke

6.2.1 Monoartikulärer und akuter Befall

Differenzialdiagnostisch kommen hier zahlreiche entzündlich-rheumatische Erkrankungen in Betracht:

- **Reaktive Arthritis** (siehe 5.4.)
- **Spondylitis anykylosans** (siehe 5.4.)
- **Rheumatoide Arthritis** (siehe 5.1.)
- **Kollagenosen** (siehe 5.2.)
- **Psoriasis-Arthritis** (siehe 5.4.)
- **Chondrokalzinose** (siehe 5.5.2.)
- **Septische Arthritis** (siehe 6.1.1.)
- **Lyme-Arthritis**
- **Sarkoidose/LÖFGREN-Syndrom**

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

Bei der **Lyme-Arthritis** handelt es sich **typischerweise** um eine **Monarthritis**, 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 befällt häufig das Sprunggelenk. Labordiagnostisch kommt vor allem dem Ausschluss anderer Ursachen Bedeutung zu. Zur Verlaufskontrolle vgl. auch Anhang „Rheumatologische Stufendiagnostik“, 2. und 3. [19]:

6.2.2 Monoartikulärer und chronischer (schleichender) Befall

In diese Gruppe gehören Arthrosen und Tumoren.

6.2.3 Oligo-/polyartikulärer und akuter Befall

Diese Klinik können folgende Erkrankungen zeigen:

- **Rheumatoide Arthritis** (siehe 5.1.)
- **Kollagenosen** (siehe 5.2.)
- **Vaskulitiden** (siehe 5.3)
- **Reaktive Arthritis** (siehe 5.4.)
- **Spondylitis anykylosans** (siehe 5.4.)
- **Psoriasis-Arthritis** (siehe 5.4.)
- **Sarkoidose/LÖFGREN-Syndrom**

6.2.4 Oligo-/polyartikulärer und chronischer (schleichender) Befall

In dieser Gruppe findet man **Psoriasis-Arthritis** (vgl. 5.4.) und **Arthrose** (siehe 3).

6.2.5 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, Polyarthrit, Chorea, das Erythema marginatum und die typischen subkutanen Knoten; Minor-Manifestationen sind Fieber, Arthralgien und frühere Episoden des gleichen Krankheitsbildes. Die **saltatorische Polyarthrit** tritt in etwa **75 %** der Fälle auf, dauert 1 Woche und befällt **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 Polyarthrit** (Differenzialdiagnose: Rheumatoide Arthritis und Kollagenosen!) und befällt die **Metacarpophalangealgelenke** (MCP, 75 %), **proximalen Interphalangealgelenke** (PIP, 75 %), **Knie** (65 %), Handgelenke (55 %) und Fußknöchel (40 %). Schmerzen und Gelenkschwellung dauern **meist wenige Wochen**, 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“.

6.3. Wichtige extraartikuläre Symptome rheumatischer Erkrankungen

6.3.1 Dysphagie, Globusgefühl

Aus rheumatologischer Sicht kommen in erster Linie

- **Sklerodermie**
- **SJÖGREN-Syndrom**
- **CREST-Syndrom**
- **Fibromyalgie**
- **Mischkollagenose**

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

6.3.2 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/Staublunge**.

6.3.3 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 Ulcerationen. Die Diagnosekriterien des M. BEHÇET (BEHÇET Syndrom Research Committee of Japan 1972) sind:

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

6.3.4 Haarausfall (Alopezie)

Als Ursache für Haarausfall kommt im rheumatischen Formenkreis vor allem der

- **Systemische Lupus erythematodes**

in Betracht.

6.3.5 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.

6.3.6 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

6.3.7 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.

6.3.8 Sicca-Syndrom (Mundtrockenheit, Xerophthalmie)

Wichtigste Verdachtsdiagnose ist das

- SJÖGREN-Syndrom

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

6.3.9 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 Hypoparathyreoidismus, Morbus Cushing, Morbus Addison, Morbus Conn) relevant.

6.3.10 RAYNAUD-Syndrom

Ein sekundäres RAYNAUD-Syndrom tritt häufig auf bei

- Rheumatoider 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 % der 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 %.

7 Literatur

- 1 Villinger, 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 Hausteil, 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 psoriatika. 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 Dietel, M. et al. (Herausgeber): Harrison's 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.

8 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>

9 Anhang – Rheumatologische Stufendiagnostik

Erste Stufe

Basisdiagnostik		
Analyt(e)	Material	Diagnostische Bedeutung
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)	EDTA-Blut	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		
PR3- und MPO-ANCA	Serum	Diagnose und Verlauf des M. WEGENER u. anderer ANCA-assoziiierter Vaskulitiden Bei V. a. Kryoglobulinämische Vaskulitis
Kryoglobuline	Serum	Bei V. a. CHURG-STRAUSS-Syndrom
Anti-HCV	Serum	
HCV-RNA	EDTA-Blut	
C3/C4	Serum	
HBsAg	Serum	

Bei geringstem Verdacht auf septische Arthritis (Monarthritis!) zusätzlich

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

Zweite Stufe

Monarthritis kleiner Gelenke		
Analyt(e)	Material	Diagnostische Bedeutung
Kristalle	Punktat	Natriumurat/Harnsäure bei Gicht
Tumorzellen		Calciumpyrophosphat-Dihydrat bei Chondrokalzinose Gelenktumor, Tumoreinbruch ins Gelenk
Monarthritis großer Gelenke		
Kristalle	Punktat	Calciumpyrophosphat-Dihydrat bei Chondrokalzinose Gelenktumor, Tumoreinbruch ins Gelenk
Tumorzellen		
HLA-B27	EDTA-Blut	Differenzialdiagnose seronegativer Spondarthropathien
Chlamydia trachomatis	Urethral-/Cervixabstrich	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	Serum	Ursache einer reaktiven Arthritis (entsprechend Infektionsanamnese, für epidemiologische Fragestellungen)
Yersinien-Ak		
Campylobacter jejuni-Ak		
Salmonella-Ak		
Shigella flexneri-Ak		
Shigella dysenteriae-Ak		
Chlamydia trachomatis-Ak		
Mycoplasma pneumoniae-Ak		

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 erythematoses (SLE) bei positivem ANA
C4- und C3-Komplement	Serum	Differenzialdiagnostik und Verlaufskontrolle des SLE
Harnsediment		Organbeteiligung (Niere) bei SLE, Vaskulitis
Proteine im Urin		
Creatinin-Clearance		
HLA-DR4-Subtypisierung	EDTA-Blut	Differenzialdiagnose der chronischen Polyarthritits (DRB*0104-, DRB*0404-Allele)
Kryoglobuline	Serum	Differenzialdiagnostik primärer oder sekundärer Vaskulitiden, insbesondere bei negativem ANCA
HBsAg		
HCV-Ak		
HIV-Ak		
Blutkultur		
Calcium	Serum	Differenzialdiagnostik und Verlaufskontrolle bei Sarkoidose/LÖFGREN-Syndrom
Immunglobulin G		
Angiotens.conv.enzyme (ACE)		
Lösl. Interleukin 2-Rezeptor		
Saltatorische Arthritis		
Streptokokken	Rachenabstrich	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 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)

Dritte Stufe

Weitere Infektreaktive Arthritiden			
Analyt(e)	Material	Informationen zu	
Bakterien (z. B. Brucella melitensis)	Blutkultur	Erregernachweis bei Fieber, ggf. Antibiogramm	
Infektserologische Analysen (z. B. Brucella-Ak, Legionella-Ak, Chlamydophila 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 Faktor VIII-assoziiertes Antigen	Citratplasma gefroren	Diagnose des von-Willebrand-Syndroms	
Faktor VIII Faktor IX		Diagnose der Hämophilie A oder B	
Thalassämie (Oligo- oder Polyarthritis)			
Hämoglobin A2 Hämoglobin F Hämoglobin-Elektrophorese		EDTA-Blut	Diagnostik und Differenzialdiagnostik von Thalassämie-Formen
Autoimmune Lebererkrankungen			
ANA Glatte Muskulatur-Ak (ASMA) Actin-Ak Liver-Kidney-Mikros.-Ak (LKM) Soluble Liver-Antigen/Liver-Pancreas-Antigen-Ak (SLA/LP)	Serum	Diagnostik der chronischen autoimmunen Hepatitis (AIH)	
Antimitochondriale Ak/AMA, AMA-M2		Diagnose der Primär biliären Cirrhose (PBC) Differenzialdiagnostik des Überlappungssyndroms von Sklerodermie und Primär biliärer Cirrhose („REYNOLDS-Syndrom“)	
Systemischer Lupus erythematodes mit Thromboembolien/Aborten/neurologischen Symptomen			
Lupus-Antikoagulans	Citratplasma	Diagnose des Antiphospholipid-Syndroms	
Cardiolipin-Ak, IgG Cardiolipin-Ak, IgM	Serum	Diagnose des Antiphospholipid-Syndroms	

Die Laboruntersuchungen werden durchgeführt von



BIOSCIENTIA

LABOR KARLSRUHE

Bioscientia MVZ Labor Karlsruhe GmbH

Am Rüppurrer Schloß 1 Tel. 0721 6277-500

76199 Karlsruhe Fax 0721 6277-900

www.bioscientia.de/standorte/karlsruhe