

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und
Klinische Immunologie der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Biomarker zur Diagnostik der frühen rheumatoiden Arthritis

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Koehler

aus Berlin

Gutachter: 1. Dr. sc. med. Dr. rer. nat. K. Egerer
2. Prof. Dr. med. M. Fleck
3. Prof. Dr. med. A. Schwarting

Datum der Promotion: 03.06.2012

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	II
1. EINLEITUNG	1
1.1. RHEUMATOIDE ARTHRITIS	1
1.2. FRÜHE RHEUMATOIDE ARTHRITIS	3
1.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung	4
1.3. LABORDIAGNOSTIK	11
1.3.1 Klassische Parameter	11
1.3.2 Moderne Parameter	13
2. PROBLEMSTELLUNG	15
3. MATERIAL UND METHODEN	17
3.1. PATIENTEN	17
3.1.1 Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (Gruppe 1)	17
3.1.2 Patienten ohne frühe rheumatoide Arthritis (Gruppen 2 und 3)	18
3.2. MATERIALGEWINNUNG	20
3.3. METHODIK	21
3.3.1 Bestimmung von ANA	21
3.3.2 Bestimmung von RF-IgM	21
3.3.3 Bestimmung von a-CCP-Ak	22
3.3.4 Bestimmung von a-MCV-Ak	23
3.3.5 Bestimmung von COMP	24
3.3.6 Bestimmung von sE-Selektin	25
3.4. STATISTISCHE ANALYSEN	26
4. ERGEBNISSE	27
4.1. ERGEBNISSE DER FRA-GRUPPE (GRUPPE 1)	28
4.1.1 Sensitivität und Spezifität der Parameter in Gruppe 1	29
4.1.2 Korrelationsanalyse	33
4.2. ERGEBNISSE DER NON-RD-GRUPPE (GRUPPE 2)	34
4.3. ERGEBNISSE DER OJD-GRUPPE (GRUPPE 3)	36
4.4. VERGLEICH DER GRUPPEN	37
4.4.1 ANA	38
4.4.2 RF-IgM	39
4.4.3 a-CCP-Ak	41
4.4.4 a-MCV-Ak	42
4.4.5 COMP	43
4.4.6 sE-Selektin	44
5. DISKUSSION.....	46
5.1. ANA	47
5.2. RF-IGM	48
5.3. A-CCP-AK	51
5.4. A-MCV-AK	55
5.5. COMP	58
5.6. SE-SELEKTIN	59
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	62
LITERATURVERZEICHNIS	64
TABELLENVERZEICHNIS	73
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	74
DANKSAGUNG	75
SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	76
LEBENS LAUF	77
PUBLIKATION	78

Abkürzungsverzeichnis

a-CCP-Ak	Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptid/Protein-Antigene
ACR	American College of Rheumatology
Ak	Antikörper
AKA	Anti-Keratin-Antikörper
AMA	Antimitochondrale Antikörper
a-MCV-Ak	Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-neutrophile-cytoplasmatische Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
°C	Grad Celsius
CD	Cluster of Differentiation
COMP	Cartilage Oligomeric Protein
CREST	Calcinosis cutis, Raynaudsymptomatik, Ösophagusmotilitätsstörungen, Sklerodaktylie, Teleangiektasie
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
dl	Deziliter
E. coli	Escherichia coli
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League Against Rheumatism
Fc	Fragment crystalline
FRA	Frühe rheumatoide Arthritis
h	Stunde
HEp	Human Epithelioma

HLA	Human Leucocyte Antigen
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL	Interleukin
kDA	Kilodalton
l	Liter
LORA	Late Onset Rheumatoid Arthritis
Max	Maximalwert
MCP	Metacarpophalangealgelenk
min	Minuten
Min	Minimalwert
μl	Mikroliter
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MTP	Metatarsophalangealgelenk
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
Non-RD	Non-Rheumatic Disease
NPW	Negativ prädiktiver Wert
OA	Oligoarthritis
OJD	Other Joint Disease
PAD	Peptidylarginindeiminase

PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PMR	Polymyalgia rheumatica
PPW	Positiv prädiktiver Wert
PsoA	Psoriasisarthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
reA	Reaktive Arthritis
RF	Rheumafaktor
SD	Standardabweichung
SE-Allele	Shares Epitopes Allele
sE-Selektin	Soluble E-Selektin
sICAM	Soluble Intercellular Adhesion Molecule
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SpA	Spondylarthropathie
SSc	Systemische Sklerose
sVCAM	Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule
TNF	Tumornekrosefaktor
U	Units
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs	versus

1. Einleitung

1.1. Rheumatoide Arthritis

Ätiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch inflammatorische Autoimmunerkrankung unbekannter Ursache. Im Rahmen der Erkrankung kommt es zu einer Bildung von Autoantikörpern, die vor allem gegen Strukturen im Bindegewebe gerichtet sind. Im Verlauf führt dies zu einer Zerstörung von Bindegewebe, Knorpel und Knochen. Dadurch kommt es zu einer fortschreitenden Gelenkschädigung. Die RA hat für die Betroffenen enorme negative Auswirkungen auf die Lebensqualität. Die Erkrankung verläuft meist schubförmig-progredient und kann im Endstadium zu einer Vollinvalidität führen.

Häufigkeit

Mit einer Prävalenz von 0,5 - 1% und einer jährlichen Inzidenz von 35 - 65 neu auftretenden Fällen pro 100.000 Einwohner ist die rheumatoide Arthritis die häufigste chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung in Deutschland. Sie kann in jedem Alter auftreten. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr. Frauen sind etwa drei- bis viermal häufiger betroffen als Männer. Die RA gehört zu den Erkrankungen mit einer starken sozialpolitischen Bedeutung, da sie zu erheblichen Kosten im Gesundheitssystem führt.

Volkswirtschaftliche Bedeutung

In der Gesundheitsberichterstattung des Statistischen Bundesamtes, die auf der Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums Berlin basiert, wurden im Jahr 2007 deutschlandweit 14 739 Erstdiagnosen für rheumatische Erkrankungen insgesamt gestellt. Die RA belegte mit 7 573 Diagnosen den ersten Platz. Für die Behandlung von Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und Bindegewebe wurden im Jahr 2006 in Deutschland insgesamt 26,6 Milliarden Euro ausgegeben. Die Ausgaben allein für entzündliche Polyarthropathien beliefen sich auf 1,457 Milliarden Euro [1]. Des Weiteren kommen Kosten für die Behandlung von Begleiterkrankungen an Haut, Auge und anderen Organen hinzu. Im Verlauf einer chronifizierten RA kann es außerdem zum Verlust an Arbeitskraft mit hohen Ausfallszeiten bis hin zur Erwerbsunfähigkeit kommen.

Prognose

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch verlaufende Erkrankung, die typischerweise zu einer fortschreitenden Gelenkdestruktion einhergehend mit Schmerzen und Funktionsverlust führt [2,3]. Prognostisch ungünstige Faktoren sind ein frühzeitig positiver Rheumafaktornachweis, ein höheres Lebensalter bei Erkrankungsbeginn [4] und das Geschlecht. Frauen erleiden tendenziell größere Beeinträchtigungen der Funktionsfähigkeit. Eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapie sind von entscheidender Bedeutung für die Prognose. Die Chronifizierung des autoimmunen Entzündungsgeschehens kann vor allem durch eine frühe Therapieintervention verhindert bzw. in ihrem Verlauf hinausgezögert werden [5,6]. Ziel ist es die Synovitis medikamentös zu unterdrücken, um einer strukturellen Knochenveränderung vorzubeugen.

Komorbidität

Die rheumatoide Arthritis ist eine systemische Erkrankung, die sich nicht nur an den Gelenken manifestiert.

Die extraartikulären Manifestationen gehen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Betroffen ist unter anderem das Herz-Kreislauf-System. RA-Patienten haben eine bis zu fünffach erhöhte kardiovaskuläre Mortalität [7,8,9,10]. Lymphoproliferative Erkrankungen, wie das Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom treten im Rahmen einer RA zweimal häufiger auf, als in der Normalbevölkerung [11]. Weitere Erkrankungen, wie Osteoporose, Bronchial- und Lungenerkrankungen, Thrombosen, insulinabhängiger Diabetes mellitus, autoimmune Thyreoditis, Erkrankungen der Mundschleimhaut und Zähne, gastrointestinale Geschwüre und Infektanfälligkeit, sind mit einer RA assoziiert [12].

Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der Erkrankung ist derzeit noch nicht vollständig geklärt. Nach heutigem Wissenstand spielen sowohl eine genetische Prädisposition, als auch Umweltfaktoren eine Rolle für die Entstehung und den Verlauf einer RA.

Monozygotische Zwillinge zeigen eine Krankheitskonkordanz von 30% gegenüber Dizygoten mit einer Krankheitskonkordanz von 5 %. Verwandte ersten Grades von RA-Patienten haben ein drei- bis fünfmal höheres Risiko ebenfalls zu erkranken. Vor allem schwere Krankheitsverläufe treten familiär gehäuft auf [13,14].

Die "Human Leucocyte Antigen" (HLA)-Typisierung bei Erkrankten im Vergleich zu Gesunden hat gezeigt, dass bestimmte HLA-Typen mit dem Auftreten und dem Verlauf [15,16] einer RA assoziiert sind. Hierbei spielen vor allem HLA-DR4 (vier- bis siebenmal höheres Risiko) und HLA-DR1 (ca. zweifach erhöhtes relatives Risiko) eine wichtige Rolle [17].

Als eine Ursache gilt die immunologische Dysregulation vor allem in der Synovialis der Gelenke. Im Verlauf einer RA findet man dort praktisch alle relevanten Immunzellen. Typisch ist das Auftreten von massiven lymphozytären Infiltraten, sowie aktivierten Makrophagen und Synovialisfibroblasten.

Eine weitere Hypothese besagt, dass die immunologischen Phänomene sekundär auf dem Boden einer dauerhaften Entzündung entstehen. Diese könnte durch eine Infektion hervorgerufen sein und unter bestimmten Umständen zu einer Transformation der Synovialisfibroblasten mit einer destruktiven Aktivierung führen. In der Folge bildet sich eine Überwucherung der Gelenkfläche und Destruktion des Knochens durch Granulationsgewebe, der Pannus, aus.

Eine andere Theorie geht davon aus, dass Infektionen mit speziellen Bakterien oder Viren unter bestimmten genetischen Voraussetzungen eine Immunreaktion hervorrufen können, die sich gegen körpereigenes Gewebe richtet (Kreuzreaktion). In der Folge kann dann eine Autoimmunreaktion auftreten, die vor allem die Gelenke betrifft.

Als Erreger solch einer Entzündung werden viele verschiedene Keime diskutiert. Ein möglicher Erreger, der eine Autoimmunreaktion auslöst, ist *Escherichia coli* (*E. coli*). Über "shared epitopes" zwischen einem Hitzeschockprotein von *E. coli* und HLA-DR1 könnte es zur einer Kreuzreaktion von T-Lymphozyten [18] gegen körpereigene Strukturen kommen. Neuere Erkenntnisse weisen auch auf eine Bedeutung von Viren bzw. viralen Elementen bei der Entstehung einer RA hin [19].

Für die Aufrechterhaltung der Erkrankung sind diverse Zytokine wie der Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) oder das Interleukin-1 (IL-1) von zentraler Bedeutung. Die Zytokine unterhalten die Entzündung, solange sie im Gewebe vorhanden sind und weiter von Immunzellen produziert werden.

1.2. Frühe rheumatoide Arthritis

In der frühen Phase der Erkrankung ist die Symptomatik häufig sehr variabel. Aufgrund einer Vielzahl an Differentialdiagnosen, ist die initiale klinische Untersuchung und Anamnese sehr aufwendig und nimmt viel Zeit des Arztes in Anspruch. Dabei trägt zu

60 bis 70 % die Anamnese zur Diagnosefindung bei. Ein klinischer Verdacht kann zu 10 bis 20 % durch eine körperliche Untersuchung und zu ca. 10 % durch technische Untersuchungen erhärtet werden [20].

1.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

In den meisten Fällen führt das Symptom Gelenkschmerz (Arthralgie) die Betroffenen zu einem Rheumatologen. Dies ist einerseits Leitsymptom der frühen rheumatoiden Arthritis (FRA) und zugleich Symptom verschiedener anderer Erkrankungen. Durch gezieltes Fragen und Untersuchen ist es jedoch möglich die unterschiedlichen Erkrankungen, die mit einer Arthralgie einhergehen voneinander abzugrenzen. So können degenerative Vorgänge wie bei einer Arthrose von entzündlichen Prozessen einer Arthritis differenziert werden. Des Weiteren sind andere Autoimmunerkrankungen, die mit einer Gelenksymptomatik einhergehen, wie z.B. eine Vaskulitis von einer FRA zu unterscheiden. Die Güte der Differenzierung ist hierbei abhängig von der Erfahrung des Untersuchers.

Anamnese

Im Zusammenhang einer neu aufgetretenen Gelenksymptomatik kann es zu vielfältigen Prodromalsymptomen kommen. Diese sind häufig bei einer FRA zu finden, jedoch nicht spezifisch.

Die folgende Tabelle 1 gibt einen Überblick darüber, welche Symptome im Prodromalstadium einer RA auftreten können.

Tabelle 1 Prodromalsymptome der rheumatoiden Arthritis [20]

Sehr häufig
- rasche körperliche Ermüdbarkeit
- allgemeines Krankheitsgefühl
- anamnestisch: Sehnenscheidenentzündung ohne Grund
- neu aufgetreten: Hyperhidrosis palmaris
Häufig
- flüchtige Arthralgien
- flüchtige Temporomandibulararthralgien
- Parästhesien
- Morgensteife
- positives Gaenslen-Zeichen
- Akrozyanose, Cutis marmorata
- Appetitlosigkeit
Weniger häufig
- Blasswerden einzelner Finger
- flüchtige Myalgien
- Gewichtsabnahme ohne Grund

Die Dauer der Beschwerden bei der Erfassung einer frühen rheumatoiden Arthritis sollte zwischen 6 und 52 Wochen liegen und nicht auf ein Trauma zurückzuführen sein. Die Anfangsphase der Erkrankung ist durch einen schleichenden Beginn gekennzeichnet. Der Krankheitsbeginn ist der Zeitpunkt, zu dem anamnestisch sichere Angaben über polyartikulär symmetrische Beschwerden gemacht werden können.

Häufig findet sich initial eine Gelenkmanifestation an den Fingermittel- und Grundgelenken (PIP, MCP), sowie an den Hand- und Kniegelenken. Des Weiteren können die Sprunggelenke, Zehengrundgelenke, Schultergelenke und andere Gelenke betroffen sein. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen eindeutiger Gelenksymptomatik und Beteiligung von angrenzenden Strukturen wie Sehnen, Muskeln und Bindegewebe. Besonders präzise sollte die Morgensteife erfasst werden. Bei einer rheumatoiden Arthritis dauert sie in der Regel mindestens 40 Minuten an und tritt zum Teil auch nach längeren Ruhephasen auf. Ihre Dauer korreliert mit dem Ausmaß der Synovitis.

Die Familienanamnese oder vorausgegangene Infektionen können ebenfalls wegweisend sein.

Wichtig zur Evaluation der therapeutischen Intervention einer FRA bzw. RA ist die regelmäßige Erfassung und Dokumentation der Krankheitsaktivität und des Krankheitsverlaufs. Dazu dient in der Praxis unter anderem der Disease Activity Score 28 (DAS28) [21]. In diesen gehen die Anzahl schmerzhafter Gelenke, die Anzahl geschwollener Gelenke, die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder das C-reaktive Protein (CRP) und die subjektive Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ein.

Inspektion

Im Zuge einer FRA können trophische Störungen der Haut, sowie Schwellung, Rötung und Überwärmung der betroffenen Gelenke auftreten. Handgelenk und Fingerknöchel können teigig verstrichen sein. Oft ist bereits im Frühstadium die Streckung dieser Gelenke eingeschränkt. Das Muster des Gelenkbefalls gibt weiteren Aufschluss über die zugrunde liegende Erkrankung. Selten tritt im Rahmen einer RA auch eine muskuläre Atrophie auf.

Differentialdiagnostisch muss auf eine Photosensitivität der Haut, ein Schmetterlingserythem, Psoriasis-Effloreszenzen, Zeckenstiche oder eine Raynaud-Symptomatik und vaskulitische Zeichen geachtet werden.

Palpation

Typisch für eine rheumatoide Arthritis sind fluktuierende, weiche Schwellungen als Ausdruck einer Synovitis an den Gelenken tastbar. Oftmals ist die Palpation mit einem Druckschmerz verbunden, so auch die Querkompression der Mittelhand- und Mittelfußgelenke (Gaenslen-Zeichen).

Funktionsprüfung

Verschiedene Übungen, wie zum Beispiel Präzisions- und Kraftgriffe können durch einen pathologischen Befund im Initialstadium aussagekräftig sein. Häufig tritt schon relativ früh eine Kombination aus Kraftlosigkeit, eingeschränkter Feinmotorik und dem passiven palmaren Flexionsschmerz auf. Viele der notwendigen Funktionen zur Bewältigung des Alltags, werden in diversen klinischen Tests geprüft und dienen der Erfassung des Ausmaßes der Einschränkung.

Bildgebende Verfahren

Frühe röntgenmorphologische Zeichen stellen sich häufiger an den Metatarsophalangealgelenken (MTP) dar, als an den Radiocarpal-, Metacarpophalangeal (MCP)- und proximalen Interphalangealgelenken (PIP). Zu den knöchernen Frühzeichen zählen Kollateralphänomene wie subchondraler Knochenschwund und polyarthritische Direktzeichen im Sinne einer Grenzlamellenverdünnung bzw. -aufhebung und Arrosionen.

Das Fehlen radiologischer Direktzeichen schließt jedoch eine FRA nicht aus. Selbst eine aggressiv erosiv verlaufende RA benötigt für die Ausbildung röntgenologisch fassbarer Erosionen 6-24 Monate [22].

Mittels der Gelenksonografie können auch nicht palpable Weichteilentzündungen wie z.B. an Schulter und Hüfte sowie Initialstadien einer Koxitis sehr deutlich dargestellt werden.

Durch die Magnetresonanztomografie ist es möglich, frühe Weichteilveränderungen und knöcherne Erosionen zu objektivieren. Diffuse und fokale Schäden des hyalinen Knorpels sind ebenfalls darstellbar.

Die wichtigsten diagnostischen und differentialdiagnostischen Kriterien einer FRA sind in der unten stehenden Tabelle 2 aufgeführt. Die Werte von 1 bis 3 geben die Relevanz der einzelnen Punkte wieder. Dabei hat 1 die höchste Wertigkeit, 2 eine hohe Wertigkeit und 3 eine niedrige Wertigkeit.

Tabelle 2 Diagnostische Kriterien der sehr frühen rheumatoiden Arthritis (0-6 Monate Dauer) [23]

Verlauf	Schleichend	1
	Subakut, akut	3
Gelenktopografie	Symmetrische Polyarthrit	1
	Oligoartikulär	2
	Pauci-, monoartikulär	3
	Typischer Gelenkbefall	1
	Atypischer Gelenkbefall	3
Schmerz	Dauerschmerz	2
	Intervall-, Anlauf-, Belastungsschmerz	3

Prodromi	Typische, systemische Prodromi	2
	Atypische Prodromi	3
	Temporomandibulararthralgien	2
	Schmerzloses Streckdefizit im Ellbogen	2
	Hyperhidrosis palmaris	2
	Karpal-, Tarsaltunnelsyndrom	2
	Sehnenscheidenentzündungen	2
Laborparameter	BSG 40-60 mm/h	2
	BSG > 60 mm/h	2
	BSG < 40 mm/h	3
	CRP > 3 mg/dl	2
	CRP < 1 mg/dl	3
	RF > 100 IU/ml	2
	RF 40-100 IU/ml	3
Gelenkpunktat	Ergussanalyse	2
	>5000 Granulozyten	2
	<5000 Granulozyten	3
Genetik	HLA-DR-1-Allele nachweisbar	2
	HLA-B27 nicht nachweisbar	2
Bildgebung	Radiologische Frühzeichen	1
	Szinti- und/oder Thermografie	3
Weitere Kriterien	Overlap-Symptome	3
	Sicca-, Raynaud-Syndrom, ANA, Fieber usw.	3
	ACR-Kriterien	2

Disease Activity Score 28

Der DAS28 (Disease Activity Score 28) dient der Abschätzung der Krankheitsaktivität bei einer RA [24]. In ihn gehen verschiedene Parameter ein, die regelmäßig bei RA-Patienten erhoben werden sollten. Die Werte des DAS28 reichen von 0-10. Ein höherer Wert spiegelt eine stärkere Krankheitsaktivität wieder. Zu den objektiven Kriterien, die in die Berechnung des DAS28 eingehen, gehören jeweils die Anzahl der geschwollenen und der druckschmerzhaften Gelenke. Dabei werden nach einem Standard 28 Gelenke untersucht. Weiterhin geht die BSG bzw. alternativ der CRP-Wert ein. Zudem wird auch eine subjektive Krankheitseinschätzung des Patienten mittels einer visuellen Analogskala (0-100mm) erhoben. Der Score wird nach einer Formel berechnet. Werte von 0 bis 3,2 zeigen eine geringe Krankheitsaktivität an. Bei Werten zwischen 3,2 und 5,1 handelt es sich um eine mittlere Krankheitsaktivität und Werte von über 5,1 bedeuten eine hohe Krankheitsaktivität.

ACR- und EULAR-Kriterien von 2010 zur Klassifikation einer RA

Die folgende Tabelle 3 führt die durch ACR und EULAR Anfang des Jahres 2010 überarbeiteten Kriterien zur Klassifikation einer RA auf [25]. Dabei wird eine Zielpopulation, auf die diese Kriterien anzuwenden sind, benannt. Es wird auf fünf verschiedene Aspekte, die bei der Klassifikation einer RA berücksichtigt werden sollten, eingegangen. Addiert man die Punkte der Kategorien A-D und erhält in der Summe ≥ 6 Punkte, so spricht dies für das Vorliegen einer RA.

Die einzelnen Kriterien werden in der rechten Spalte der folgenden Tabelle 3 präzisiert. Neu im Vergleich zu den bisherigen Kriterien ist die Aufnahme der ACPA (Antikörper gegen citrullinierte Peptid/Protein-Antigene)-Positivität als ein weiteres Kriterium zur Klassifikation einer RA. Bisher war nur der RF als serologischer Marker berücksichtigt.

Tabelle 3 Überarbeitete ACR- und EULAR-Kriterien zur Diagnostik einer RA

Zielpopulation	1. Patient hat mindestens ein Gelenk mit definitiver Synovitis (Schwellung)	
	2. Synovitis ist nicht durch eine andere Erkrankung erklärt	
A) Gelenkbeteiligung	1 großes Gelenk	0
	2-10 große Gelenke	1
	1-3 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	2
	4-10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	3
	> 10 Gelenke (mindestens 1 kleines Gelenk)	5
B) Serologie	Negativ für RF und ACPA	0
	Leicht positiv für RF oder leicht positiv für ACPA	2
	Stark positiv für RF oder stark positiv für ACPA	3
C) Akute Phase Reaktion	Normales CRP und normale BSG	0
	Erhöhtes CRP und erhöhte BSG	1
D) Dauer der Symptome	< 6 Wochen	0
	≥ 6 Wochen	1

1.3. Labordiagnostik

Die Diagnostik einer RA sollte so früh und schnell wie möglich stattfinden, um den Zerstörungsprozess mit in der Folge auftretenden irreversiblen Gelenkschäden zu verhindern bzw. einzudämmen. Viele verschiedene Erkrankungen gehen jedoch mit einer Gelenksymptomatik und einem ähnlichen Krankheitsbild wie bei der FRA einher. Es ist deshalb wichtig, möglichst spezifische und objektive Kriterien zur Differenzierung der zugrunde liegenden Pathologie in die Diagnostik miteinzubeziehen. Dabei stehen dem Untersucher auch serologische Marker wie Entzündungswerte, Autoantikörper, zirkulierende Immunkomplexe oder der Nachweis spezifischer Proteine zur Verfügung. Unter differentialdiagnostischen Aspekten kann auch der Urin auf Hämaturie oder Proteinurie als Hinweis auf eine Kollagenose untersucht werden. Weiterhin hilfreich können genetische Untersuchungen unter anderem auf HLA-B27 (Spondylarthritiden) oder die Bestimmung von Harnsäure im Blut oder Gelenkpunktat (Gicht) sein.

1.3.1 Klassische Parameter

Rheumafaktor

Rheumafaktoren (RF) sind Autoantikörper der Immunglobulinklassen IgM, IgG und IgA. Sie richten sich gegen das in seiner Tertiärstruktur veränderte Fc-Fragment des körpereigenen Immunglobulin G (IgG). Zu einer Veränderung der Tertiärstruktur kommt es, indem das IgG Immunkomplexe mit körpereigenen oder -fremden Antigenen bildet. Diese Komplexbildung führt zur strukturellen Veränderung des IgG und stellt ein Antigen für die Rheumafaktoren dar.

Die quantitative Bestimmung von RF ist für die Prognosebeurteilung und Therapieüberwachung einer RA von Bedeutung. Ein erhöhter RF der IgA-Klasse ist in der Regel mit einer schweren Verlaufsform [26,27] und mit Komplikationen außerhalb der Gelenke assoziiert [28,29]. Er kann bereits in der frühen Phase einer RA nachweisbar sein.

Die Bestimmung von Rheumafaktoren der IgM-Klasse bei dem Verdacht auf eine RA ist internationaler Standard. Der fehlende Nachweis von RF schließt jedoch eine RA-Erkrankung nicht aus. Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis, die initial RF-negativ sind, können mit der Zeit RF-positiv werden.

In höherem Lebensalter sind RF-IgM öfter auch bei gesunden Individuen nachweisbar. Nach dem 60. Lebensjahr sind bis zu 10% aller Menschen RF-positiv.

Für RF-IgM gilt eine eingeschränkte diagnostische Sensitivität, da sie bei vielen chronischen Autoimmunerkrankungen vorkommen:

- Rheumatoide Arthritis: 70-80%
- Primäres Sjögren Syndrom: bis zu 90%
- Systemischer Lupus erythematoses: 29-34%
- Progressive systemische Sklerodermie: 25-41%
- Dermatomyositis: 12-20%
- Panarteriitis nodosa: 21-28%

Die Spezifität des RF-IgM ELISA für das Vorliegen einer RA wird mit 60 bis 80 %, die Sensitivität mit ca. 70 % [30] angegeben.

Antinukleäre Antikörper

Die Antinukleären Antikörper (ANA) sind bei ca. 30% der RA-Patienten positiv. Sie geben einen Hinweis auf Autoimmunprozesse, haben aber keine krankheitsspezifische Bedeutung. Hochpositive ANA-Werte deuten auf eine Kollagenose hin.

C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Interleukin-6-abhängiges Akute-Phase-Protein. Es wird in der Leber synthetisiert und ist ein unspezifischer Marker für Entzündungsreaktionen. CRP reagiert schneller und korreliert stärker mit dem Aktivitätsscore als die BSG [31]. Kontinuierliche Erhöhungen des CRP und der BSG korrelieren positiv mit radiologischen Veränderungen wie Erosionen, unabhängig von der An- oder Abwesenheit des RF-IgM [32].

Blutsenkungsgeschwindigkeit

Die BSG ist ein allgemeiner Entzündungsparameter. Dieser ist zudem abhängig vom Alter und Geschlecht des Probanden.

Eine beschleunigte BSG deutet auf ein inflammatorisches Geschehen im Körper hin, ist jedoch nicht spezifisch für eine RA. Das Fehlen von erhöhten Parametern für eine unspezifische Entzündungsreaktion wie BSG und CRP spricht nicht gegen das Vorliegen einer FRA.

1.3.2 Moderne Parameter

Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide

Citrullinierung ist eine posttranslationale Modifikation von Proteinen. Der Prozess wird durch eine Gruppe von kalziumbindenden Enzymen, den Peptidylarginindeiminasen (PAD) vermittelt. Sie katalysieren die Umwandlung der Aminosäure Arginin in die atypische Aminosäure Citrullin [33].

In der Synovialflüssigkeit, im entzündeten Synovialgewebe und in synovialen Exosomen von RA-Patienten findet man eine Reihe von citrullinierten Antigenen [34,35,36]. Diese stellen Antigene für Autoantikörper dar. Der zuerst eingeführte Test zum Nachweis von Antikörpern gegen citrullinierte Antigene basiert jedoch auf synthetisch hergestellten, cyclischen citrullinierten Peptiden (CCP).

Die Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (a-CCP-Ak) sind insbesondere bei der Frühdiagnose der RA in den Fokus der Forschung gerückt. Bereits Jahre vor Auftreten der ersten Symptome können a-CCP-Ak nachweisbar sein. Zudem scheinen a-CCP-Ak mit dem Auftreten erosiver Gelenkveränderungen assoziiert zu sein. Der Titer der Antikörper korreliert jedoch nicht mit der Schwere der Erkrankung. Innerhalb der ersten beiden Krankheitsjahre sind a-CCP-Ak bei etwa 41 bis 81 % der Patienten nachweisbar [37].

Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin

Es handelt sich um einen Autoantikörper, der gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin gerichtet ist. Vimentin gehört zu den Intermediärfilamenten aus der Gruppe der Desmine und ist somit am Aufbau des Zytoskeletts beteiligt. Vimentin ist ein ubiquitär vorkommendes Protein, welches auch im Synovialgewebe von Patienten mit rheumatoider Arthritis gefunden wird. In Abhängigkeit von der Inflammation findet eine Sezernierung und Modifizierung von Vimentin durch Makrophagen statt [38].

Darüber hinaus spielt es in der citrullinierten Form nach neueren Erkenntnissen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der RA. Die Sensitivität von Antikörpern gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin (a-MCV-Ak) hängt von der Krankheitsdauer ab. In verschiedenen Studien fand sich bei einer kürzeren Krankheitsdauer (< 2 Jahre) eine höhere Sensitivität für a-MCV-Ak sowohl im Vergleich mit a-CCP-Ak als auch im Vergleich zu einer bereits manifesten RA (Krankheitsdauer > 2 Jahre) [39].

Man findet a-MCV-Ak auch bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen, jedoch in weitaus geringerem Maße als bei Patienten mit einer FRA oder RA [40].

Bezüglich seiner prognostischen Wertigkeit ist in Studien eine positive Korrelation zwischen dem DAS28 und dem Nachweis von a-MCV-Ak im Serum von RA-Patienten gezeigt worden [41]. Auch im Hinblick auf radiologische Veränderungen ergab sich eine positive Korrelation zu a-MCV-Ak. Hierbei zeigte sich, dass a-MCV-Ak einen prädiktiven Wert haben. Selbst wenn sie im zukünftigen Verlauf der Erkrankung nicht mehr nachweisbar sein sollten, deuten sie auf einen schweren Krankheitsverlauf mit rascher, radiologisch nachweisbarer Gelenkdestruktion hin [42]. Sie unterscheiden sich darin vom RF und von a-CCP-Ak, welche nur eine schwere Gelenkdestruktion anzeigen, wenn sie persistieren [43].

COMP

Das "Cartilage Oligomeric Matrix Protein" (COMP) ist ein Pentamer, bestehend aus fünf identischen Untereinheiten mit Disulfidbrücken und einem Molekulargewicht von 434 kDa. Es kommt sowohl im Knorpel [44] als auch in Sehnen [45] und der Synovialmembran [46] vor. Bei einem pathologischen Abbau des Knorpels, z.B. bei einer RA, wird COMP in die Gelenkflüssigkeit abgegeben und gelangt von dort in die Blutbahn.

sE-Selektin

Das E-Selektin ("Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule") ist ein transmembranes Glykoprotein. Es wird von Endothelzellen exprimiert und dient als Adhäsionsmolekül für die Diapedese der Leukozyten durch die Kapillarwand [47,48]. Dieser Vorgang findet statt, wenn inflammatorische Zytokine wie IL-1 β und TNF- α oder Endotoxine freigesetzt werden [49,50,51]. E-Selektin ist also ein wichtiger Mediator der extravasalen Entzündungsreaktion. Im Rahmen dieser Entzündung kann das Molekül im Blut gelöst nachweisbar sein [52]. Neben dem "endothelial growth factor" spielt das E-Selektin eine wichtige Rolle bei der Einschleusung von mononukleären Immunzellen in die Synovia bei der RA. Diese wiederum haben eine Bedeutung bei der Auslösung und Progression der Erkrankung.

Es fanden sich auch signifikant unterschiedliche sE-Selektin-Serumlevel bei RA-Patienten mit einem milden oder schweren Krankheitsverlauf. sE-Selektin ist insofern ein möglicher Parameter zur Risikostratifizierung einer RA [53].

2. Problemstellung

Die rheumatoide Arthritis kann bereits innerhalb der ersten Monate irreversible Gelenkschäden verursachen. Dies soll durch eine frühe Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie verhindert bzw. die Progressivität der Erkrankung gemindert werden.

Zudem erfordern wirtschaftliche Aspekte eine gründliche diagnostische Abklärung, denn bei einer frühzeitigen Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis kann die Progression der Gelenkschädigung gestoppt oder verlangsamt werden. Dadurch wird dem Patienten geholfen erwerbsfähig zu bleiben, seine produktive Lebenszeit zu verlängern und ein unbeschwerteres Leben zu führen. Diese Patienten benötigen weniger medizinische Versorgung, weniger Arztbesuche und weniger Krankenhausaufenthalte.

Bei der Diagnosestellung einer RA werden in der Regel die ACR-Kriterien zugrunde gelegt. Diese wurden Anfang des Jahres 2010 neu überarbeitet, da die bisherigen Kriterien für die Diagnose einer RA nach den alten ACR-Kriterien erst erfüllt waren, wenn es sich bereits um ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium handelte. Die Früherkennung [54] einer RA war somit kaum möglich, denn die Früharthritis ist häufig durch eine inkomplette Klinik gekennzeichnet.

Eine weitere Ergänzung der ACR-Kriterien erfolgte im Bereich der Labordiagnostik. Zuvor fand ausschließlich der RF eine Berücksichtigung in den ACR-Kriterien. Dieser ist jedoch häufig im frühen Stadium einer RA noch nicht positiv oder möglicherweise Ausdruck einer anderen Autoimmunerkrankung. Aus diesem Grunde wird nun zur Diagnosestellung einer RA auch die Bestimmung der ACPA empfohlen. Hierbei handelt es sich um Antikörper gegen citrullinierte Peptide/Proteine, bei denen bereits eine diagnostische Wertigkeit in Studien belegt wurde.

COMP und sE-Selektin sind ebenfalls in den Fokus der Forschung in Bezug auf die Diagnostik und Prognostik einer RA gerückt.

Diese Parameter werden in der vorliegenden Arbeit im Hinblick auf ihre diagnostische und prognostische Bedeutung bei der FRA untersucht und mit bereits etablierten Autoantikörpern wie dem RF-IgM und den ANA verglichen. Weiterhin wird der Zusammenhang mit dem DAS28 als Ausdruck der Krankheitsaktivität dargestellt.

Zur Früherkennung ist es notwendig, ein diagnostisches Mittel zu finden, das eine hohe Sensitivität und Spezifität aufweist. Um eine Anwendung auch im klinischen Alltag

zu gewährleisten, sollte die Methode kostengünstig sein und keinen hohen Zeitaufwand erfordern [55,56,57].

Eine frühe Diagnosestellung ermöglicht die umgehende und gezielte Einleitung einer Therapie. Dadurch kann die Krankheitsaktivität und –progression gehemmt werden. Ziel ist es das Outcome der Erkrankung durch eine früh einsetzende Therapie zu verbessern.

Hierbei kann eine frühzeitige und umfassende Labordiagnostik den optimalen Behandlungsbeginn ermöglichen, da eine zeitnahe Therapie begonnen werden kann. Weiterhin ist es möglich, die Prognose der Erkrankung abzuschätzen und gegebenenfalls zusätzliche Behandlungsmöglichkeiten wie z. B. Medikamentenkombinationen oder eine begleitende Physiotherapie und Rehabilitation einzuleiten.

3. Material und Methoden

3.1. Patienten

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 492 Patienten einer FRA-Sprechstunde über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht.

Die Patienten entstammen einem Patientenkollektiv der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Medizinischen Fakultät Charité. Die Einteilung erfolgte in drei Gruppen. 51 Patienten wurden der klinischen Diagnose FRA zugeordnet. Die zweite Gruppe besteht aus 194 Patienten bei denen sicher eine Autoimmunerkrankung ausgeschlossen werden konnte. Des Weiteren wurden Proben von 247 Patienten mit anderen entzündlichen Erkrankungen untersucht. Die Diagnosen wurden ca. ein Jahr nach der erstmaligen Vorstellung von erfahrenen Rheumatologen gestellt. Die Blutentnahmen fanden zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Studienabteilung statt. Bei den Patienten wurden sechs verschiedene serologische Parameter (ANA, RF-IgM, a-CCP-Ak, a-MCV-Ak, COMP, sE-Selektin) untersucht. Für diese Untersuchungen liegt ein Votum der Ethikkommission der Charité vor.

3.1.1 Patienten mit früher rheumatoider Arthritis (Gruppe 1)

Es handelt sich bei der Gruppe 1 um ein Patientenkollektiv von 51 Patienten mit der Diagnose FRA. Davon sind 13 Männer und 38 Frauen. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt $52,31 \pm 14,47$ Jahre, wobei der jüngste Patient 20 und der älteste 80 Jahre alt ist. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung der 51 Patienten in der FRA-Gruppe.

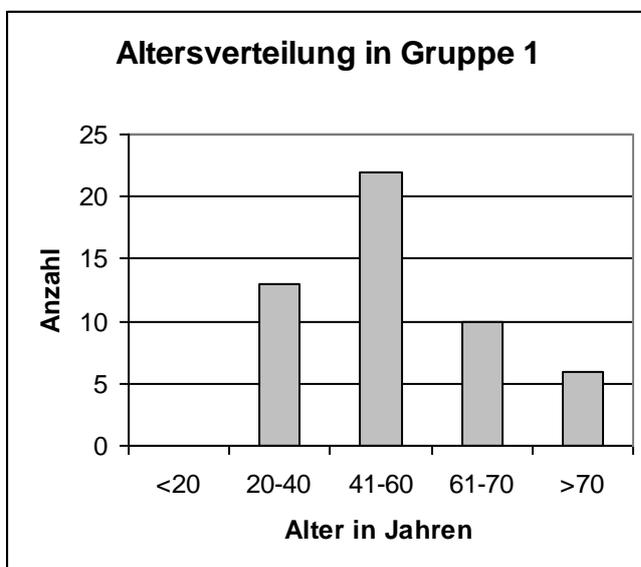


Abbildung 1 Altersverteilung der Patienten in Gruppe 1 mit früher rheumatoider Arthritis

Einschlusskriterien

Derzeit gibt es noch keine international anerkannten Kriterien zur Diagnostik einer frühen rheumatoiden Arthritis. Anhand von Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung sowie weiterführender klinischer Parameter wurde die frühe rheumatoide Arthritis von anderen Krankheiten differenziert.

Zu den klinischen Parametern zählen:

- Dauer der Gelenksymptomatik beträgt weniger als zwei Jahre
- Arthritis an mindestens zwei Gelenken über sechs Wochen
- symmetrisches Verteilungsmuster
- Morgensteifigkeit länger andauernd als 30 Minuten
- BSG und/oder CRP erhöht
- Ausschluss einer anderen Genese

3.1.2 Patienten ohne frühe rheumatoide Arthritis (Gruppen 2 und 3)

Die Gruppe 2 (Non-RD = „Non-Rheumatic Disease“) umfasst 194 Patienten bei denen eine entzündliche Erkrankung ausgeschlossen wurde. Es befinden sich in ihr 36 Männer und 158 Frauen. Das durchschnittliche Alter beträgt 45,93 Jahre bei einer Standardabweichung von $\pm 14,04$ Jahren. Das Altersspektrum in der Non-RD-Gruppe reicht von 15 bis 80 Jahre. Abbildung 2 zeigt die Altersverteilung in der Non-RD-Gruppe, dabei ist die Gruppe 2 in fünf Altersgruppen aufgeteilt.

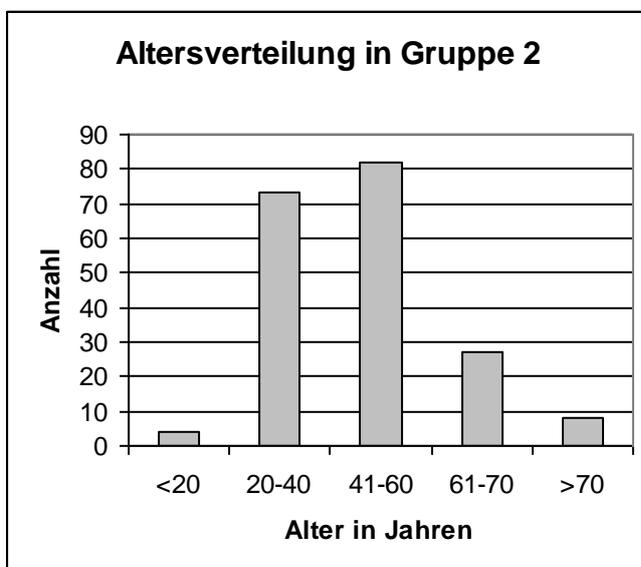


Abbildung 2 Altersverteilung in der Gruppe 2 mit Non-RD

In der Gruppe 3 (OJD = „Other Joint Disease“) sind alle Patienten zusammengefasst, die an keiner FRA erkrankt sind, jedoch eine Gelenksymptomatik aufweisen. Von 247 Patienten sind 58 Männer und 189 Frauen. Das Alter liegt im Durchschnitt bei $52,03 \pm 15,00$ Jahren. Der jüngste Patient in dieser Gruppe ist 17 Jahre alt, der älteste Patient ist 87 Jahre alt. In Abbildung 3 sind die Patienten der Non-RD-Gruppe in fünf Altersgruppen eingeteilt dargestellt.

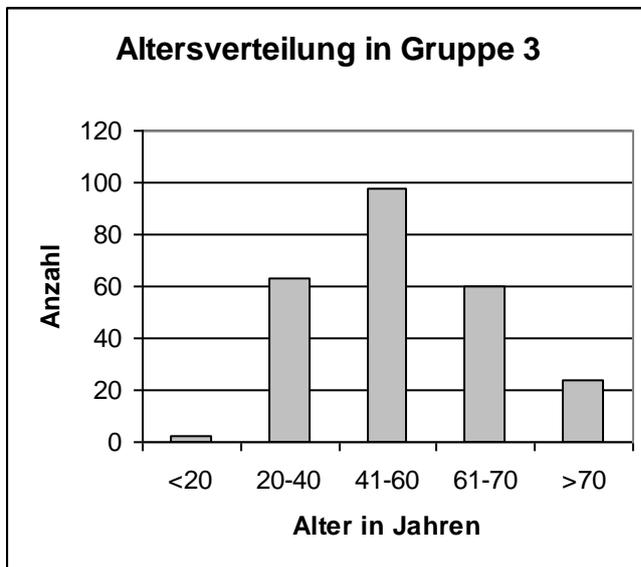


Abbildung 3 Altersverteilung der Patienten in Gruppe 3 mit anderen Gelenkerkrankungen

In der OJD-Gruppe sind unter anderem Patienten mit degenerativen Erkrankungen und infektiösen Arthritiden, sowie eine große Gruppe mit anderen Autoimmunkrankheiten eingeschlossen. Die folgende Abbildung 4 zeigt die relative Verteilung der Erkrankungen innerhalb der Gruppe 3.

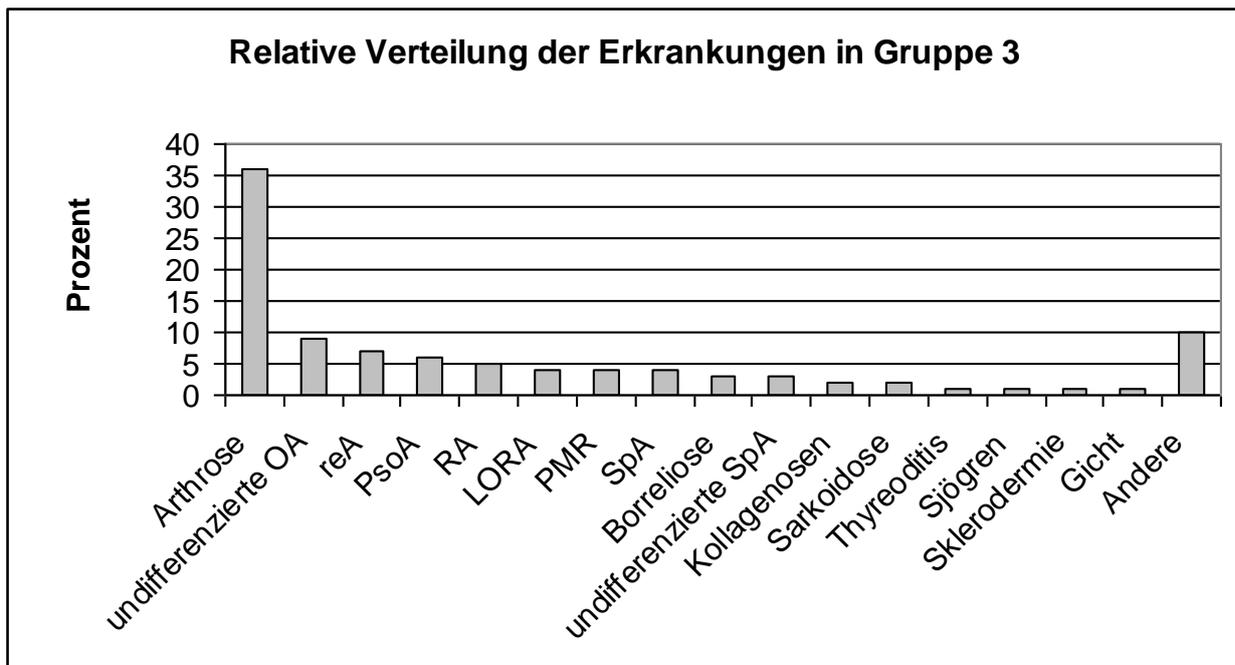


Abbildung 4 Aufteilung der Gruppe 3 nach den vorkommenden Erkrankungen

Von insgesamt 247 Patienten haben mit einem Anteil von 36 % (= 88 Patienten) die meisten eine Arthrose. 9 % (= 21 Patienten) weisen eine undifferenzierte Oligoarthritis (OA) und 7 % (= 17 Patienten) eine reaktive Arthritis (reA) auf. Eine Psoriasisarthritis (PsoA) liegt bei 6 % (= 14 Patienten) der Patienten vor. Die rheumatoide Arthritis (RA) ist mit 5 % (= 13 Patienten) und die Late Onset Rheumatoid Arthritis (LORA) mit 4 % (= 11 Patienten) vertreten. Die Diagnosen Polymyalgia rheumatica (PMR) und Spondylarthropathie (SpA) sind ebenfalls mit jeweils 4 % (= 10 Patienten) ermittelt. Die Borreliose und undifferenzierte Spondylarthropathie kommen zu jeweils 3 % vor. 2 % der Patienten dieser Gruppe haben jeweils eine Kollagenose und Sarkoidose und jeweils 1 % eine Hashimoto-Thyreoditis, ein Sjögrensyndrom, eine Sklerodermie und Gicht. 24 Patienten (= 10 %) sind unter dem Stichpunkt „Andere“ zusammengefasst. Darunter fallen Erkrankungen wie Fibromyalgie, CREST, Löfgren, Vaskulitis, Sprue, Hepatitis und weitere vereinzelt vorkommende Krankheiten.

3.2. Materialgewinnung

Die Blutentnahmen erfolgten mittels einer Serummonovette im Rahmen des ersten Vorstellungstermins in der Früharthritissprechstunde. Das Blut wurde anschließend bei 3000 U/min zentrifugiert, aliquotiert und bis zur Aufarbeitung bei -20°C eingefroren.

3.3. Methodik

In dem folgenden Abschnitt werden die einzelnen Methoden zur Bestimmung der Laborparameter dargestellt.

3.3.1 Bestimmung von ANA

Prinzip

Die Bestimmung von ANA erfolgt an HEp-2-Zellen in einem indirekten Immunfluoreszenztest. Dadurch kann neben der Erfassung des Titers das Fluoreszenzmuster bestimmt werden, welches einen Hinweis auf die zugrunde liegenden Antikörper gibt.

In der ersten Testphase reagieren Antikörper aus verdünnten Serumproben mit den spezifischen Antigenen der HEp-2-Zellen. Diese sind auf einem Objektträger fixiert. Nach 30 Minuten Inkubation wird ein Waschgang durchgeführt. Dabei werden die nicht gebundenen Anteile entfernt.

Anti-human-Antikörper, an die eine fluoreszierende Einheit (Fluorescein-Isothiocyanat) gekoppelt worden ist, reagieren nun in einem zweiten Schritt mit den gebundenen Antikörpern an den HEp-2-Zellen. Nach einer erneuten Inkubation werden die überschüssigen Moleküle in einem Waschvorgang entfernt.

Unter einem Fluoreszenzmikroskop können anhand des Musters, die Antikörper zugeordnet werden. Gleichzeitig findet eine Titerbestimmung des Antikörpermusters statt.

Referenzbereich: Titer < 1:160

3.3.2 Bestimmung von RF-IgM

Prinzip

Die Bestimmung der IgM-RF erfolgte mit einem Enzymimmunoassay (DLD Hamburg). Im ersten Schritt binden die RF an IgG, welches fest an eine Mikrotiterplatte gebunden ist. Nach einer Inkubationszeit von 30 Minuten bei Raumtemperatur werden die nicht gebundenen Komponenten durch einen Waschvorgang entfernt. In einem zweiten Schritt reagieren die gebundenen Antikörper mit einem anti-human-IgM. Dieses ist an Meerrettichperoxidase gekoppelt. Nach 15 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur werden die überschüssigen Moleküle in mehreren Waschschrritten entfernt. Eine zunächst farblose Substratlösung wird hinzugefügt und durch die Meerrettichperoxidase

enzymatisch in ein blaues Endprodukt überführt. Nach 15 Minuten wird eine saure Stopplösung zugegeben. Dadurch erfolgt ein Farbumschlag nach gelb. Bei 450 nm kann eine photometrische Bestimmung proportional zur Konzentration der RF im Serum durchgeführt werden.

Vorbereitung, Reagenzien und Testdurchführung

Die folgende Tabelle 4 zeigt die einzelnen Schritte zur Bestimmung des RF-IgM.

Tabelle 4 Test RF-IgM

Verdünnen der Patientenserum		10 µl Serum + 1,0 ml Verdünnungspuffer
1	Alle Reagenzien auf Raumtemperatur (18 – 25 °C) bringen	
2	Pipettieren: - Kalibratoren 0-4 - Positive Kontrolle - Negative Kontrolle - 1:101 verdünnte Seren	100 µl 100 µl 100 µl 100 µl
3	Inkubieren	30 min bei Raumtemperatur
4	Waschen	Dekantieren (3 x 300 µl)
5	Pipettieren Konjugat	100 µl
6	Inkubieren	15 min bei Raumtemperatur
7	Waschen	Dekantieren, 6 x 300 µl
8	Pipettieren Substrat	100 µl
9	Inkubieren im Dunkeln	15 min bei Raumtemperatur
10	Pipettieren Stopplösung	100 µl
11	Messen bei 450 nm gegen 620 nm innerhalb 30 min	

Testauswertung

Die Auswertung der gemessenen Daten erfolgte mit Hilfe eines computergestützten Programms.

Referenzbereich: 0 – 27 U/ml

3.3.3 Bestimmung von a-CCP-Ak

Prinzip

Zum Nachweis von a-CCP-Ak vom IgG-Typ in den Patientenserum stand ein ELISA (EURO-DIAGNOSTICA, Malmö, Sweden) zur Verfügung. Es werden Microtiterplatten mit fixierten synthetisch hergestellten cyclisch citrullinierten Peptiden verwendet. Diese fungieren als Antigen und binden die in den Patientenserum vorhandenen Antikörper. Ungebundenes Material wird gewaschen. An die fixierten Antigen-Antikörper-Komplexe werden durch Zugabe die Detektionsantikörper, an deren Ende eine Meerrettichperoxidase gekoppelt ist, gebunden. Nach einem weiteren Waschvorgang wird ein Chromogen zugefügt. Zwischen dem chromogenen Substrat und der

Peroxidase findet eine Farbreaktion statt. Durch Zugabe einer sauren Stopp-Lösung kommt die Reaktion zum Stillstand. Die Intensität der Färbung ist proportional zur Konzentration von a-CCP-Ak in den Patientenseren und kann photometrisch bestimmt werden.

Vorbereitung, Reagenzien und Testdurchführung

In Tabelle 5 sind die Schritte zur Bestimmung von a-CCP-Ak tabellarisch aufgeführt.

Tabelle 5 Test a-CCP-Ak

Verdünnen der Patientenseren		10 µl Serum + 0,5 ml Verdünnungspuffer
1	Alle Reagenzien auf Raumtemperatur (18 – 25 °C) bringen	
2	Pipettieren: - Blank (Diluent) - Kalibratoren A-E - Positive Kontrolle - Negative Kontrolle - 1:50 verdünnte Seren	100 µl 100 µl 100 µl 100 µl 100 µl
3	Inkubieren	60 min bei 37 °C
4	Waschen	Dekantieren, 3 x 300 µl
5	Pipettieren Konjugat	100 µl
6	Inkubieren	60 min bei 37 °C
7	Waschen	Dekantieren, 3 x 300 µl
8	Pipettieren Substrat	100 µl
9	Inkubieren im Dunkeln	30 min bei Raumtemperatur
10	Pipettieren Stopplösung	100 µl
11	Messen bei 450 nm gegen 690 (620) nm innerhalb 30 min	

Testauswertung

Die Auswertung der gemessenen Daten erfolgte mit Hilfe eines computergestützten Programms.

Referenzbereich: 0 - 25 U/ml

Sensitivität: < 1,6 U/ml

3.3.4 Bestimmung von a-MCV-Ak

Prinzip

Für den Antikörpernachweis gegen MCV (mutiertes citrulliniertes Vimentin) wurde ein indirekter Enzymimmunoassay, der Anti-MCV ELISA (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Deutschland), eingesetzt. An die mit MCV beschichtete Mikrotiterplatte binden die MCV-Antikörper der Patientenseren. Ungebundene Bestandteile werden durch Waschen entfernt. Anschließend heften sich enzymmarkierte Detektionsantikörper an die oberflächlich gebundenen Autoantikörper. Ein erneuter Waschgang entfernt den

Überschuss. In Anwesenheit des an die Detektionsantikörper konjugierten Enzyms wird ein Substrat zu einem blauen Reaktionsprodukt hydrolysiert. Durch Zugabe einer sauren Stopp-Lösung kommt es zum Farbumschlag nach gelb. Die Intensität der Färbung ist proportional zur Menge der a-MCV-Ak im Patientenserum und kann photometrisch bestimmt werden.

Vorbereitung, Reagenzien und Testdurchführung

Die Bestimmung der a-MCV-Ak ist in der unten stehenden Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 Test a-MCV-Ak

Verdünnen der Patientenserum		10 µl Serum + 990 µl Verdünnungspuffer
1	Alle Reagenzien auf Raumtemperatur (18 – 25 °C) bringen	
2	Pipettieren: - Blank (Diluent) - Positive Kontrolle - Negative Kontrolle - 1:100 verdünnte Seren	100 µl 100 µl 100 µl 100 µl
3	Inkubieren	30 min bei Raumtemperatur
4	Waschen	Dekantieren, 3 x 300 µl
5	Pipettieren Konjugat	100 µl
6	Inkubieren	15 min bei Raumtemperatur
7	Waschen	Dekantieren, 3 x 300 µl
8	Pipettieren Substrat	100 µl
9	Inkubieren im Dunkeln	15 min bei Raumtemperatur
10	Pipettieren Stopplösung	100 µl
11	Messen bei 450 nm gegen 620 nm innerhalb 30 min	

Testauswertung

Die Auswertung der gemessenen Daten erfolgte mit Hilfe eines computergestützten Programms.

Referenzbereich: 0 - 20 U/ml

Sensitivität: < 1,0 U/ml

3.3.5 Bestimmung von COMP

Prinzip

Zur quantitativen Bestimmung des Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) stand ein Festphasen-Enzym-Immunoassay (AnaMar Medical AB, Uppsala, Sweden), basierend auf der Direkt-Sandwich-Technik zur Verfügung. Bei diesem Testverfahren werden zwei Antikörper verwendet, die gegen verschiedene Antigen-Determinanten des COMP gerichtet sind. Ein Antikörper ist an der Mikrotiterplatte immobilisiert. Der andere Antikörper ist in Lösung und konjugiert mit einer Peroxidase. Der ungebundene

Überstand wird mittels eines Waschvorgangs entfernt. Durch Zugabe eines Substrats kommt es in Anwesenheit der Peroxidase zu einer Farbreaktion. Eine Säurelösung stoppt den Vorgang. Mittels photometrischer Messung kann die Konzentration von COMP im Patientenserum bestimmt werden.

Vorbereitung, Reagenzien und Testdurchführung

In Tabelle 7 sind die Reaktionsschritte zur Bestimmung von COMP aufgeführt.

Tabelle 7 Test COMP

Verdünnen der Patientenserum		20 µl Serum + 180 µl Verdünnungspuffer
1	Alle Reagenzien auf Raumtemperatur (18 – 25 °C) bringen	
2	Pipettieren: - Blank (Diluent) - Kalibratoren - Positive Kontrolle A - Negative Kontrolle - 1:10 verdünnte Seren	100 µl 25 µl 25 µl 25 µl 100 µl
4	Pipettieren Konjugat	100 µl
5	Inkubieren	120 min bei Raumtemperatur, Schüttelgerät
6	Waschen	Dekantieren, 6 x 350 µl
7	Pipettieren Substrat	200 µl
8	Inkubieren im Dunkeln	15 min bei Raumtemperatur
9	Pipettieren Stopplösung	50 µl
10	Messen bei 450 nm	

Testauswertung

Die Auswertung der gemessenen Daten erfolgte mit Hilfe eines computergestützten Programms.

Referenzbereich: 0 - 12 U/l

Sensitivität: < 0,1 U/l

3.3.6 Bestimmung von sE-Selektin

Prinzip

Zur quantitativen Bestimmung von sE-Selektin in den Patientenserum wurde ein kommerzieller Sandwich-Enzymimmunoassay (R&D Systems, Minneapolis, USA) verwendet. Das sE-Selektin aus den Patientenserum bindet an einen monoklonalen Antikörper, der fest auf eine Mikrotiterplatte gebunden ist. Ein zweiter enzymgebundener monoklonaler Antikörper bildet den Sandwich-Komplex. Alle ungebundenen Substanzen werden in einem Waschvorgang entfernt. Das am Ende

zugefügte Substrat entwickelt eine Farbreaktion, dessen Extinktion proportional zur sE-Selektin Konzentration im Patientenserum ist.

Vorbereitung, Reagenzien und Testdurchführung

Die Reaktionsschritte zur Bestimmung von sE-Selektin zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8 Test sE-Selektin

Verdünnen der Patientenserum		10 µl Serum + 190 µl Verdünnungspuffer
1	Alle Reagenzien auf Raumtemperatur (18 – 25 °C) bringen	
2	Pipettieren: - Blank (Diluent)	100 µl
	- Positive Kontrolle	100 µl
	- Negative Kontrolle	100 µl
	- 1:20 verdünnte Seren	100 µl
5	Pipettieren Konjugat	100 µl
6	Inkubieren	90 min bei Raumtemperatur
7	Waschen	Dekantieren, 6 x 300 µl
8	Pipettieren Substrat	100 µl
9	Inkubieren im Dunkeln	30 min bei Raumtemperatur
10	Pipettieren Stopplösung	100 µl
11	Messen bei 450 nm gegen 620 (650) nm innerhalb 30 min	

Testauswertung

Die Auswertung der gemessenen Daten erfolgte mit Hilfe eines computergestützten Programms.

Referenzbereich: 9,0 – 42,0 ng/ml

Sensitivität < 0,1 ng/ml

3.4. Statistische Analysen

Die arithmetischen Mittelwerte und ihre Standardabweichungen wurden für alle gemessenen Parameter in den einzelnen Gruppen berechnet.

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Programms SAS-System Version 9.1.3. SAS/STAT durchgeführt. Um die Zusammenhänge zwischen den einzelnen Parametern darzustellen, wurde der Pearsonsche Korrelationskoeffizient mittels des Programms SAS procedure KORR bestimmt.

In der Verlaufsdarstellung wurden Regressionsanalysen ebenfalls mit dem Programm SAS/STAT REG durchgeführt. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und P-Werte wurden mit Hilfe des Programms SAS Version 9.1.3. (SAS MEANS/TTEST procedures) berechnet.

4. Ergebnisse

Es wurden die sechs Parameter ANA, RF-IgM, a-CCP-Ak, a-MCV-Ak, COMP und sE-Selektin aus den Patientenseren bestimmt und der jeweiligen Gruppe zugeordnet. Die unten stehende Tabelle 9 zeigt das Vorkommen der Parameter in den drei Gruppen (FRA, Non-RD und OJD).

Tabelle 9 Vorkommen der Parameter in den drei Gruppen

Gruppe	Alter $\bar{x} \pm SD$ [Jahre]	Geschlecht		ANA		RF-IgM		a-CCP-Ak	
		m	w	pos.	%	pos.	%	pos.	%
FRA (n=51)	52,31 ± 14,47	13	38	21	41,2	38	74,5	28	54,9
Non-RD (n=194)	45,93 ± 14,04	36	158	52	26,8	19	9,8	9	4,6
OJD (n=247)	52,03 ± 15,00	58	189	85	34,4	53	21,5	21	8,5
Gruppe	Alter $\bar{x} \pm SD$ [Jahre]	Geschlecht		a-MCV-Ak		COMP		sE-Selektin	
		m	w	pos.	%	pos.	%	pos.	%
FRA (n=51)	52,31 ± 14,47	13	38	30	58,9	21	41,2	35	68,6
Non-RD (n=194)	45,93 ± 14,04	36	158	16	8,3	45	23,2	96	49,5
OJD (n=247)	52,03 ± 15,00	58	189	26	10,5	92	37,2	137	55,5

In Tabelle 9 sind die drei Gruppen aufgeführt mit der jeweiligen Anzahl an Patienten (n) sowie der durchschnittlichen Altersverteilung ($\bar{x} \pm$ Standardabweichung) und Aufteilung nach Geschlecht (m = männlich; w = weiblich).

Die Gruppe mit früher rheumatoider Arthritis (FRA) besteht aus insgesamt 51 Patienten, davon sind 13 Männer und 38 Frauen (Geschlechterverhältnis 1:3). Der Altersdurchschnitt liegt bei 52,31 ± 14,47 Jahren. Positiv für ANA sind 21 Patienten (= 41,2 %), für RF-IgM 38 Patienten (= 74,5 %), für a-CCP-Ak 28 Patienten (= 54,9 %), für a-MCV-Ak 30 Patienten (= 58,9 %), für COMP 21 Patienten (= 41,2 %) und für sE-Selektin 35 Patienten (= 68,6 %).

In der Gruppe 2 (Non-RD) mit insgesamt 194 Patienten befinden sich 36 männliche und 158 weibliche Patienten (Geschlechterverhältnis m:w = 1:4). Für ANA sind 52 Patienten (= 26,8 %), den RF-IgM 19 Patienten (= 9,8 %), für a-CCP-Ak 9 Patienten (= 4,6 %), für

a-MCV-Ak 16 Patienten (= 8,3 %), für COMP 45 Patienten (= 23,2 %) und für sE-Selektin 96 Patienten (= 49,5 %) positiv.

Gruppe 3 (OJD) setzt sich aus 58 Männern und 189 Frauen, also insgesamt 247 Patienten, zusammen. Es sind für ANA 85 Patienten (= 34,4 %), für den RF-IgM 53 Patienten (= 21,5 %), für a-CCP-Ak 21 Patienten (= 8,5 %), für a-MCV-Ak 26 Patienten (= 10,5 %), für COMP 92 Patienten (= 37,2 %) und für sE-Selektin 137 Patienten (= 55,5 %) positiv.

4.1. Ergebnisse der FRA-Gruppe (Gruppe 1)

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Bestimmung der serologischen Parameter aus Gruppe 1. Neben den Parametern ANA, RF-IgM sowie a-CCP-Ak, a-MCV-Ak, sE-Selektin und COMP wurde in dieser Gruppe auch der DAS28 ausgewertet.

Es sind sowohl der Mittelwert (MW) als auch die Standardabweichung (SD) sowie der Maximal (Max)- und Minimal (Min)-Wert der einzelnen Parameter in Gruppe 1 aufgeführt.

Die Gruppe umfasst 51 Patienten, die an einer FRA erkrankt sind. Alle erfassten Parameter wurden bei dem jeweiligen Patienten zum gleichen Zeitpunkt gemessen.

Tabelle 10 Parameter in Gruppe 1

Gruppe 1	MW	SD	Min	Max
ANA Titer	424,49	713,53	0	3200
RF-IgM in U/ml	266,20	626,24	0	3850
a-CCP-Ak in U/ml	429,58	609,53	0	>1600
a-MCV-Ak in U/ml	271,06	391,77	2,2	1600
COMP in U/l	12,12	4,57	3,1	30,2
sE-Selektin in ng/ml	62,45	34,27	19,29	146,09
DAS28	4,65	1,36	1,5	6,61

Der Mittelwert des ANA-Titers in Gruppe 1 beträgt 1:424,49. ANA sind bei einigen Patienten dieser Gruppe nicht nachweisbar. Der höchste ANA-Titer liegt bei 1:3200, wobei der Referenzwert für die ANA bei $< 1:160$ liegt. Insgesamt waren 21 Patienten positiv für ANA.

Der RF-IgM liegt im Durchschnitt bei 266,20 U/ml. Innerhalb der Gruppe 1 sind die RF zum Teil nicht nachweisbar, maximal liegen sie bei 3850 U/ml. Es sind 38 Patienten positiv für den RF-IgM. Der Referenzbereich reicht von 0-27 U/ml.

Der Mittelwert für die a-CCP-Ak innerhalb dieser Gruppe ist mit 429,58 U/ml deutlich erhöht. Die ermittelten Werte im Einzelnen liegen zwischen nicht nachweisbaren Antikörpern und größer als 1600 U/ml. Positiv sind Werte von über 25 U/ml. Insgesamt sind 28 Patienten positiv für a-CCP-Ak.

Die a-MCV-Ak der Patienten dieser Gruppe befinden sich im Bereich zwischen 2,2 U/ml und 1600 U/ml. Der Mittelwert liegt mit 271,06 U/ml deutlich über dem Normwert. Oberhalb des Referenzbereichs von 0-20 U/ml liegen 30 Patienten.

Das COMP ist mit 12,124 U/l in der Gruppe der Patienten mit FRA im Mittel schwach positiv. Der geringste gemessene Wert liegt bei 3,1 U/l und der Höchstwert bei 30,2 U/l. 21 Patienten haben COMP-Werte, die über dem Referenzwert von 12 U/l lagen.

Der Wert von sE-Selektin liegt im Mittel bei 62,453 ng/ml. Insgesamt findet man sE-Selektin in einem Bereich von 19,299 ng/ml und 146 ng/ml. Pathologisch sind Werte über 42 ng/ml. 35 Patienten der FRA-Gruppe haben erhöhte sE-Selektin-Werte.

Die Auswertung des DAS28 ergibt Werte von mindestens 1,5 und maximal 6,61. Der Mittelwert beträgt 4,65. In der Praxis reflektieren Werte kleiner als 2,6 eine gut kontrollierte bzw. gering ausgeprägte Krankheitsaktivität. Werte über 5 bedeuten eine nicht ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität.

4.1.1 Sensitivität und Spezifität der Parameter in Gruppe 1

Sowohl Sensitivität als auch Spezifität dienen der Beurteilung eines Klassifikators bzw. Markers. In Abhängigkeit von der Sensitivität und Spezifität, kann festgestellt werden, wie gut ein Labortest zur Diagnostik einer Erkrankung geeignet ist.

Die Sensitivität umfasst den relativen Anteil der Patienten aus einer Gesamtgruppe von Erkrankten, welche durch einen Marker richtig positiv für die vorliegende Erkrankung getestet wurden. Die Spezifität stellt den relativen Anteil der Nicht-Erkrankten aus einer Gesamtgruppe von Erkrankten und Nicht-Erkrankten dar, welche durch einen Marker richtig negativ für die beobachtete Erkrankung getestet wurden.

Innerhalb der FRA-Gruppe stellen sich für die jeweiligen Parameter folgende Sensitivitäten und Spezifitäten dar.

Sensitivität und Spezifität der ACPA

In der unten stehenden Abbildung 5 werden die Sensitivität und Spezifität der ACPA im Hinblick auf die Diagnose einer FRA gezeigt. Zu den ACPA gehören die Parameter a-CCP-Ak und a-MCV-Ak.

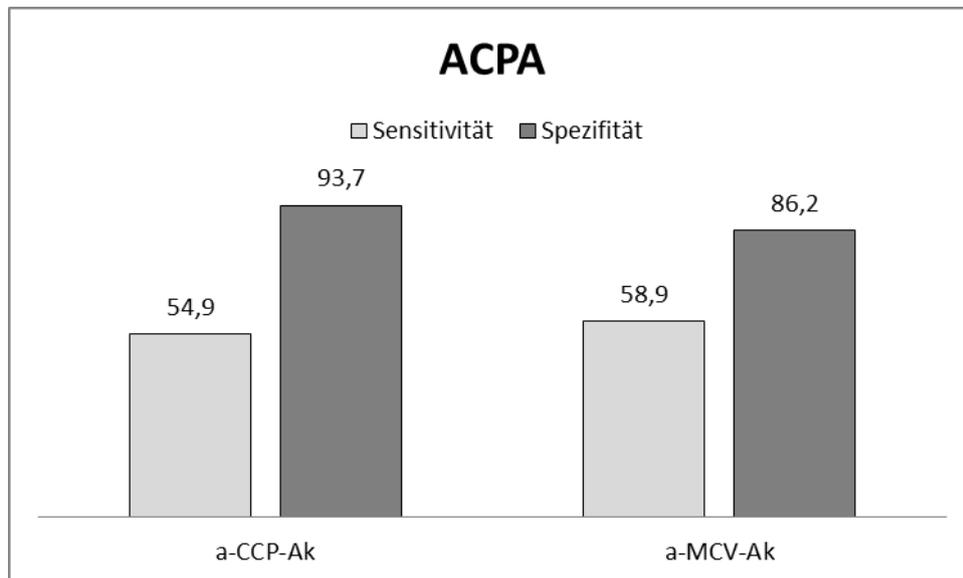


Abbildung 5 Sensitivität und Spezifität der ACPA in Prozent

Es zeigt sich für beide Parameter eine hohe Spezifität in Bezug auf die Diagnostik einer FRA. Die Sensitivität ist bei beiden Markern etwas geringer ausgeprägt als die Spezifität.

Im Vergleich ist die Sensitivität von a-CCP-Ak mit 54,9 % der Sensitivität von a-MCV-Ak mit 58,9 % leicht unterlegen. Die a-CCP-Ak weisen jedoch mit 93,7 % eine sehr hohe Spezifität auf. Die ebenfalls hohe, etwas unterlegene Spezifität der a-MCV-Ak beträgt 86,2 %.

Sensitivität und Spezifität der klassischen Parameter

Die folgende Abbildung 6 stellt die Sensitivität und Spezifität der Parameter dar, die bereits etabliert sind und somit zu den klassischen Parametern gezählt werden können. Es handelt sich dabei um RF-IgM und ANA.

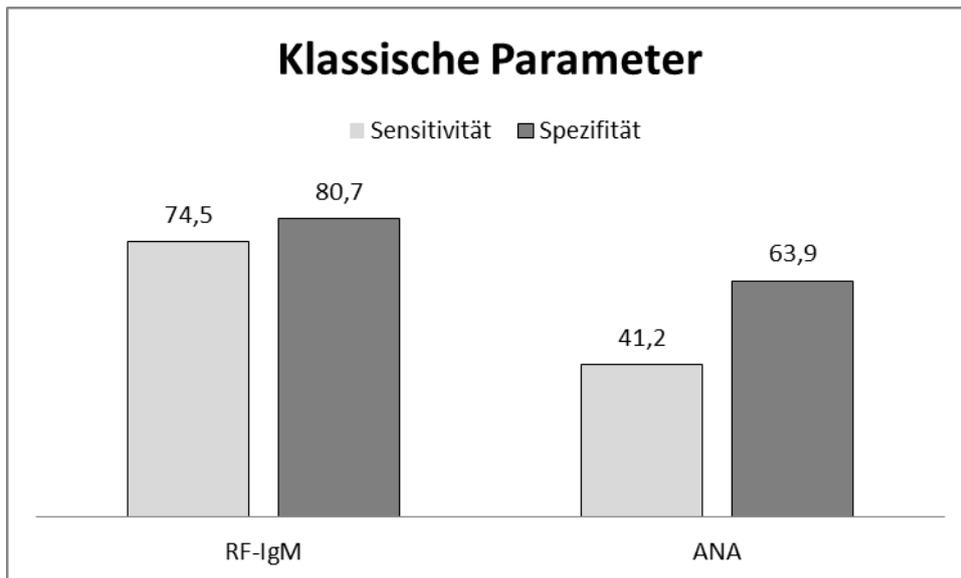


Abbildung 6 Sensitivität und Spezifität der klassischen Parameter in Prozent

Ein wichtiger diagnostischer Parameter bei der RA ist der RF-IgM. In Bezug auf die Diagnostik einer FRA zeigt sich ebenfalls eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität liegt bei 74,5 % und die Spezifität bei 80,7 %.

Bei den ANA handelt es sich um einen Parameter zur allgemeinen Abschätzung über das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung. Für die FRA ergab sich eine geringe Sensitivität von 41,2 %, wobei hier auch bereits ANA-Titer ab 1:160 positiv bewertet wurden. Dieser cut-off-Punkt ist sehr niedrig gewählt. In der Praxis werden Titer oft erst als relevant erhöht gewertet, wenn sie bei 1:320 liegen. Die Spezifität mit 63,9 % ist ebenfalls nicht sehr hoch.

Sensitivität und Spezifität der weiteren Parameter

Unter weiteren Parametern sind die Parameter COMP und sE-Selektin zusammen gefasst. Diese stehen pathogenetisch vor allem in Zusammenhang mit den Begleitsymptomen einer inflammatorischen bzw. die Gelenke betreffenden Erkrankung. COMP ist ein Protein, welches bei einem erhöhten Knorpel-Knochen-Stoffwechsel freigesetzt wird. Das sE-Selektin ist ein Adhäsionsmolekül und dient der Einschleusung von Immunzellen aus dem Blutgefäß in das Gewebe.

Abbildung 7 zeigt die jeweilige Sensitivität und Spezifität der Parameter in Bezug auf eine FRA.

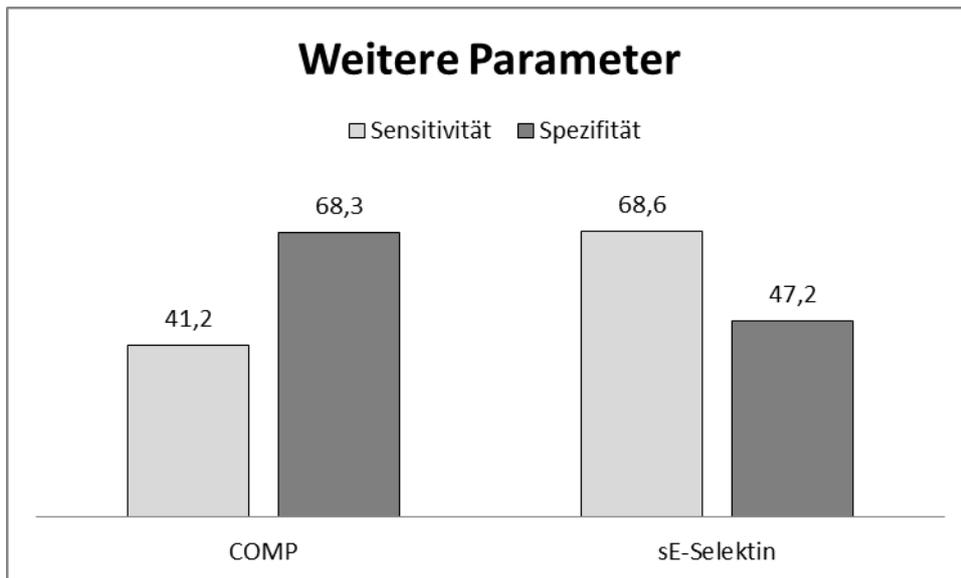


Abbildung 7 Sensitivität und Spezifität der weiteren Parameter in Prozent

Beide Parameter weisen weder eine hohe Sensitivität noch Spezifität auf. Bei dem COMP ist die Spezifität mit 68,3 % etwas höher als die Sensitivität (41,2 %). Das sE-Selektin hat eine etwas höhere Sensitivität (68,6 %) als Spezifität mit 47,2 %.

Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Parameter

Drei der sechs untersuchten Parameter weisen eine relevante diagnostische Wertigkeit mit entsprechender Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die FRA auf. Hierzu gehören die ACPA und der RF-IgM. In der folgenden Abbildung 8 sind die Sensitivität und Spezifität der drei Parameter a-CCP-Ak, a-MCV-Ak und RF-IgM im Vergleich dargestellt.

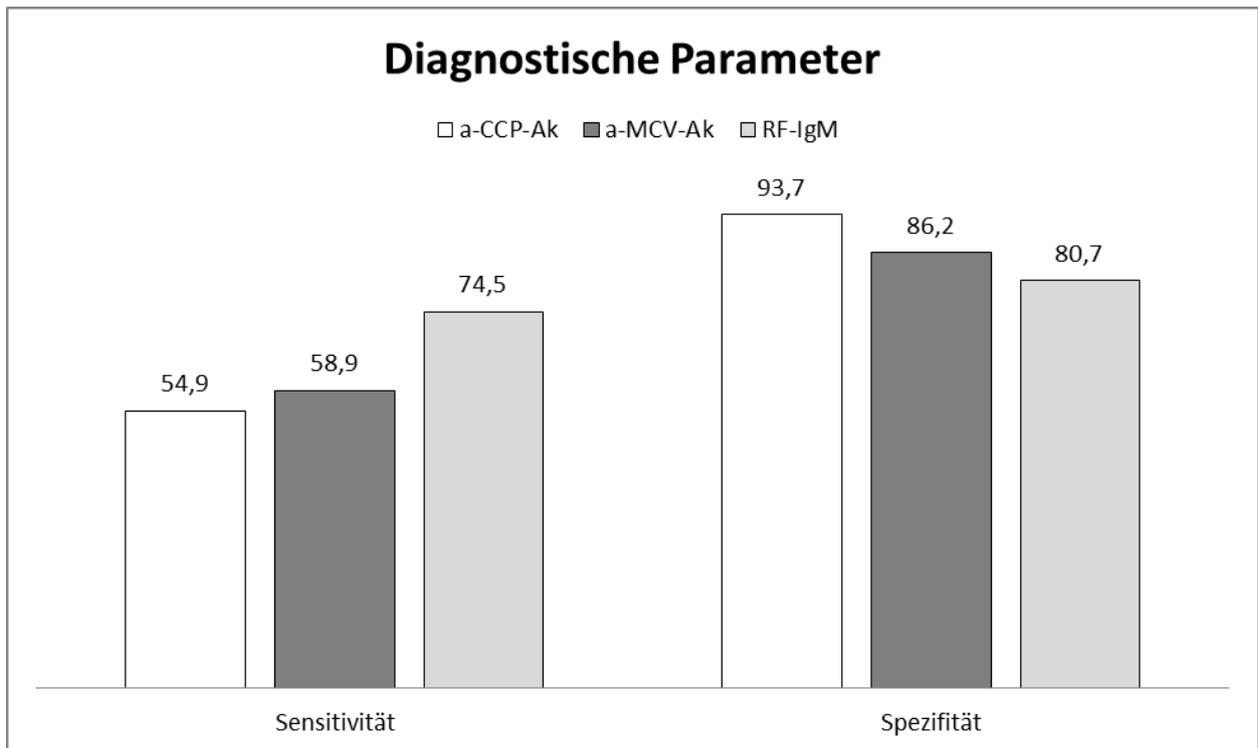


Abbildung 8 Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Parameter in Prozent

Auf der linken Seite der Abbildung befinden sich die Sensitivitäten der einzelnen Parameter in der Reihenfolge a-CCP-Ak, a-MCV-Ak und RF-IgM. Die Spezifitäten dieser Parameter findet man auf der rechten Seite der Abbildung in der gleichen Reihenfolge.

Die höchste Sensitivität mit 74,5 % hat RF-IgM. Danach kommen die a-MCV-Ak mit 58,9 % und etwas dahinter die a-CCP-Ak mit 54,9 %. Die Spezifität ist bei den RF-IgM mit 80,7 % am niedrigsten. Die höchste Spezifität von 93,7 % liegt bei den a-CCP-Ak vor. Eine ebenfalls hohe Spezifität von 86,2 % findet man bei den a-MCV-Ak.

4.1.2 Korrelationsanalyse

Im Hinblick auf die Korrelation der Parameter untereinander erfolgte eine Korrelationsanalyse innerhalb der FRA-Gruppe. Diese wurde für die Parameter ANA, RF-IgM, a-CCP-Ak, a-MCV-Ak, COMP, sE-Selektin und DAS28 durchgeführt. In der folgenden Tabelle 11 sind nur die Korrelationen mit einer statistischen Signifikanz ($p < 0,05$) sowie der entsprechende Pearsonsche Korrelationskoeffizient zwischen den einzelnen Parametern aufgeführt.

Tabelle 11 Signifikante Korrelationen der Parameter in Gruppe 1

Parameter	Pearsonscher Korrelationskoeffizient	p-Wert
DAS28 / sE-Selektin	0,33483	p = 0,0347
RF-IgM / a-CCP-Ak	0,38252	p = 0,0056
RF-IgM / a-MCV-Ak	0,35117	p = 0,0180
a-CCP-Ak / a-MCV-Ak	0,65251	p < 0,0001
a-CCP-Ak / COMP	0,33030	p = 0,0267

Die stärkste positive Korrelation besteht zwischen a-CCP-Ak und a-MCV-Ak. Der p-Wert zwischen diesen beiden Parametern ist kleiner als 0,0001. Es handelt sich in beiden Fällen um citrullinierte Proteine, die zu der Gruppe der ACPA gezählt werden. Diese gelten als spezifisch für eine RA. Bereits in der Gruppenvergleich-Analyse zeigte sich eine deutliche Erhöhung der beiden Parameter in der FRA-Gruppe im Vergleich zu den anderen Gruppen.

Sowohl a-CCP-Ak als auch a-MCV-Ak korrelieren positiv mit dem RF-IgM. Auch dies ist ein Marker der RA. RF-IgM ist ebenfalls in der FRA-Gruppe deutlich höher als in den anderen Gruppen.

Weiterhin korrelierten a-CCP-Ak mit COMP. COMP ist ein Marker für den Knochen-Knorpel-Umsatz und könnte somit möglicherweise Aufschluss über die Krankheitsaktivität bzw. Prognose einer RA geben. Innerhalb der FRA-Gruppe findet sich jedoch keine Korrelation zwischen COMP und dem DAS28.

Der einzige Parameter der mit dem DAS28 positiv korreliert ist das sE-Selektin. Es ist somit ein Marker für die Krankheitsaktivität bei Patienten mit einer FRA.

4.2. Ergebnisse der Non-RD-Gruppe (Gruppe 2)

Die folgende Tabelle stellt die Ergebnisse der in der Gruppe 2 erhobenen Daten dar. Der Non-RD-Gruppe sind 194 Patienten zugeordnet. Bei diesen liegt keine Autoimmunerkrankung vor. Alle erfassten Parameter wurden bei den Patienten zum gleichen Zeitpunkt gemessen. Es wurden die Parameter ANA, RF-IgM, a-CCP-Ak, a-MCV-Ak, sE-Selektin und COMP bestimmt.

Neben dem Mittelwert (MW) sind die Standardabweichung (SD) sowie der Maximal (Max)- und Minimal (Min)-Wert der einzelnen Parameter in Gruppe 2 aufgeführt.

Tabelle 12 Parameter in Gruppe 2

Gruppe 2	MW	SD	Min	Max
ANA Titer	141,47	378,73	0	5120
RF-IgM in U/ml	11,55	15,43	0	102
a-CCP-Ak in U/ml	17,27	99,56	0	1351
a-MCV-Ak in U/ml	16,08	46,54	0	530,60
COMP in U/l	9,69	4,00	0	22,42
sE-Selektin in ng/ml	43,53	22,19	0	114,87

Der Mittelwert des ANA-Titers beträgt 1:141,47. ANA sind bei einigen Patienten nicht nachweisbar und liegen höchstens bei 1:5120. Der Referenzbereich für die ANA liegt bei < 1:160. Insgesamt sind 52 Patienten positiv für ANA.

Der RF-IgM liegt im Durchschnitt bei 11,55 U/ml. Innerhalb der Gruppe 2 sind die RF zum Teil nicht nachweisbar, maximal liegen sie bei 102 U/ml. Es sind 19 Patienten positiv für den RF-IgM. Der Referenzbereich reicht von 0 bis 27 U/ml.

Der Mittelwert für die a-CCP-Ak innerhalb dieser Gruppe liegt bei 17,27 U/ml. Die ermittelten Werte im Einzelnen liegen zwischen nicht nachweisbaren Antikörpern und 1351 U/ml. Positiv beurteilt werden Werte von über 25 U/ml. Insgesamt sind 9 Patienten positiv für a-CCP-Ak.

Die a-MCV-Ak der Patienten dieser Gruppe befinden sich im Bereich zwischen nicht nachweisbaren Antikörpern und 530 U/ml. Der Mittelwert liegt bei 16,08 U/ml. Über dem Referenzwert von 20 U/ml liegen 16 Patienten.

Das COMP ist mit 9,69 U/l in der Non-RD-Gruppe im Mittel im Referenzbereich. Der geringste gemessene Wert liegt bei null, der Höchstwert bei 22,42 U/l. 45 Patienten haben COMP-Werte, die über dem Referenzwert von 12 U/l liegen.

Der sE-Selektin-Wert liegt im Mittel bei 43,53 ng/ml. Insgesamt findet man sE-Selektin im Bereich von nicht nachweisbar bis 114,87 ng/ml. Als pathologisch gelten Werte über 42 ng/ml. 96 Patienten haben erhöhte sE-Selektin-Werte.

4.3. Ergebnisse der OJD-Gruppe (Gruppe 3)

In der folgenden Tabelle 13 werden die Ergebnisse der erhobenen Daten aus Gruppe 3 dargestellt. Die Gruppe umfasst 247 Patienten mit verschiedenen Gelenkerkrankungen, unter anderem degenerativer und entzündlicher Genese. Die Parameter ANA, RF-IgM, a-CCP-Ak, a-MCV-Ak sowie sE-Selektin und COMP wurden bei den Patienten zeitgleich gemessen.

Sowohl der Mittelwert (MW) als auch die Standardabweichung (SD) sowie der Maximal (Max)- und Minimal (Min)-Wert der einzelnen Parameter in Gruppe 3 sind aufgeführt.

Tabelle 13 Parameter in Gruppe 3

Gruppe 3	MW	SD	Min	Max
ANA Titer	328,97	916,25	0	10240
RF-IgM in U/ml	51,25	221,43	0	2886
a-CCP-Ak in U/ml	57,35	235,97	0,10	1600
a-MCV-Ak in U/ml	33,78	143,35	0,50	1600
COMP in U/l	10,60	4,55	0	24,50
sE-Selektin in ng/ml	46,03	25,06	0	173,67

Im Mittel beträgt der ANA-Titer 1:328,97. Einige der Patienten sind negativ für ANA. Der höchste ANA-Titer liegt bei 1:10240. Der Referenzwert für die ANA liegt bei < 1:160. Insgesamt sind 85 Patienten positiv für ANA.

Der RF-IgM liegt im Durchschnitt bei 51,25 U/ml. Innerhalb der Gruppe sind die RF zum Teil nicht nachweisbar, maximal liegen sie bei 2886 U/ml. Es sind 53 Patienten positiv für den RF-IgM. Der Referenzbereich reicht von 0-27 U/ml.

Der Mittelwert für die a-CCP-Ak innerhalb dieser Gruppe liegt bei 57,35 U/ml. Die einzelnen Werte liegen zwischen 0,10 U/l und 1600 U/ml. Als positiv beurteilt sind Patienten mit Werten von über 25 U/ml. Insgesamt liegen 21 Patienten oberhalb des Referenzbereichs von 25 U/ml.

Die a-MCV-Ak der Patienten dieser Gruppe befinden sich im Bereich zwischen 0,5 U/ml und 1600 U/ml. Der Mittelwert liegt bei 33,78 U/ml. Über dem Referenzwert von 20 U/ml liegen 26 Patienten.

COMP ist mit 10,60 U/l in der OJD-Gruppe im Mittel im Referenzbereich. Der geringste gemessene Wert liegt bei nicht nachweisbar, der Höchstwert bei 24,50 U/l. 92 Patienten haben COMP-Werte, die über dem Referenzwert von 12 U/l liegen.

Die Bestimmung von sE-Selektin zeigt im Mittel einen Wert von 46,03 ng/ml. Insgesamt findet man sE-Selektin im Bereich von nicht nachweisbar und 173,67 ng/ml. Als pathologisch gilt ein Spiegel von über 42 ng/ml. 137 Patienten haben erhöhte sE-Selektin-Werte.

4.4. Vergleich der Gruppen

In der folgenden Tabelle 14 werden die drei Gruppen miteinander hinsichtlich der sechs verschiedenen serologischen Parameter (ANA, RF-IgM, a-CCP-Ak, a-MCV-Ak, sE-Selektin und COMP) verglichen. Insgesamt handelt es sich um ein Patientenkollektiv von 492 Personen. Neben den Mittelwerten (MW) der Parameter sind die Standardabweichungen (SD) aufgeführt. Zwischen den Gruppen wurde der p-Wert ermittelt. Dadurch ist es möglich eine Korrelation der Parameter untereinander abzuschätzen.

Tabelle 14 Gruppenvergleich bezüglich der Parameter mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert

Parameter (Referenzbereich)	Gruppe	Mittelwert	Standard- abweichung	p-Werte
ANA (1: <160)	Gruppe 1	424,49	713,53	$p_1 = 0,0097$
	Gruppe 2	141,47	378,73	$p_2 = 0,4219$
	Gruppe 3	328,97	916,25	$p_3 = 0,0049$
RF-IgM (0-27 U/ml)	Gruppe 1	266,20	626,24	$p_1 = 0,0055$
	Gruppe 2	11,55	15,43	$p_2 = 0,0191$
	Gruppe 3	51,25	221,43	$p_3 = 0,0075$
a-CCP-Ak (0-25 U/ml)	Gruppe 1	429,58	609,53	$p_1 < 0,0001$
	Gruppe 2	17,27	99,56	$p_2 < 0,0001$
	Gruppe 3	57,35	235,97	$p_3 = 0,0165$
a-MCV-Ak (0-20 U/ml)	Gruppe 1	271,06	391,77	$p_1 < 0,0001$
	Gruppe 2	16,08	46,54	$p_2 = 0,0002$
	Gruppe 3	33,78	143,35	$p_3 = 0,0693$
COMP (0-12 U/l)	Gruppe 1	12,12	4,57	$p_1 = 0,0017$
	Gruppe 2	9,69	4,00	$p_2 = 0,0443$
	Gruppe 3	10,60	4,55	$p_3 = 0,0264$
sE-Selektin (0-42 ng/ml)	Gruppe 1	62,45	34,27	$p_1 = 0,0009$
	Gruppe 2	43,53	22,19	$p_2 = 0,0034$
	Gruppe 3	46,03	25,06	$p_3 = 0,2691$

p_1 = Gruppe 1 vs Gruppe 2; p_2 = Gruppe 1 vs Gruppe 3; p_3 = Gruppe 2 vs Gruppe 3

4.4.1 ANA

Für die ANA mit einem Referenzbereich von < 1:160 ergeben sich folgende graphisch dargestellten Mittelwerte für die einzelnen Gruppen.

Abbildung 9 zeigt die ANA-MW in den drei Gruppen sowie die Korrelation (p-Wert) zwischen den drei Gruppen in Bezug auf die ANA-Titer. Weiterhin sind der Referenzbereich (gestrichelte Linie) und die Standardabweichung dargestellt.

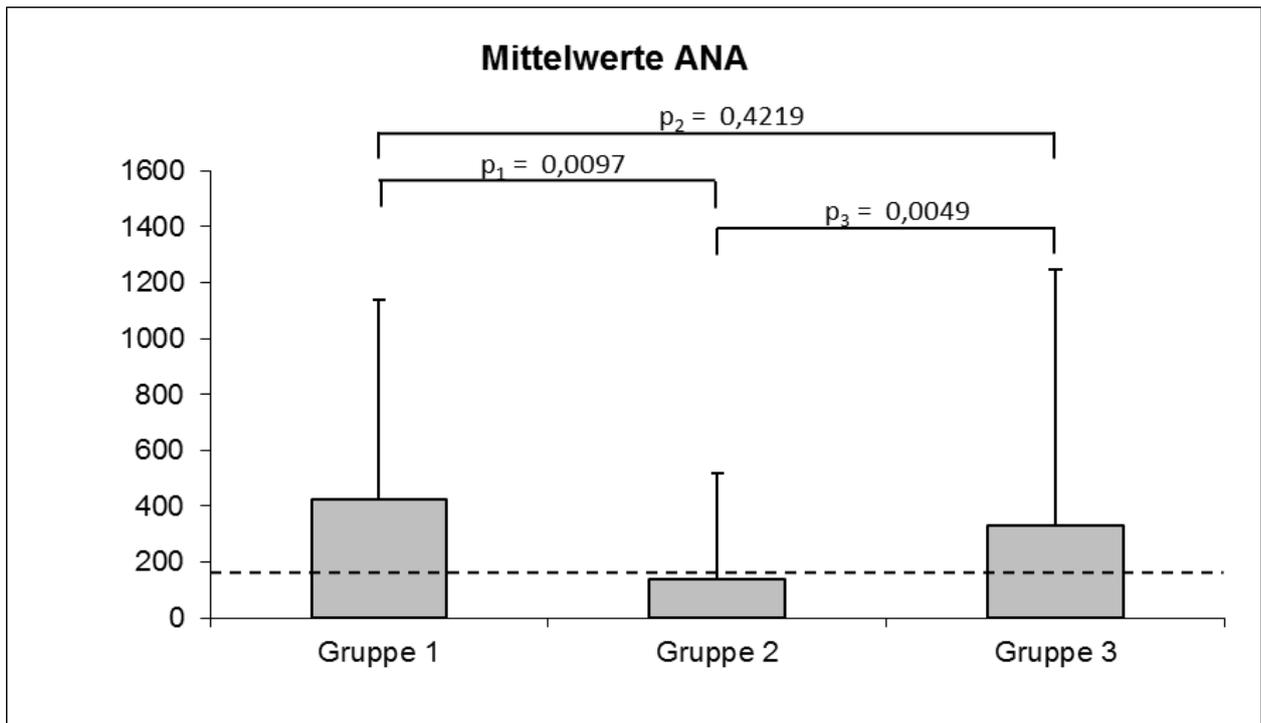


Abbildung 9 ANA-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p-Wert

Die ANA-MW liegen in Gruppe 1 und 2 über dem Referenzbereich von < 1:160. Der ANA-MW in Gruppe 2 (Non-RD) ist am niedrigsten und befindet sich innerhalb des Referenzbereichs. In dieser Gruppe befinden sich ausschließlich Patienten, bei denen keine rheumatische Erkrankung vorliegt. Im Vergleich der Gruppen untereinander zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied sowohl zwischen der Non-RD und der FRA-Gruppe (Gruppe 1), als auch zwischen der Non-RD und der OJD-Gruppe (Gruppe 3). Der p_1 -Wert beträgt 0,0097 und der p_3 -Wert 0,0049.

Die FRA-Gruppe weist insgesamt den höchsten ANA-MW auf, dieser ist jedoch im Vergleich zur OJD-Gruppe nur leicht erhöht. Entsprechend besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen 1 und 3 bezüglich der ANA-MW. Der p-Wert beträgt hier 0,4219. In beiden Gruppen sind Patienten mit rheumatischen Erkrankungen eingeschlossen. Eine Differenzierung der FRA von anderen Autoimmunerkrankungen ist durch die ANA-Bestimmung nicht möglich. ANA gelten als Marker für das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung. Die Ergebnisse korrelieren insofern mit den Erwartungen bezüglich der ANA.

4.4.2 RF-IgM

Im Hinblick auf den RF-IgM mit einem Referenzbereich von 0-27 U/ml ergeben sich folgende graphisch dargestellten Mittelwerte für die einzelnen Gruppen.

Abbildung 10 zeigt die RF-IgM-MW in den drei Gruppen sowie die Korrelation (p-Wert) zwischen den drei Gruppen in Bezug auf RF-IgM. Weiterhin sind der Referenzbereich (gestrichelte Linie) und die Standardabweichung dargestellt.

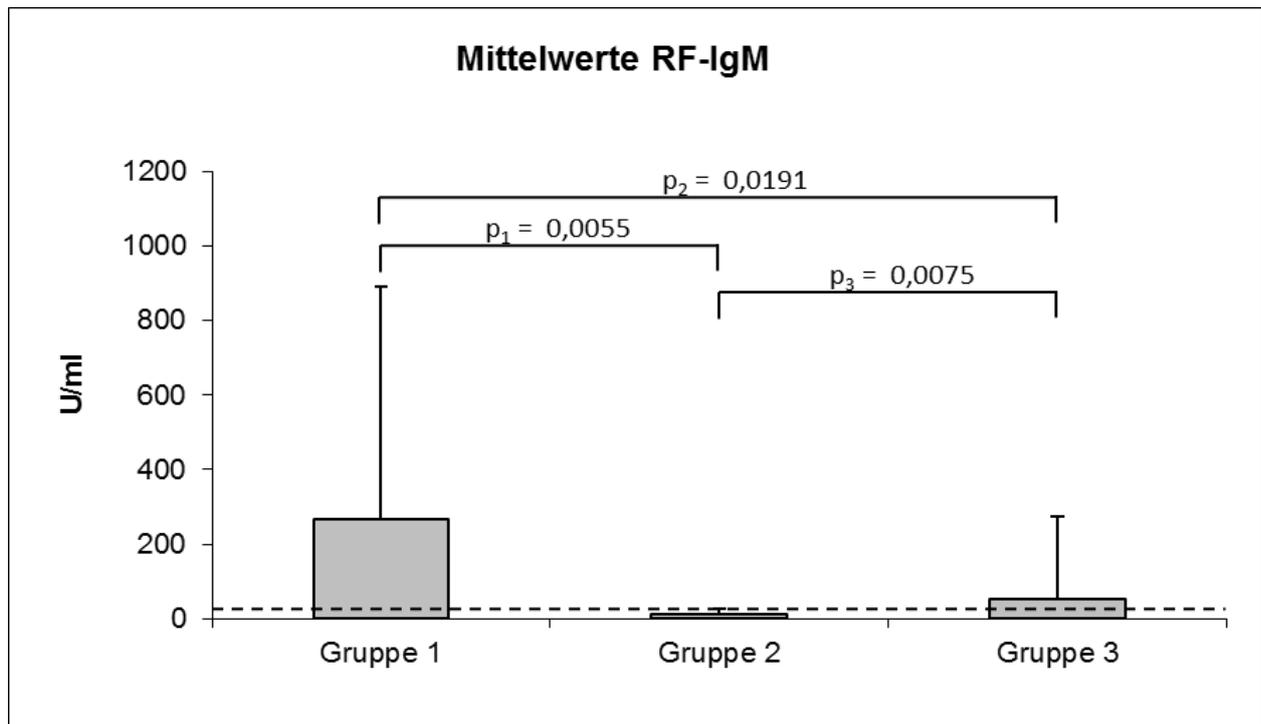


Abbildung 10 RF-IgM-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p-Wert

Der Mittelwert des RF-IgM ist mit 266,20 U/ml in der Gruppe mit FRA-Patienten deutlich erhöht gegenüber den beiden anderen Gruppen. Ebenfalls außerhalb des Referenzbereichs von 0-27 U/ml jedoch nur leicht darüber liegen mit 51,25 U/ml die RF-MW von Gruppe 3 mit anderen Autoimmunerkrankungen (OJD). Der RF-MW für die Gruppe 2 ohne entzündliche Erkrankung (Non-RD) ist im Referenzbereich.

Im Vergleich der Gruppen miteinander bezüglich der RF-IgM-MW besteht eine statistische Signifikanz zwischen allen drei Gruppen.

Zwischen der Gruppe 2 und den beiden anderen Gruppen besteht ein hoher statistischer Unterschied im Hinblick auf die RF-IgM-MW. Der p-Wert zwischen der FRA-Gruppe und der Non-RD-Gruppe liegt bei 0,0055. Zwischen der OJD-Gruppe und der Non-RD-Gruppe beträgt der p-Wert 0,0075.

Ein statistisch signifikanter Unterschied findet sich auch zwischen der FRA-Gruppe und der OJD-Gruppe. Hier deutet der etwas höhere p-Wert von 0,0191 auf einen geringeren statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die RF-IgM-MW hin.

4.4.3 a-CCP-Ak

Bezüglich der a-CCP-Ak mit einem Referenzbereich von 0-25 U/ml ergeben sich folgende graphisch dargestellten Mittelwerte für die einzelnen Gruppen.

Abbildung 11 zeigt die a-CCP-Ak-MW in den drei Gruppen sowie die Korrelation (p-Wert) zwischen den drei Gruppen in Bezug auf a-CCP-Ak. Weiterhin sind der Referenzbereich (gestrichelte Linie) und die Standardabweichung dargestellt.

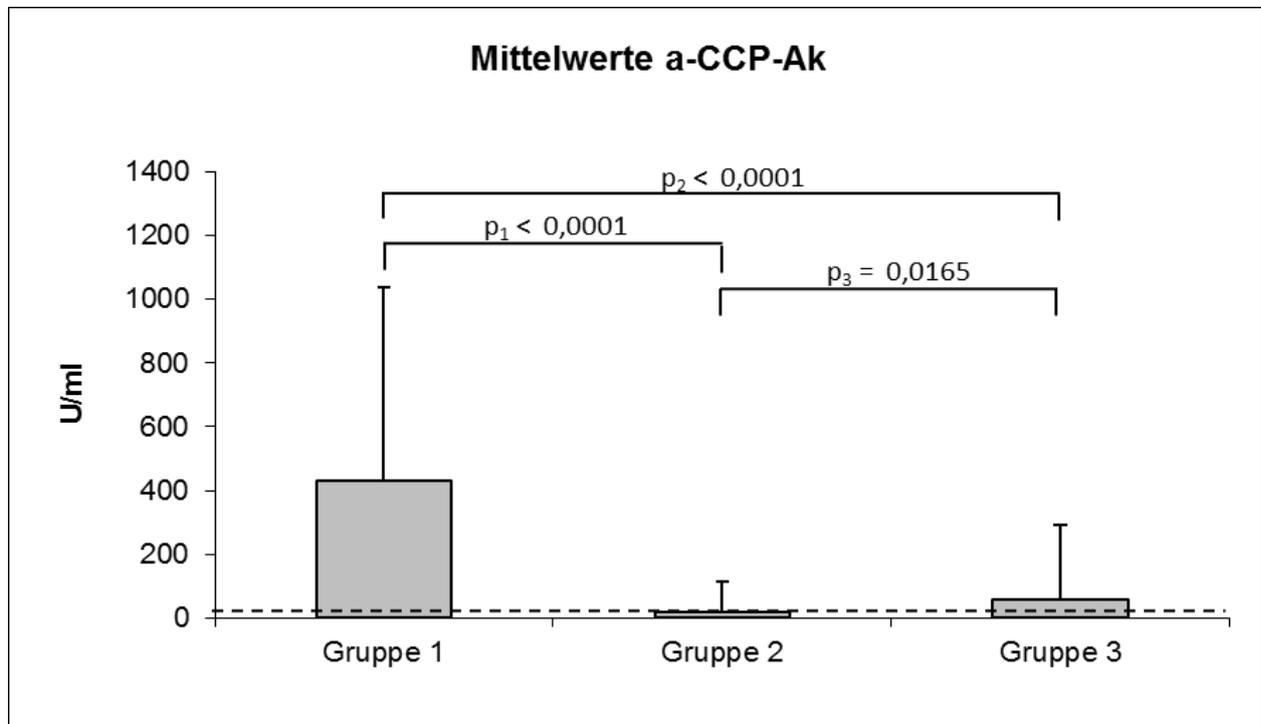


Abbildung 11 a-CCP-Ak-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p-Wert

In der Gruppe der FRA-Patienten ist der Mittelwert der a-CCP-Ak im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen deutlich erhöht. Der a-CCP-Ak-MW liegt in dieser Gruppe 1 bei 429,58 U/ml. Ebenfalls leicht oberhalb des Referenzbereichs von 0-25 U/ml liegen die a-CCP-Ak-Werte von Gruppe 3 (OJD). Der Mittelwert für die a-CCP-Ak ist in der OJD-Gruppe mit 57,35 U/ml jedoch nur leicht erhöht. Der a-CCP-Ak-MW der Gruppe 2 (Non-RD) liegt im Referenzbereich.

Im Vergleich der Gruppen miteinander, bezüglich der a-CCP-Ak-MW, besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen allen drei Gruppen.

Ein hochsignifikanter Unterschied besteht zwischen der FRA-Gruppe und den beiden anderen Gruppen. Sowohl der p_1 -Wert als auch der p_2 -Wert sind kleiner als 0,0001.

Obwohl der Mittelwert der a-CCP-Ak in der OJD-Gruppe gegenüber der Non-RD-Gruppe nicht so stark erhöht ist (57,35 U/ml vs 17,27 U/ml), besteht auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied. Der p_3 -Wert beträgt 0,0165.

Insgesamt findet sich eine Erhöhung der a-CCP-Ak-MW in den Gruppen mit Autoimmunerkrankungen (FRA, OJD). Insbesondere in der FRA-Gruppe finden sich sehr hohe a-CCP-Ak-Werte.

4.4.4 a-MCV-Ak

In Bezug auf die a-MCV-Ak mit einem Referenzbereich von 0-20 U/ml ergeben sich folgende graphisch dargestellten Mittelwerte für die einzelnen Gruppen.

Abbildung 12 zeigt die a-MCV-Ak-MW in den drei Gruppen sowie die Korrelation (p -Wert) zwischen den drei Gruppen in Bezug auf a-MCV-Ak. Weiterhin sind der Referenzbereich (gestrichelte Linie) und die Standardabweichung dargestellt.

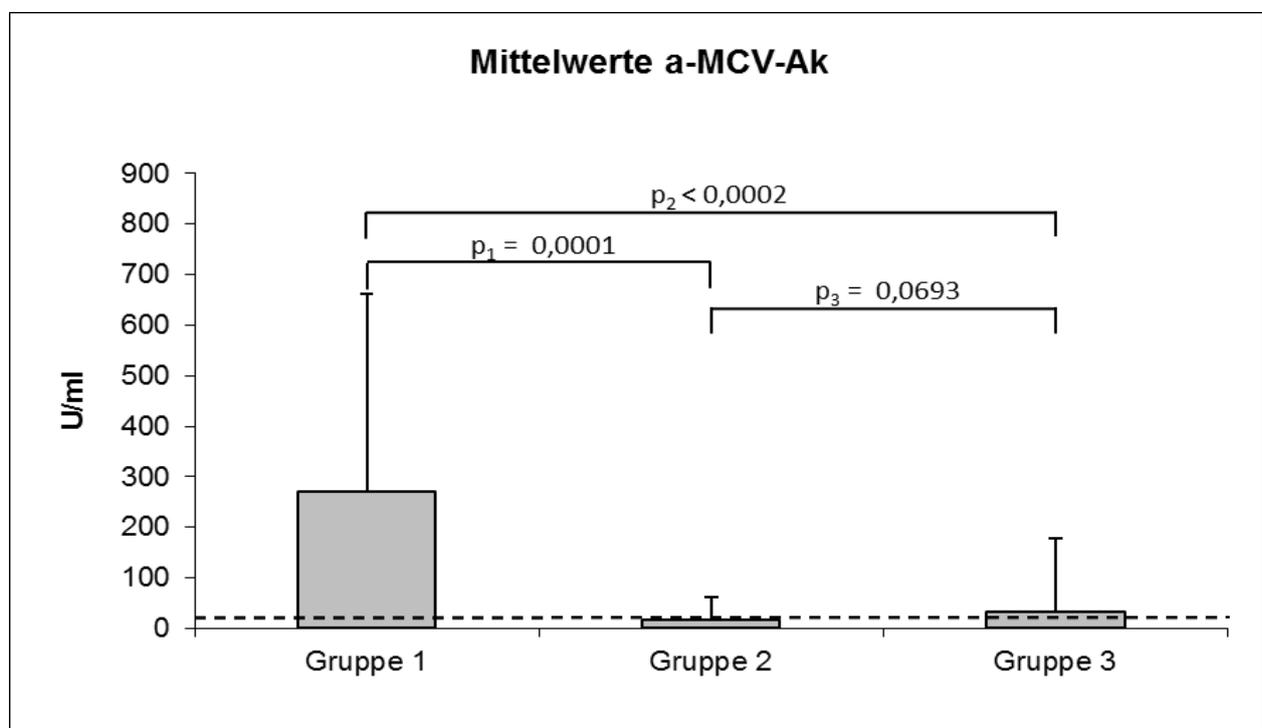


Abbildung 12 a-MCV-Ak-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p -Wert

Der Mittelwert für a-MCV-Ak ist in der FRA-Gruppe (Gruppe 1) mit 271,06 U/ml deutlich erhöht gegenüber den beiden anderen Gruppen. Es besteht zudem ein hochsignifikanter Unterschied im Hinblick auf die a-MCV-Ak-MW zwischen der FRA-Gruppe und den beiden anderen Gruppen. Zwischen der FRA-Gruppe und der Non-RD-Gruppe (Gruppe 2) beträgt der p -Wert 0,0001. Der p -Wert zwischen der FRA-Gruppe und der OJD-Gruppe (Gruppe 3) liegt bei $< 0,0002$.

In der OJD-Gruppe ist der Mittelwert der a-MCV-Ak mit 33,78 ebenfalls oberhalb des Referenzbereichs von 20 U/ml. Der a-MCV-Ak-MW der Non-RD-Gruppe liegt im Referenzbereich. Es besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der p_2 -Wert zeigt mit 0,0693 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen an. Im Vergleich zur FRA-Gruppe ist der a-MCV-Ak-MW in der OJD-Gruppe, in der auch autoimmunerkrankte Patienten eingeschlossen sind, nur leicht erhöht.

Insgesamt findet man ähnlich wie bei den a-CCP-Ak eine deutliche Erhöhung der a-MCV-Ak-MW in der Gruppe mit den FRA-Patienten im Vergleich zu den anderen Gruppen. Bei den a-MCV-Ak besteht jedoch kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen 2 und 3, also der Gruppe ohne rheumatische Erkrankungen und der Gruppe mit anderen Autoimmunerkrankungen sowie degenerativen Gelenkveränderungen.

4.4.5 COMP

Für das COMP mit einem Referenzbereich von 0-12 U/l ergeben sich folgende graphisch dargestellten Mittelwerte für die einzelnen Gruppen.

Abbildung 13 zeigt die COMP-MW in den drei Gruppen sowie die Korrelation (p -Wert) zwischen den drei Gruppen in Bezug auf COMP. Des Weiteren sind der Referenzbereich (gestrichelte Linie) und die Standardabweichung dargestellt.

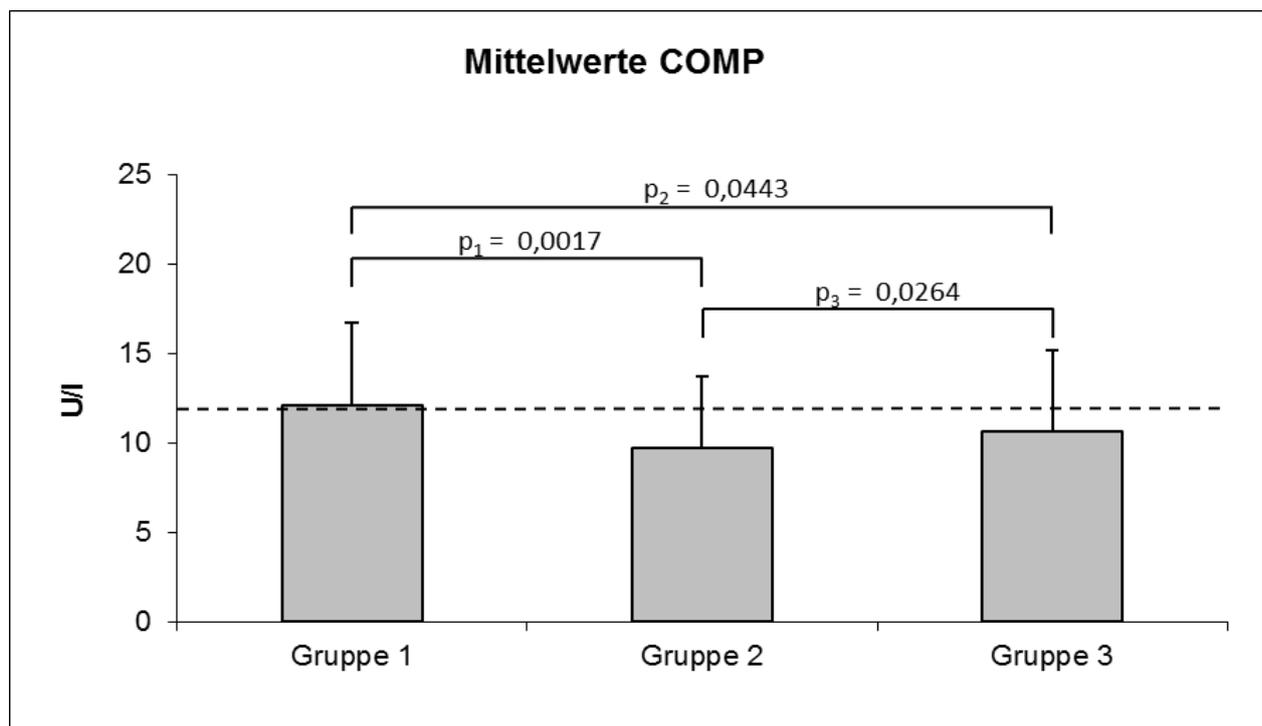


Abbildung 13 COMP-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p -Wert

Der Mittelwert für COMP ist in allen drei Gruppen nahezu im Referenzbereich, lediglich in der FRA-Gruppe ist der COMP-MW mit 12,12 U/l diskret erhöht. Zwischen allen drei Gruppen besteht jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf die Höhe der COMP-MW.

Am niedrigsten ist der COMP-MW in der Non-RD Gruppe. Hier liegt er bei 9,69 U/l. Etwas darüber mit 10,60 U/l liegt der COMP-MW in Gruppe 3 (OJD).

Der höchste statistische Unterschied ($p_1 = 0,0017$) findet sich zwischen der Gruppe mit FRA-Patienten und der Gruppe ohne rheumatische Erkrankungen (Non-RD). Der p_3 -Wert zwischen der Gruppe ohne rheumatische Erkrankungen (Non-RD) und anderen entzündlichen Gelenkerkrankungen (OJD) zeigt mit 0,0264 ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die COMP-MW an. Auch zwischen der Gruppe 1 und 3, die jeweils Patienten mit Autoimmunerkrankungen beinhalten, besteht ein signifikanter Unterschied. Dieser ist bei einem p-Wert von 0,0443 grenzwertig.

4.4.6 sE-Selektin

Bezug nehmend auf das sE-Selektin mit einem Referenzbereich von 0-42 ng/ml ergeben sich folgende graphisch dargestellten Mittelwerte für die einzelnen Gruppen. Abbildung 14 zeigt die sE-Selektin-MW in den drei Gruppen sowie die Korrelation (p-Wert) zwischen den drei Gruppen in Bezug auf sE-Selektin. Weiterhin sind der Referenzbereich (gestrichelte Linie) und die Standardabweichung dargestellt.

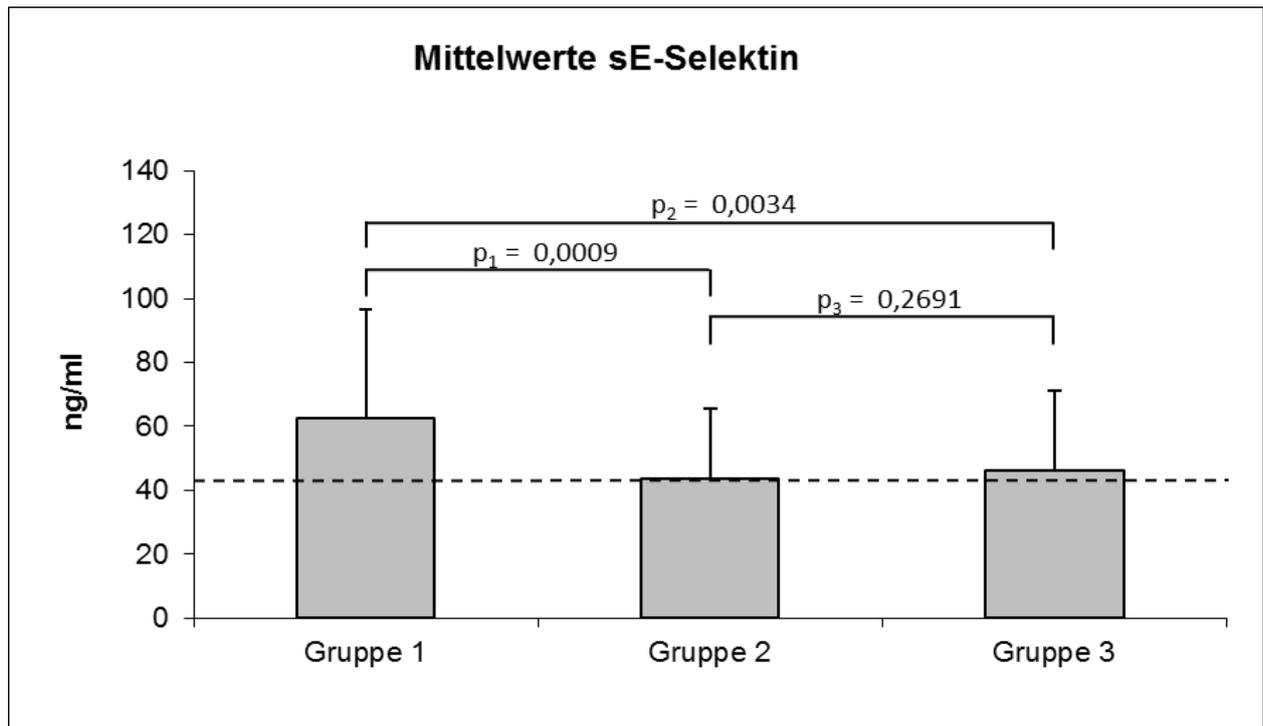


Abbildung 14 sE-Selektin-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p-Wert

In allen drei Gruppen ist der Mittelwert des sE-Selektin oberhalb des Referenzbereichs. Am höchsten ist der sE-Selektin-MW mit 62,45 ng/ml in Gruppe 1 (FRA). Ebenfalls leicht erhöht ist der sE-Selektin-MW in der OJD-Gruppe (Gruppe 3). Hier liegt er mit 46,03 ng/ml oberhalb des Referenzbereichs von 42 ng/ml. Einen grenzwertigen Mittelwert für sE-Selektin findet man in Gruppe 2 (Non-RD) mit 43,53 ng/ml.

Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht zwischen der FRA-Gruppe und den beiden anderen Gruppen. Der p_1 -Wert zeigt mit 0,0009 einen etwas stärkeren Unterschied zwischen der FRA- und Non-RD-Gruppe an als zwischen der FRA- und OJD-Gruppe ($p_2=0,0034$).

Zwischen der Non-RD-Gruppe und der OJD-Gruppe besteht bei einem p-Wert von 0,2691 keine statistisch signifikante Differenz.

5. Diskussion

Die RA ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die sich im mittleren Lebensalter vorwiegend bei Frauen, durch Schmerzen, Morgensteifigkeit und Bewegungseinschränkung an den Gelenken manifestiert. Die Ursache der Erkrankung ist derzeit noch nicht bekannt. Es gibt jedoch verschiedene Ansatzpunkte zur Erklärung der Pathogenese einer RA. Hierzu gehören eine genetische Prädisposition, Umweltfaktoren und vorangegangene Infektionen.

Letztlich kommt es zu einer immunologischen Dysregulation mit der Folge einer persistierenden Autoantikörperbildung. Im Verlauf einer RA sind praktisch alle relevanten Immunzellen beteiligt. Im Weiteren findet sich ein Anstieg von Zytokinen. Diese unterhalten die Entzündungsreaktion. Neue Erkenntnisse im Bereich der Immunologie und bezüglich des Pathomechanismus ermöglichen zum Teil innovative Therapiekonzepte z.B. mit TNF α -Blockern.

Die frühe Behandlung einer rheumatoiden Arthritis ist grundlegend zur Vorbeugung beziehungsweise Verzögerung von irreversiblen Schäden wie Knochenerosionen und anderen entzündlichen Veränderungen der Gelenke, die im Rahmen der Erkrankung auftreten. Hierfür ist es erforderlich, ein möglichst zeit- und kostengünstiges Verfahren zur Frühdiagnostik zu entwickeln. Die Vielzahl der Differentialdiagnosen im Frühstadium einer RA erschwert im Einzelfall die klinische Diagnosestellung.

Die Bestimmung von serologischen Parametern kann die Diagnosefindung stützen. Hierbei sollte es sich um Marker handeln, die eine hohe Sensitivität und Spezifität zur RA aufweisen und schon in der frühen Phase nachweisbar sind.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch den Vergleich von serologischen Parametern, die zum Teil bereits in der routinemäßigen Diagnostik angewendet werden und neueren Markern eine Differenzierung von anderen Erkrankungen, die ebenfalls mit Gelenkbeschwerden einhergehen, zu ermöglichen. Weiterhin soll der Zusammenhang zwischen der Krankheitsaktivität und Parametern, die eine prognostische Bedeutung haben können, dargestellt werden.

In der vorliegenden Studie wurden die Blutproben von 492 Patienten, die sich innerhalb von zwei Jahren in der Früharthritissprechstunde der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Immunologie der Charité vorstellten, auf die Parameter ANA, RF-IgM, a-CCP-Ak, a-MCV-Ak, COMP und sE-Selektin untersucht.

Nach diagnostischen Kriterien erfolgte die Einteilung der Patienten in eine der drei Gruppen (FRA, Non-RD und OJD).

Die Aufteilung der Patienten in die drei Gruppen ermöglicht zum einen den Vergleich von Patienten mit einer FRA und Patienten, bei denen eine entzündliche Erkrankung ausgeschlossen wurde, zum anderen auch den Vergleich von FRA-Patienten und Patienten bei denen eine andere Gelenkerkrankung vorliegt. Dies ist insofern von Vorteil, da es sich bei dem ausgewählten Patientenkollektiv in den drei Gruppen um ein repräsentatives Klientel einer Früharthritissprechstunde handelt.

Zur Abklärung einer Erkrankung, die mit Gelenkbeschwerden einhergeht werden in der Regel mindestens die Parameter RF, CRP und gelegentlich aus differential-diagnostischen Überlegungen die ANA bestimmt.

Für das CRP ergab sich nach aktuellen Studien bei der RA vor allem eine Korrelation mit einer radiologisch erfassbaren progredienten Gelenkdestruktion. Es handelt sich hierbei jedoch um interindividuelle Veränderungen und Schwankungen des CRP [58]. Ob viele oder neue Gelenke in die Krankheitsaktivität mit einbezogen werden, ist bisher nicht ausreichend untersucht [59].

5.1. ANA

Die antinukleären Antikörper sind vor allem ein allgemeiner Parameter für das Vorliegen von Autoimmunerkrankungen. Die Spezifität und Aussagekraft des positiven Befundes steigen bei höheren Titern, die Sensitivität sinkt. Je höher der ANA-Titer desto relevanter ist das Ergebnis des Immunfluoreszenztests für die Diagnose. Sie werden bei Patienten mit Gelenkbeschwerden vor allem zur Differenzierung von verschiedenen möglichen Erkrankungen herangezogen.

ANA-Titer über dem Referenzbereich von $< 1:160$ werden als positiv gewertet. Liegt der ANA-Titer unterhalb von $1:160$ (bzw. $1:320$) ist die Unspezifität des Tests jedoch sehr hoch, so dass man auch bei gesunden Individuen in Abhängigkeit vom Alter unspezifisch erhöhte ANA-Titer (Alter < 60 : 0-5%; Alter > 60 : 5-30%) findet [60,61]. Als pathologisch gelten in der Praxis deshalb Werte ab $1:320$. Wiederum schließen negative Werte das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung nicht aus. ANA sollten jedoch nur bei entsprechend klinischem Verdacht bestimmt werden. Wie Dinser et al. [62] in ihrer Studie zeigten, können ANA nicht als Screening-Faktor bei Gesunden angewendet werden, da sie bei Abwesenheit eines klinischen Verdachts auf eine autoimmun-assoziierte Erkrankung nur einen niedrigen positiv prädiktiven Wert von 4 %

besitzen. Ist der ANA-Titer bei entsprechender Klinik positiv, so gibt dies vor allem den Hinweis auf das Vorliegen einer Kollagenose [63,64]. Zusätzlich kann die Differenzierung der ANA eine Unterscheidung der verschiedenen Erkrankungen, die zu den Kollagenosen gezählt werden, ermöglichen.

Für die RA und FRA ergibt sich eine differentialdiagnostische Relevanz durch die Bestimmung der ANA, da sie der Unterscheidung von anderen Erkrankungen mit einer ähnlichen Symptomatik in der klinischen Frühphase dienen. Hier herrscht häufig das Bild einer „unspezifischen Arthralgie“ vor.

Bei RA-Patienten besteht kein Unterschied bezüglich der Höhe und der Häufigkeit von ANA zwischen Patienten mit extraartikulären Begleitsymptomen und RA-Patienten ohne extraartikuläre Manifestationen [65].

In der vorliegenden Analyse der Patientenseren unterscheidet die Bestimmung des ANA-Titers zwischen rheumatischer Erkrankung und nicht rheumatischer Erkrankung. Es ergab sich somit ein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Vorkommen von ANA zwischen der Gruppe ohne Autoimmunerkrankung (Gruppe 2) und den beiden anderen Gruppen. Insgesamt lagen die ANA-Titer jedoch in den beiden Gruppen mit Gelenkerkrankungen über dem Referenzwert von $< 1:160$. Das liegt wahrscheinlich daran, dass dieser Referenzwert sehr niedrig ist. Wie bereits oben erwähnt findet man auch häufig bei Gesunden niedrige ANA-Titer. In der Praxis werden daher in der Regel erst Werte ab 1:320 als eindeutig pathologisch gewertet. Wie die niedrige Sensitivität von 41,2 % vermuten lässt, fand sich zwischen der Gruppe mit FRA und anderen Autoimmunerkrankungen kein signifikanter Unterschied. Dies könnte ebenfalls an dem niedrigen Referenzwert liegen. Das Ergebnis stimmt insofern mit bereits vorliegenden, oben genannten Studien überein, dass erhöhte ANA-Titer auf das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung hinweisen.

5.2. RF-IgM

Der RF-IgM ist der klassische Laborparameter zur Diagnostik einer RA und schon seit langer Zeit Bestandteil der ACR-Kriterien für eine RA. Es handelt sich dabei um körpereigene Antikörper mit einer pentameren Struktur, die überwiegend von CD-5+B-Lymphozyten produziert werden. Diese richten sich gegen den Fc-Teil des IgG und sind somit das Musterbeispiel für Autoantikörper.

Rheumafaktoren liegen sowohl in der IgM- als auch in der IgG-, IgA- und IgE-Form vor. Ein erhöhter RF-IgA-Titer spricht für das Vorliegen eines Primären Sjögren-Syndroms

mit einem erhöhten Risiko für Gelenkdestruktionen. Liegt ein hochtitriger RF-IgE vor besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Vaskulitis [66].

Der RF-IgG bildet große Immunkomplexe, dabei binden sich die AK zum Teil gegenseitig. Eine Lösung aus diesen Komplexen zur quantitativen Bestimmung ist schwierig. Alternativ zum Serum kann die Bestimmung der RF auch aus der Synovialflüssigkeit erfolgen. Patienten mit erhöhten RF-IgG-Werten im Punktat litten unter einer schwereren Erkrankung mit ausgeprägten entzündlichen Veränderungen und begleitet von einer langen Morgensteifigkeit der Gelenke [67].

Die Bestimmung des RF-IgM ist gut möglich, da es auf Grund der pentameren Struktur freie Reaktionsstellen hat.

RF können auch bei vielen anderen Autoimmunerkrankungen erhöht sein. Daher ist ihre diagnostische Bedeutung limitiert. Auf Grund dessen wurden bereits einige Studien zum Vergleich der diagnostischen Bedeutung für die RA des RF-IgM im Vergleich zu anderen, neueren Parametern durchgeführt. Insbesondere die ACPA und RF werden häufig miteinander verglichen.

In einer Studie von Silveira et al. [68] wurden RA-Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als zwei Jahren bezüglich a-CCP-Ak und RF untersucht. Eine Kombination der Testergebnisse von a-CCP-Ak und RF erbrachte hier eine größere diagnostische Sicherheit. Im Vergleich der beiden Parameter zeigte sich für die a-CCP-Ak eine signifikant höhere Spezifität sowie ein besserer PPW als beim RF.

Die Kombination der beiden Parameter in der Diagnostik wird auch von Steuer et al. [69] als ein effektives Screening im Hinblick auf eine RA bei der Erstversorgung angesehen.

Ähnliche Ergebnisse wie bei Silveira et al. stellten sich bei einer thailändischen Studie von Vanichapuntu et al. [70] dar. Sie verglichen drei Patientengruppen (mit manifester RA, mit anderen Autoimmunerkrankungen und eine gesunde Kontrollgruppe) im Hinblick auf das Vorkommen von RF und a-CCP-Ak. In der RA-Gruppe waren Spezifität und PPW von RF (98,3 %; 97,6 %) und a-CCP-Ak (100 %; 100 %) vergleichbar. Die Sensitivität der a-CCP-Ak (58,7 %) war der des RF (63,5 %) etwas unterlegen. Eine Unterscheidung zwischen RA und anderen Autoimmunerkrankungen war jedoch durch die Bestimmung von a-CCP-Ak besser möglich. Eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität (DAS28) wurde nicht gefunden. Da die Kosten für einen a-CCP-Ak-Test höher sind als bei dem etablierten Testverfahren für RF, empfehlen die Autoren die

Bestimmung der a-CCP-Ak vor allem bei RF-negativen Patienten mit dem Verdacht auf eine RA [70].

In der Studie von Greiner et al. [71] waren a-CCP-Ak zur Diagnostik einer RA bezüglich der Spezifität gegenüber RF-IgM überlegen. Die Sensitivität der beiden Parameter war vergleichbar. Es stellte sich zudem eine leichte aber signifikante Korrelation zwischen den beiden Parametern dar. Im Vergleich mit RF-IgA war die Sensitivität von a-CCP-Ak signifikant höher. Eine Korrelation der untersuchten Parameter mit CRP, BSG oder einer Leukozytose stellte sich in keinem der Fälle dar.

Bezüglich der prognostischen Bedeutsamkeit bestehen laut der Studie von Turesson et al. [65] für Patienten mit extraartikulären Begleitsymptomen bei der RA, häufiger positive und im Durchschnitt höhere RF-IgM-Werte als für RA-Patienten ohne extraartikuläre Manifestationen.

In einer Studie von Mongan et al. [72] fand sich ebenfalls eine Korrelation zwischen der Schwere der RA-Erkrankung und hochtitrigen RF. Entsprechend zeigte sich bei Arnason et al. [73] in einer retrospektiven Studie bei RF-seronegativen RA-Patienten ein häufig nicht erosiver Krankheitsverlauf.

Eine weitere Studie von Agrawal et al. [74] untersuchte die Rolle verschiedener Antikörper im Serum von Patienten mit manifester RA. Es wurde zudem die Assoziation mit der Schwere der Erkrankung an Hand von Gelenkerosionen und -deformitäten sowie extraartikulären Manifestationen gemessen. Bestimmt wurden RF-IgM (Nephelometrie), RF-IgA (ELISA), Anti-Keratin-Ak (AKA) und a-CCP-Ak. Keiner der Marker korrelierte mit extraartikulären Manifestationen. Darüber hinaus fand sich keine Assoziation von RF-IgA mit Erosionen oder Deformitäten. Von 23 seronegativen RA-Patienten waren elf positiv für a-CCP-Ak und sechs für AKA.

Das Vorhandensein von a-CCP-Ak wiederum korrelierte mit Gelenkdeformitäten ($p < 0,05$). Insgesamt zeigte sich, dass die Mehrzahl der RA-Patienten, inklusive der RF-seronegativen, positiv für a-CCP-Ak waren, und dass sowohl a-CCP-Ak als auch AKA mit schweren Gelenkdestruktionen positiv korrelierten [74]. Insofern waren die a-CCP-Ak den RF überlegen.

Ein weiteres Problem bei der Bestimmung von RF ist der unspezifische Anstieg dieser mit zunehmendem Alter. Dies zeigte sich auch in einer Studie von Ursum et al. [75]. Es wurden Patienten mit einer RA bezüglich einer Serokonversion von a-CCP-Ak und RF in Korrelation mit Alter und anderen Entzündungsmarkern untersucht. Als Vergleich diente eine gesunde Kontrollgruppe. Von den RA-Patienten waren 71 % a-CCP-Ak- und

53 % RF-positiv. In der Kontrollgruppe waren 2 % a-CCP-Ak- und 4 % RF-positiv. In beiden Gruppen fand sich keine Korrelation der a-CCP-Ak mit dem Alter. Der RF war bei den Patienten mit RA ebenfalls unabhängig vom Alter, bei den gesunden Individuen zeigte sich jedoch ein Anstieg der RF-Positivität mit Zunahme des Alters.

Fraglich ist auch, ob eine RF-Quantifizierung zum Therapiescreening verwendet werden kann. Offensichtlich gibt es bei deutlich erhöhten oder erniedrigten Titern bzw. seronegativen RA-Patienten einen Hinweis auf die Krankheitsaktivität bzw. Prognose des Krankheitsverlaufs mit oder ohne extraartikuläre Begleitsymptome. Der RF-Titer kann jedoch durch eine medikamentöse Therapie modifiziert sein und somit keinen eindeutigen Aufschluss über die Krankheitsaktivität geben.

Im Rahmen der RA kann es auch erst im Verlauf der Krankheit zu einer erhöhten Produktion und Freisetzung von RF kommen, so dass diese später nachweisbar sind. Meist pegelt sich der Titer unabhängig von der aktuellen Krankheitsaktivität bei einem individuellen Level ein. Unter einer spezifischen Therapie kann es jedoch zu einem Abfall des RF im Serum kommen [76,77].

Zusammenfassend haben sehr hohe bzw. niedrige RF-Titer eine prognostische Wertigkeit. In der vorliegenden Arbeit fand sich keine Korrelation mit dem DAS28 bzw. der Krankheitsaktivität. Allerdings handelt es sich in diesem Fall noch um das Frühstadium der RA-Erkrankung, so dass keine Verlaufsdaten vorliegen.

Für den RF-IgM lag eine Sensitivität von 74,5 % und Spezifität von 80,7 % für die FRA vor. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den oben genannten Studien. Es fanden sich zudem signifikante Unterschiede bezüglich der RF-Titer zwischen den drei Gruppen. In der Gruppe der Patienten mit FRA wurden die fünf Antikörper auch hinsichtlich einer Korrelation untereinander untersucht. Es zeigte sich eine positive Korrelation für RF-IgM mit a-CCP-Ak und a-MCV-Ak.

5.3. a-CCP-Ak

Eine der wichtigsten serologischen Entdeckungen auf dem Gebiet der Rheumatologie in den letzten Jahren ist die Charakterisierung von Autoantigenen, welche die Aminosäure Citrullin enthalten. Der Ausgangspunkt für diese Entdeckung war die Identifizierung des Zielantigens der erstmals im Jahre 1979 beschriebenen Anti-Keratin-Antikörper (AKA), die eine hohe Spezifität für die RA haben [78]. Das Zielantigen ist Fillagrin, ein spezifisch in Keratin-produzierenden Epithelzellen exprimiertes Protein. Da Fillagrin nur in Epithelzellen und weder im Gelenk noch in anderen Organen exprimiert wird, konnte

dieser Befund zunächst pathogenetisch nicht gedeutet werden. Untersuchungen von Schellekens et al. [79] zeigten, dass nur die citrullinierten Formen des Fillagrins von den AKA erkannt wurden. Die Citrullinierung von Proteinen erfolgt enzymatisch durch Deiminierung von Arginin zu Citrullin und stellt eine posttranslationale Modifikation dar, die eine Änderung des Ladungszustandes des Proteins hervorruft. Dies führt zu Veränderungen der dreidimensionalen Struktur der Proteine und der damit zusammenhängenden antigenen Eigenschaften [80].

Im Laufe der Zeit wurden die Testverfahren optimiert. Beim ELISA der zweiten Generation setzte man synthetische Peptide als Antigen ein, die durch eine intramolekulare Disulfid-Brückenbindung eine Ringstruktur bekamen, wodurch das Citrullin-Epitop eine herausragende Stellung erhielt. Durch die Verwendung dieser zyklischen, citrullinierten Peptide (CCP) als Antigene in dem heute routinemäßig eingesetzten Assay konnte eine Verbesserung der Spezifität auf 96 bis 98 % bei etwa gleichbleibender Sensitivität erzielt werden [81]. Die sogenannte dritte Generation des Anti-CCP-Antikörperassays wurde vor einigen Jahren in den Markt eingeführt, wobei vergleichende Untersuchungen keine signifikante Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit des Assays gegenüber der zweiten Generation ergaben [82,83,84].

Man findet in der Literatur Angaben über Spezifität und Sensitivität der a-CCP-Ak für die RA, die von 90 % bis 98 % und von 55 % bis 80 % reichen. In geringem Maße sind a-CCP-Ak jedoch auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie z.B. der Psoriasisarthritis, dem systemischem Lupus erythematodes und dem Sjögren-Syndrom nachweisbar [85].

Derzeit stellen die a-CCP-Ak den Autoantikörper mit der höchsten diagnostischen Spezifität für die RA dar (98 %). Die Sensitivität entspricht ungefähr der von Rheumafaktoren [55,86]. Somit ist die Bestimmung von a-CCP-Ak zur frühen differentialdiagnostischen Beurteilung einer undifferenzierten Arthritis hilfreich.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich für die Diagnostik einer FRA eine Spezifität von 93,7 % bei einer Sensitivität von 54,9 %. Diese liegen somit leicht unter den Werten für die RA, also dem klinisch bereits voll ausgebildete Krankheitsbild. Sie sind jedoch ausreichend hoch, die Diagnostik einer FRA um einen weiteren Parameter zu bereichern.

In einer ähnlichen Studie von Rojas-Serrano et al. [87] ergaben sich vergleichbare Werte für die Sensitivität und Spezifität. Diese lagen für a-CCP-Ak bei 56 % (Sensitivität) und 96 % (Spezifität). Zudem wurde die Diagnosesicherheit eines

spezialisierten Rheumatologen im frühen Manifestationsstadium der RA beobachtet. Es ergaben sich eine hohe Sensitivität von 94 % und Spezifität von 74 %. Die Kombination der beiden Variablen zeigte eine Spezifität von 100 % und Sensitivität von 53 % sowie einen positiv prädiktiven Wert von 98 %. Man kann davon ausgehen, dass die Kombination aus Bestimmung der a-CCP-Ak und klinischer Diagnosestellung durch einen Rheumatologen hochspezifisch ist für die RA bei Patienten mit noch früher Manifestation.

In der vorliegenden Untersuchung besteht eine signifikante Differenz zwischen allen drei untersuchten Gruppen, so dass die Bestimmung der a-CCP-Ak nicht nur zwischen gesunden Individuen und Autoimmunerkrankten selektiert, sondern auch eine Unterscheidung zwischen anderen Autoimmunerkrankungen und der FRA ermöglicht. Weiterhin ergab sich eine Korrelation zwischen a-CCP-Ak und dem RF-IgM sowie a-MCV-Ak.

Eine Kombination von a-CCP-Ak- und RF-Bestimmung ist dem a-CCP-Ak-Test allein leicht überlegen. Möglicherweise lässt sich jedoch in Zukunft auch auf den RF verzichten, wenn eine a-CCP-Positivität vorliegt. Insbesondere in der frühen Phase einer RA kann der RF häufig falsch positiv oder falsch negativ sein. Dies betrifft vor allem Patienten im höheren Lebensalter, welche ebenfalls die Altersgruppe darstellen, bei der eine RA in der Regel auftritt. Insgesamt ist festzustellen, dass a-CCP-Ak ein besserer Marker zur Diagnostik einer FRA ist als RF. Ob er jedoch auch wie in einigen Studien zur Vorhersage des klinischen Verlaufs oder der Krankheitsaktivität dient, ist nach aktueller Studienlage nicht sicher zu beurteilen.

In einer Studie von Tamai et al. [88] wurde der Parameter MR-tomografische Veränderungen an Synovia oder Gelenken in Korrelation mit der Bestimmung von serologischen Antikörpern untersucht. Bei Patienten mit einer bisher undifferenzierten Arthritis, die sowohl positiv für a-CCP-Ak als auch MR-tomografische Knochenveränderungen aufwies, zeigte sich ein positiv prädiktiver Wert von 100 % für die Progression in eine RA innerhalb eines Jahres.

Ein ähnliches Ergebnis stellte sich in einer Metaanalyse von Nishimura et al. [89] dar. Sie fanden eine höhere Spezifität von a-CCP-Ak für die RA als beim RF und eine wahrscheinlich bessere Vorhersage für einen erosiven Krankheitsverlauf. Die Studienergebnisse waren bei der RA ähnlich wie bei der FRA.

In mehreren weiteren Untersuchungen wurde ebenfalls gezeigt, dass a-CCP-Ak neben der hohen Spezifität für eine RA auch einen hohen prädiktiven Wert für einen erosiven

Verlauf der Erkrankung aufweisen und somit einen prognostischen Stellenwert haben [33,90].

Neben einem erosiven Krankheitsverlauf kann es bei der RA auch zu einer extraartikulären Manifestation der Erkrankung kommen. Patienten mit extraartikulären Begleitsymptomen haben laut Turesson et al. [65] häufiger positive und im Durchschnitt höhere a-CCP-Ak-Werte als RA-Patienten ohne extraartikuläre Manifestationen. Dabei ist jedoch die Korrelation von a-CCP-Ak geringer ausgeprägt als die von RF-IgM. Bei den RA-Patienten mit extraartikulären Manifestationen fanden sich zudem eine größere Anzahl geschwollener Gelenke und erhöhte CRP-Werte. Es ergab sich jedoch keine Korrelation zwischen diesen Parametern und den RF- oder a-CCP-Ak-Werten. Möglicherweise stehen diese Faktoren im Zusammenhang mit der Pathogenese extraartikulärer Entzündung [65].

Hingegen fanden Correa et al. [91] keine signifikante Korrelation zwischen a-CCP-Ak und dem Vorliegen von extraartikulären Manifestationen. Auch im Hinblick auf die Krankheitsaktivität und die Produktion von Zytokinen fand sich keine Assoziation zwischen diesen Parametern und a-CCP-Ak.

Im Hinblick auf einen erosiven Krankheitsverlauf scheinen die a-CCP-Ak einen Stellenwert einzunehmen. Bei den extraartikulären Manifestationen finden sich widersprüchliche Angaben, insgesamt scheint der RF jedoch dem a-CCP-Ak hier in seiner Aussagekraft überlegen zu sein.

In Bezug auf die jeweils aktuelle Krankheitsaktivität fanden wir keine Korrelation zwischen a-CCP-Ak und dem DAS28, also keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der a-CCP-Ak und der Krankheitsaktivität. Es handelt sich jedoch bei den untersuchten Personen um Patienten mit einer kurzen Krankheitsdauer unter zwei Jahren, so dass hier möglicherweise die aktuelle Krankheitsaktivität keine Rückschlüsse auf die Langzeitprognose zulässt.

Die Beschreibung der Subklassen von Autoantigenen wie den citrullinierten Peptiden unterstützt auch die Forschung im Bereich der genetischen Ursachen, da sie wichtig für das Verständnis der Pathogenese von Gelenkdestruktion auf zellulärer und molekularer Ebene sind [92]. Hierbei spielt auch das HLA-Klasse-II-Molekül eine Rolle. Es ist ein wichtiger Faktor für die Interaktion zwischen B- und T-Zellen. Van Gaalen et al. [93] untersuchten die Beziehung von HLA-Klasse-II-Polymorphismus und RA-spezifischen Antikörpern gegen citrullinierte Peptide. Sie fanden heraus, dass RA-assoziierte

HLA-Klasse-II-Moleküle mit a-CCP-Ak korrelieren und zudem ein progressiver Krankheitsverlauf bei Patienten auftrat, die positiv für a-CCP-Ak und SE-Allele waren.

5.4. a-MCV-Ak

Autoantikörper gegen Vimentin sind bei RA-Patienten bereits seit längerem bekannt [94]. Diese waren jedoch nicht spezifisch für die RA, sondern fanden sich auch bei anderen Erkrankungen [95]. Vossenaar et al. [96] wiesen nach, dass es sich bei den ebenfalls bereits bekannten Antikörper gegen Sa-Antigene um Antikörper gegen citrulliniertes Vimentin handelt. Die Citrullinierung von Proteinen spielt eine wesentliche physiologische und biochemische Rolle bei der Regulation der Zelldifferenzierung und dem programmierten Zelltod (Apoptose). Man findet citrulliniertes Vimentin in verschiedenen menschlichen Geweben unter anderem in der Synovia von RA-Patienten. Die Antikörper gegen citrulliniertes Vimentin wiesen eine hohe Spezifität von 98 % und eine geringe Sensitivität von 22 bis 40 % bei der Diagnostik einer RA auf. Darüber hinaus fand sich ein hoher prädiktiver Wert von 95 bis 99 %. Weiterhin stellte sich eine Korrelation mit extraartikulären Manifestationen und einem schweren klinischen Verlauf dar [96].

Eine Weiterentwicklung der Testverfahren sowie der Nachweis von mutiertem citrullinierten Vimentin erhöhten die diagnostische Schärfe. Seit einiger Zeit steht ein ELISA zum Nachweis von a-MCV-Ak zur Verfügung. Mutiertes, citrulliniertes Vimentin ist ein natürlich vorkommendes Protein. Es wurde im Synovialgewebe von RA-Patienten gefunden. Dies könnte auch interessant im Hinblick auf die Pathogenese der RA sein.

Im Vergleich zu a-CCP-Ak zeigte sich in einer großen Studie an 1151 RA-Patienten von Bang et al. [41] eine höhere Sensitivität der a-MCV-Ak (82 %) gegenüber a-CCP-Ak (72 %) bei einer vergleichbaren Spezifität. Weiterhin wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität (mittels DAS28) und der Erkrankungsschwere gefunden. Dazu wurden in einer follow-up-Studie über drei Jahre bei Patienten mit einer manifesten RA die Krankheitsaktivität mit den a-MCV-Ak-Titern korreliert. Parallel wurden die Titer der a-CCP-Ak bestimmt. Es fand sich keine Korrelation mit der Krankheitsaktivität [41].

Dejaco et al. [97] untersuchten 631 geblindete Serumproben von einer RA-Gruppe und einer non-RA-Gruppe (Spondylarthritis, Polymyalgia rheumatica und anderen entzündlichen oder nicht-entzündlichen Erkrankungen) im Hinblick auf die Prävalenz von a-MCV-Ak und a-CCP-Ak. Es ergab sich eine Sensitivität von 69,5 % und Spezifität

von 90,8 % für a-MCV-Ak. Bei den a-CCP-Ak fanden sie eine Sensitivität von 70,1 % und Spezifität von 98,7 %. Zusammenfassend ergab sich daraus für beide Marker eine gute diagnostische Wertigkeit für die RA mit leichter Überlegenheit der a-CCP-Ak bei der Spezifität [97].

Eine höhere Sensitivität wird durch die Kombination von a-MCV-Ak mit RF oder a-CCP-Ak erreicht [98].

In der Arbeit von Damjanovska et al. [99] stellte sich im Hinblick auf eine Differenzierung von RA-Patienten und einer Patientengruppe mit anderen Arthritiden eine etwas höhere Sensitivität von a-MCV-Ak (62 %) gegenüber den a-CCP-Ak (56,9 % bzw. 58,1 %) dar. Es wurden zwei verschiedene a-CCP-Ak-ELISA angewendet, wobei a-MCV-Ak hinsichtlich der Spezifität beiden a-CCP-Ak-Tests unterlegen war (82,9 % im Vergleich zu 93,4 % bzw. 90,0 %) [99].

Ursum et al. [100] fanden bei der Frühdiagnostik einer RA keinen Unterschied in der diagnostischen Wertigkeit von a-CCP-Ak und a-MCV-Ak (Sensitivität 55,3 % zu 59,3 % und Spezifität 92,1 % zu 92,3 %).

Auch im Vergleich mit RF waren die a-MCV-Ak in einer großen Studie von Liu et al. [101] überlegen. Drei Gruppen (FRA, andere rheumatische Erkrankungen und Infektionskrankheiten) sowie eine Kontrollgruppe wurden auf die Marker a-MCV-Ak, a-CCP-Ak mittels ELISA sowie RF (Nephelometrie) untersucht. In der Kontrollgruppe fand sich kein a-MCV-Ak-positiver Befund. Es bestand weiterhin ein signifikanter Unterschied zwischen der FRA-Gruppe und der Gruppe mit anderen rheumatischen Krankheiten. Die Sensitivität von a-MCV-Ak, a-CCP-Ak und RF für RA lagen bei 78,2 %, 61,8 % bzw. 72,4 %; die Spezifität lag bei 93,4 %, 96,3 % und 80,1 %. Kombinierte man a-MCV-Ak- und a-CCP-Ak-Positivität ergab sich eine sehr hohe Spezifität von 97,8 %, die Sensitivität erreichte jedoch nur 58,8 %. Wurden beide positiven Testergebnisse als ein Kriterium behandelt, erbrachte das eine Sensitivität von 81,2 %. Der PPW war ebenfalls sehr hoch mit 97,1 %. Des Weiteren korrelierten a-MCV-Ak, a-CCP-Ak und RF auch untereinander.

Bei den Patienten mit einer RA wurden zudem die Krankheitsaktivität und die radiologischen Veränderungen festgehalten. Die radiologischen Veränderungen korrelierten mit a-MCV-Ak. Eine Assoziation mit BSG, CRP und dem DAS28 stellte sich jedoch nicht dar [101].

Eine Korrelation mit der radiologischen Progression und der Krankheitsaktivität von a-MCV-Ak zeigte sich in der Untersuchung von Mathsson et al. [102]. Für das

radiologische Outcome hatten wiederum beide Antikörper (a-MCV-Ak und a-CCP-Ak) gleichwertige PPW. Die Spezifität beider ACPA für die Diagnostik einer RA bei Patienten im Frühstadium war gleich. Die Sensitivität war bei den a-MCV-Ak höher als bei a-CCP-Ak (70,7 % vs 57,9 %).

Syversen et al. [103] fanden in einer prospektiven Studie über zehn Jahre eine stärkere Assoziation von a-MCV-Ak zu einer Knochendestruktion als zu Knorpelschäden. Es wurden zudem höhere a-MCV-Ak-Titer bei einer erhöhten Krankheitsaktivität gefunden. Diese wurde anhand von radiologischen Veränderungen mit dem modifizierten Sharp-van der Heijde-Score gemessen.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass durch Bestimmung von a-MCV-Ak eine Unterscheidung zwischen FRA und den beiden anderen Gruppen möglich ist. Es fand sich keine Differenzierung zwischen anderen entzündlichen Erkrankungen und der Kontrollgruppe, so dass a-MCV-Ak bei anderen Autoimmunerkrankungen in vergleichbarer Anzahl gefunden wurden wie in der Kontrollgruppe. Somit scheinen die a-MCV-Ak sehr spezifisch für eine FRA/RA zu sein. Insgesamt ergab sich für die a-MCV-Ak im Vergleich zu den a-CCP-Ak eine etwas höhere Sensitivität von 58,9 % zu 54,9 % bei einer etwas unterlegenen Spezifität von 86,2 % im Vergleich zu 93,7 %. Somit haben beide Marker eine diagnostische Wertigkeit im Hinblick auf die Diagnose einer FRA. Entsprechend zeigte sich in der Korrelationsanalyse die stärkste Korrelation zwischen a-MCV-Ak und den a-CCP-Ak. Weiterhin findet sich eine Korrelation zum RF-IgM. Möglicherweise sind die a-MCV-Ak, worauf einige Studien hinweisen, im Hinblick auf die Prognose einer RA dem a-CCP-Ak überlegen.

In einer Studie von Innala et al. [104] stellte sich eine Assoziation von a-MCV-Ak mit einer radiologischen Progression dar. Auch in Bezug zur Krankheitsaktivität wurde teilweise eine positive Korrelation gezeigt. Innala et al. [104] fanden eine signifikante Korrelation zwischen a-MCV-Ak-positiven Patienten und der Anzahl der geschwollenen Gelenke sowie dem DAS28 als Ausdruck der Krankheitsaktivität im Gegensatz zu a-CCP-Ak-positiven Patienten.

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen a-MCV-Ak und dem DAS28 gefunden werden. Dies beruht wahrscheinlich auf der relativ gering ausgeprägten Krankheitsaktivität in der frühen Phase einer RA.

5.5. COMP

COMP ist ein Protein, das sowohl im Knorpel als auch in der Synovialmembran und in Sehnen zu finden ist. Bei einer Destruktion dieser Strukturen wird es freigesetzt. Dabei spielt die Pathologie der zugrunde liegenden Destruktion keine Rolle. Es kann sich dabei sowohl um Verletzungen, als auch degenerative (Arthrose) oder entzündliche Veränderungen (RA) handeln.

In einer Studie von Månsson et al. [105] wurden zwei Gruppen von RA-Patienten, welche die ACR-Kriterien erfüllten, jedoch unterschiedlich progressive klinische Verläufe zeigten, hinsichtlich der Serumlevel von COMP untersucht. In der Gruppe mit den Patienten, die klinisch bereits einen rapiden Verlauf bezüglich einer Gelenkdestruktion zeigten, wurden signifikant höhere Werte von COMP gemessen. Dies kann sowohl Ausdruck der erhöhten Krankheitsaktivität sowie des gesteigerten Knorpel-Knochen-Gelenk-Stoffwechsels sein. Insofern dürften erhöhte COMP-Werte auch Hinweise auf den prognostisch ungünstigen Verlauf bzw. die Krankheitsaktivität einer RA geben [106].

Forslind et al. [107] verglichen darüber hinaus die COMP-Serumkonzentration bei RA-Patienten mit denen bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematodes (SLE). Während bei den RA-Patienten erhöhte Serum-COMP-Spiegel vorlagen, die mit radiologischen Veränderungen der Gelenke korrelierten, waren bei den SLE-Patienten die COMP-Werte unabhängig von der Krankheitsaktivität und unterschieden sich nicht von denen gesunder Probanden.

Bei einem Vergleich von RA- und OA-Patienten, im Hinblick auf COMP-Serumwerte bzw. COMP-Konzentrationen in der Synovia, stellte sich in beiden Fällen eine mittlere Erhöhung der COMP-Werte dar. Marti et al. [108] fanden bei den RA-Patienten zudem eine Korrelation zwischen dem DAS und COMP. Es handelte sich jedoch auch hier um eine Kohorte mit einer längeren Krankheitsdauer von 119 ± 130 Monaten. Darüber hinaus wies eine erhöhte Freisetzung von kleinen COMP-Fragmenten auf eine gesteigerte proteolytische Aktivität hin. Marti et al. [108] deuteten die Ergebnisse als Ausdruck eines erhöhten Umsatzes von Knorpelmatrix im entzündlich veränderten Gelenk bei RA-Patienten. Es ist somit davon auszugehen, dass bei einem chronisch erosiven Krankheitsstadium wieder normale bis nur leicht erhöhte COMP-Werte gemessen werden.

Auch andere Studien ergaben, dass man zur Kontrolle des Knorpelabbaus sowohl bei der RA [109] als auch bei degenerativen Erkrankungen wie der Arthrose [110,111,112] COMP aus dem Serum der Patienten bestimmt werden kann. Die COMP-Serumkonzentration korrelierte sowohl positiv mit dem Ausmaß des Knorpelabbaus als auch mit der Progressivität der Erkrankung [113].

Im Frühstadium einer RA, also einer Krankheitsdauer von unter zwei Jahren, ist in der Regel jedoch nicht von ausgeprägten Gelenkdestruktionen bzw. Veränderungen der gelenknahen Strukturen auszugehen. So konnte in dieser Arbeit keine Korrelation von COMP mit dem DAS28 respektive der Krankheitsaktivität gefunden werden.

Im Vergleich der COMP-Level in den drei Gruppen zeigte sich kein großer aber ein statistisch signifikanter Unterschied. Im Mittel lagen die COMP-Werte jedoch in allen drei Gruppen nahezu im Referenzbereich (12 U/l), lediglich in der FRA-Gruppe war der COMP-MW (12,12 U/l) diskret erhöht. Die Korrelationsanalyse erbrachte eine positive Korrelation zwischen COMP und a-CCP-Ak.

5.6. sE-Selektin

Die Korrelationsanalyse dieser Arbeit hat gezeigt, dass eine positive Korrelation zwischen dem DAS28 und dem sE-Selektin besteht und somit sE-Selektin ein Marker für die Krankheitsaktivität bei der FRA ist. Dies könnte auch ein Hinweis darauf sein, ob extraartikuläre Begleitsymptome/-veränderungen auftreten. Pathogenetisch ist das möglicherweise darauf zu begründen, dass es sich bei E-Selektin um ein ubiquitär im Körper vorkommendes Adhäsionsmolekül handelt, welches Immunzellen aus dem Blutgefäß in das Gewebe schleust. E-Selektin liegt auch in gelöster („soluble“) Form vor. Das gelöste sE-Selektin ist serologisch messbar.

Derzeit gibt es nur wenige weitere Studien zu FRA und sE-Selektin unter anderem von Klimiuk et al. [114]. Hier lag die Krankheitsdauer der 32 untersuchten RA-Patienten unter drei Jahren und es hatte bisher keine krankheitsmodifizierende, antirheumatische Therapie, auch nicht mit Corticosteroiden, stattgefunden. Im Vergleich zu OA-Patienten waren die Serumlevel von sE-Selektin und anderen löslichen Adhäsionsmolekülen (sVCAM, sICAM) bei RA-Patienten höher. Während einer sechsmonatigen Therapie mit Methotrexat fiel die Konzentration des sE-Selektin im Serum der RA-Patienten ab. Gleichzeitig sank die Krankheitsaktivität, die mittels DAS erhoben wurde und die Anzahl der schmerzhaften und geschwollenen Gelenke sowie die BSG und das CRP [114].

Des Weiteren untersuchten Klimiuk et al. [115], ob das Vorhandensein von löslichen Adhäsionsmolekülen wie sE-Selektin und vascular endothelial growth factor (VEGF) assoziiert ist mit einer für die RA-typischen histologischen Gewebeveränderung in der Synovia. Bei 40 RA-Patienten wurde eine Biopsie der Synovia histologisch untersucht und mit den Spiegeln der löslichen Adhäsionsmoleküle im Serum dieser Patienten verglichen. Hierbei stellte sich heraus, dass bei Patienten mit einer folliculären Synovitis höhere Spiegel (VEGF, sICAM, sVCAM) vorlagen, als bei Patienten mit einer diffusen Synovitis. Dabei ging die folliculäre Synovitis mit der Bildung von lymphozytären Follikeln und einer schwereren Verlaufsform einher. Bei der diffusen Synovitis fanden sich Infiltrate von mononukleären Zellen und im Durchschnitt niedrigere Serumspiegel. Möglicherweise ist eine Differenzierung der RA auch nach diesen Kriterien in der Zukunft notwendig und sinnvoll, um eine optimale Therapiestrategie zu entwickeln.

Auch in einer Studie von Koch et al. [116] wurde Synoviagewebe sowie Gelenkflüssigkeit im Hinblick auf die Konzentration von sE-Selektin untersucht. Bei RA-Patienten waren die Level in der Gelenkflüssigkeit signifikant höher als bei Arthrose-Patienten.

Weitere Studien beziehen sich eher auf das Vorhandensein erhöhter sE-Selektin-Werte bei anderen Autoimmunerkrankungen wie z.B. dem Lupus erythematoses oder einer Vaskulitis. Janssen et al. [117] untersuchten die sE-Selektin-Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten und bei unterschiedlicher klinischer Krankheitsaktivität. Für sE-Selektin stellte sich weder bei den SLE- noch bei den Vaskulitis-Patienten eine Korrelation zur Krankheitsaktivität dar.

Blann et al. [118] untersuchten das Vorkommen unter anderem von sE-Selektin bei Patienten mit RA, Vaskulitis oder Systemischer Sklerose (SSc). Es zeigten sich in allen drei Gruppen erhöhte sE-Selektin-Serumwerte. Neben anderen Adhäsionsmolekülen wurde auch der RF gemessen, hier ergab sich eine Korrelation mit sE-Selektin. Darüber hinaus korrelierte sE-Selektin mit dem Adhäsionsmolekül sICAM-1.

In einer Studie ausschließlich zu SSc-Patienten von Kuryliszyn-Moskal et al. [119] und mehreren Adhäsionsmolekülen fanden sich ebenfalls erhöhte Serumwerte für sE-Selektin. Die Werte waren zudem bei Patienten mit einer systemischen Beteiligung erhöht im Vergleich zu Patienten ohne systemische Manifestation.

Möglicherweise reflektieren hohe sE-Selektin-Werte eine Multiorganbeteiligung bzw. deuten auf eine Rolle des sE-Selektins bei systemischen Verläufen hin.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen zum einen, dass sE-Selektin mit der Krankheitsaktivität (DAS28) positiv korreliert. Da es sich darüber hinaus um FRA-Patienten mit einer nur geringen Erkrankungsdauer handelt, ist unabhängig von der Dauer der Erkrankung oder der Immunsuppression davon auszugehen, dass sE-Selektin sehr gut zur Einteilung einer RA in eine milde oder schwere Verlaufsform dient [120]. In einer retrospektiven Studie von Egerer et al. [53] wurden unter anderem die Serumlevel von sE-Selektin bei RA-Patienten mit einer milden oder schweren Verlaufsform erhoben. sE-Selektin stellte sich als einer der besten Parameter zur Stratifizierung der RA heraus. Unabhängig von der Krankheitsdauer und Therapie fanden sich erhöhte sE-Selektin-Werte bei den Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf [53].

Als diagnostischer Marker ist sE-Selektin jedoch aufgrund der geringen Spezifität von 47,2 % nicht relevant, die Sensitivität war mit 68,6 % etwas höher als beim a-CCP-Ak aber unterhalb der Sensitivität von RF-IgM.

6. Zusammenfassung

Die frühe Diagnosestellung einer RA ist grundlegend zur Vermeidung einer erosiven nicht reversiblen Gelenkdestruktion. Daher ist es wichtig zuverlässige diagnostische und prognostische Marker zu finden.

In der vorliegenden Studie wurden die Serumproben von 492 Patienten, die sich unter dem Verdacht auf eine RA innerhalb von zwei Jahren in einer Früharthritissprechstunde vorstellten, untersucht. Es wurden Immunoassays bezüglich a-CCP-Ak und a-MCV-Ak angefertigt sowie RF-IgM, COMP, sE-Selektin und ANA bestimmt.

Nach Anamnese und klinischer Untersuchung wurde durch einen erfahrenen Rheumatologen bei 51 Patienten die Diagnose FRA gestellt. Zum Vorstellungszeitpunkt bestanden die Symptome bei den Patienten nicht länger als ein halbes Jahr. Die Diagnose wurde nach einem Jahr anhand des klinischen Verlaufs evaluiert. Neben den oben genannten Parametern, wurde in dieser Patientengruppe zudem die Krankheitsaktivität mittels DAS28 bestimmt. Das Durchschnittsalter der FRA-Patienten lag bei $52,3 \pm 14,5$ Jahren. Es waren 13 männliche und 38 weibliche Individuen betroffen.

In eine zweite Gruppe wurden die Patienten ohne eine Autoimmunerkrankung eingeschlossen. In ihr befanden sich 194 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von $45,9 \pm 14,0$ Jahren und einer Geschlechterverteilung von 36 männlichen und 158 weiblichen Probanden.

Die Gruppe 3 setzte sich aus Patienten zusammen, die an anderen Gelenkerkrankungen litten. Sie bestand aus 247 Patienten, davon waren 58 männliche und 189 weibliche Personen mit einem Altersdurchschnitt von $52,0 \pm 15,0$ Jahren.

Die sechs serologischen Parameter ANA, RF-IgM, a-CCP-Ak, a-MCV-Ak, COMP und sE-Selektin wurden in allen drei Gruppen erhoben und im Hinblick auf die Differenzierung zwischen einer FRA (Gruppe 1) und anderen Erkrankungen (Gruppe 2 und 3) sowie hinsichtlich der Unterscheidung von Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (Gruppe 3) und nicht entzündlichen Erkrankungen (Gruppe 2) untersucht. Des Weiteren erfolgte innerhalb der FRA-Gruppe eine Testung der Marker auf ihre prognostische Wertigkeit. Darüber hinaus wurde nach einer Korrelation der Parameter untereinander gesucht.

Die höchste Spezifität für eine FRA ergab sich mit 93,7 % bei den a-CCP-Ak. Ebenfalls eine hohe Spezifität mit 86,2 % zeigte sich bei den a-MCV-Ak. Die Sensitivität der

beiden Parameter war etwa vergleichbar. Sie war mit 58,9 % bei den a-MCV-Ak etwas höher als bei den a-CCP-Ak mit 54,9 %. Eine hohe Sensitivität fand sich bei dem RF-IgM. Diese lag bei 74,5 %. Die Spezifität von RF-IgM war mit 80,7 % jedoch der Spezifität der ACPA unterlegen.

Sowohl a-CCP-Ak als auch a-MCV-Ak korrelierten positiv untereinander und mit dem RF-IgM.

Kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ergab sich bei der Bestimmung des COMP. Auch in Bezug auf die Krankheitsaktivität in der FRA-Gruppe fand sich keine Korrelation zum COMP.

Die ANA differenzierten nicht zwischen der FRA-Gruppe und der Gruppe mit anderen Gelenkerkrankungen. Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch im Hinblick auf die Differenzierung von den Patienten ohne rheumatische Erkrankungen (Gruppe 2).

Das sE-Selektin war der einzige Parameter der mit dem DAS28 positiv korrelierte. Für sE-Selektin besteht somit ein Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität.

Zusammenfassend ist die Bestimmung von ACPA (a-CCP-Ak und a-MCV-Ak) in Kombination mit RF-IgM, die sicherste Methode um die Diagnose einer FRA zu stellen. Zur Stratifizierung einer RA kann zudem das sE-Selektin herangezogen werden, da dies der einzige Marker ist der eine Korrelation mit dem DAS28 respektive der Krankheitsaktivität zeigt.

Literaturverzeichnis

- 1 Gesundheitsberichterstattung des Bundes herausgegeben vom Statistischen Bundesamt, Stand 15.12.2008. Krankheitskosten nach ausgewählten Krankheitsklassen. <http://www.gbe-bund.de>
- 2 Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P, Gallivan S, Gough A, James D, Prouse P, Williams P, Winfield J: How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). *British Society for Rheumatology* 2000;39:603-611.
- 3 Lindqvist E, Saxne T, Geborek P, Eberhardt K: Ten year outcome in a cohort of patients with early rheumatoid arthritis: health status, disease process, and damage. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:1055-1059.
- 4 Kuiper S, Van Gestel AM, Swinkels HL, De Boo TM, Da Silva JAP, Van Riel PLCM: Influence of sex, age, and menopauseal state on the course of early rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 2001;28:1809-1816.
- 5 O'Dell JR: Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:283-285.
- 6 Boers M: Understanding the window of opportunity concept in early arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48:1771-1774.
- 7 Goodson N: Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2002;14:115-120.
- 8 Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE: Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatism* 2005;52:722-732.
- 9 Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L: Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63:952-955.
- 10 Watson DJ, Rhodes T, Guess HA: All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *Journal of Rheumatology* 2003;30:1196-1202.
- 11 Franklin J, Lunt M, Bunn D, Cazals-Hatem D, Warszawki J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J: Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65:617-622.
- 12 Westhoff G, Weber C, Zink A: Komorbidität bei früher rheumatoider Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2006;65:487-496.
- 13 O'Brien WN: The genetics of rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology* 1993;2:785-802.
- 14 Lawrence JS: Genetics of rheumatoid factor and rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology* 1967;2:769-783.

-
- 15 Ollier W, Venables PJW, Mumford PA, Maini RN, Awad J, Jaraquemada D, D`Amaro J, Festenstein H: HLA antigen associations with extra-articular rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 1984;24:279-291.
 - 16 Ollier B, McGregor A, Thompson W, Jawaheer D, Rigby AS, Silman A: HLA DRB1*0401/0404 genotype on rheumatoid arthritis: Increased association in males, young age at onset and disease severity. *Arthritis & Rheumatism* 1993;26:86.
 - 17 Lang B, Melchers I, Peter HH: Das HLA-System und die rheumatoide Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 1990;49:197-207.
 - 18 Schultz DR, Arnold PI: Heat shock (stress) proteins and autoimmunity in rheumatic diseases. *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 1993;22:357-374.
 - 19 Seemayer CA, Distler O, Kuchen S, Müller-Ladner U, Michel BA, Neidhardt M, Gay RE, Gay S: Die Rheumatoide Arthritis: Neuentwicklung in der Pathogenese unter besonderer Berücksichtigung der synovialen Fibroblasten. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2001;60:309-318.
 - 20 Miehle W (Hrsg.): *Rheumatoide Arthritis, 2., überarbeitete Auflage*. Thieme Stuttgart (1999), Kapitel 6:10.
 - 21 Van Geestel AM, Stucki G: Evaluation of established rheumatoid arthritis. *Baillieres Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 1999;13:629-644.
 - 22 Machold KP, Stamm TA, Eberl GJ, Nell VK, Dunky A, Uffmann M, Smolen JS: Very recent onset arthritis – clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *Journal of Rheumatology* 2002;29:2278-2287.
 - 23 Miehle W (Hrsg.): *Rheumatoide Arthritis, 2., überarbeitete Auflage*. Thieme Stuttgart (1999), Kapitel 6:71.
 - 24 Prevoo MLL, Van ´t Hof MA, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1995;38:44-48.
 - 25 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al.: 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. *Arthritis & Rheumatism* 2010;62:2569-2581.
 - 26 Berglin E, Johansson T, Sundin U, Jidell E, Wadell G, Hallmans G, Rantapää-Dahlqvist S: Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65:453-458.
 - 27 Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T: Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2005;64:196-201.
 - 28 Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, Feigenbaum SL, Chandler RW: Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1976;4:299-326.

-
- 29 Voskuyl AE, Zwinderman AH, Westedt ML, Vandenroucke JP, Breedveld FC, Hazes JM: Factors associated with the development of vasculitis in rheumatoid arthritis: results of a case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996;55:190-192.
 - 30 Saraux A, Berthelot JM, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, Hoang S, Dueymes M, Allain J, Devauchelle V, Baron D, Le Goff P, Youinou P: Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2002;47:155-165.
 - 31 Mallya RK, Mace BE: The Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis using a multivariate analysis. *Rheumatology* 1981;20:14-17.
 - 32 Amos RS, Constable TJ, Crockson AP: Rheumatoid arthritis: relation of serum c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes. *British Medical Journal* 1977;1:195-197.
 - 33 Van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H: Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Netherlands Journal of Medicine* 2002;60:383-388.
 - 34 Chapuy-Regaud S, Sebbag M, Baeten D, Clavel C, Folquier C, De Keyser F, Serre G: Fibrin deimination in synovial tissue is not specific for rheumatoid arthritis but commonly occurs during synovitides. *Journal of Immunology* 2005;174:5057-5064.
 - 35 Takizawa Y, Suzuki A, Sawada T, Ohsaka M, Inoue T, Yamada R, Yamamoto K: Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006;65:1013-1020.
 - 36 Skriner K, Adolph K, Jungblut PR, Burmester GR: Association of citrullinated proteins with synovial exosomes. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54:3809-3814.
 - 37 Feist E, Egerer K, Burmester GR: Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2007;66:212-218.
 - 38 Vossenaar ER, Radstake TRD, Van Der Heijden A, Van Mansum MAM, Dieteren C, De Rooij DJ, Barrera P, Zendman AJW, Van Venrooij WJ: Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004;63:373-381.
 - 39 Van Steendam K, Tilleman K, Deforce D: The relevance of citrullinated vimentin in the production of antibodies against citrullinated proteins and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011;50:830-837.
 - 40 Poulsom H, Charles PJ: Antibodies to Citrullinated Vimentin are a Specific and Sensitive Marker for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2008;34:4-10.
 - 41 Bang H, Egerer K, Gaudiard A, Lütke K, Rudolph PE, Fredenhagen G, Berg W, Feist E, Burmester GR: Mutation and Citrullination Modifies Vimentin to a Novel Autoantigen for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2007;56:2503-2511.
 - 42 Carrier N, Cossette P, Daniel C, De Brum-Fernandes A, Liang P, Ménard HA, Boire G: The DERA HLA-DR alleles in patients with early polyarthritis: protection against severe

-
- disease and lack of association with rheumatoid arthritis autoantibodies. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60:698-707.
- 43 Boire G: Outcomes in recent-onset inflammatory polyarthritis differ according to initial titres, persistence over time and specificity of the autoantibodies. *Arthritis Care & Research* 2010;62:1624-1632.
- 44 Hedbom E, Antonsson P, Hjerpe A, Aeschlimann D, Paulsson M, Rosa-Pimentel E, Sommarin Y, Wendel M, Oldberg A, Heinegård D: Cartilage matrix protein. An acidic oligomeric protein (COMP) detected only in cartilage. *Journal of Biological Chemistry* 1992;276:6132-6136.
- 45 DiCesare P, Hauser N, Lehmann D, Pasumarti S, Paulsson M: Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is an abundant component of tendon. *Letters of the Federation of European Biochemical Societies* 1994;354:237-240.
- 46 DiCesare P, Carlson CS, Stollermann ES, Chen FS, Leslie M, Perris R: Expression of cartilage oligomeric matrix protein by human synovium. *Letters of the Federation of European Biochemical Societies* 1997;412:249-252.
- 47 Bevilacqua MP, Nelson RM: Selectins. *Journal of Clinical Investigation* 1993;91:379-387.
- 48 Kansas GS: Selectins and Their Ligands: Current Concepts and Controversies. *Blood Journal* 1996;88:3259-3287.
- 49 McEver RP: Selectins. *Current Opinion in Immunology* 1994;6:75-84.
- 50 Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P: The selectins: vascular adhesion molecules. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1995;9:866-873.
- 51 Kunkel EJ, Ley K: Distinct Phenotype of E-Selectin-Deficient Mice. *Circulation Research* 1996;79:1196-1204.
- 52 Newman W, Beall LD, Carson CW, Hunder GG, Graben N, Randhawa ZI, Gopal TV, Wiener-Kronish J, Matthay MA: Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *Journal of Immunology* 1993;150:644-654.
- 53 Egerer K, Hertzner J, Feist E, Albrecht A, Rudolph PE, Dörner T, Burmester GR: sE-Selectin for Stratifying Outcome in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2003;49:546-548.
- 54 Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW: How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:357-365.
- 55 Van Boekel MA, Vossenaar ER, Van Den Hoogen FH, Van Venrooij WJ: Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Research & Therapy* 2002;4:87-93.
- 56 Steiner G, Smolen JS: Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance. *Arthritis Research & Therapy* 2002;4:1-5.

-
- 57 Marcelletti JF, Nakamura RM: Assessment of serological markers associated with rheumatoid arthritis: diagnostic autoantibodies and conventional disease activity markers. *Clinical and Applied Immunology and Reviews* 2003;4:109-123.
- 58 Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fischer J, Lawton A, Shadforth MS: Rheumatoid arthritis: Treatment which controls the c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Rheumatology* 1986;25:44-49.
- 59 Plant MJ, Williams AL, O'Sullivan MM, Lewis PA, Coles EC, Jessop JD: Relationship between time-integrated C-reactive protein levels and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43:1473-1477.
- 60 Teubner A, Tillmann HL, Schuppan D, Gericke G, Manns MP, Stölzl U: Prevalence of circulating autoantibodies in healthy individuals. *Medizinische Klinik* 2002;97:645-649.
- 61 Mutasim DF, Adams BB: The diagnostic value of antinuclear antibody testing. *International Journal of Dermatology* 2000;12:887-891.
- 62 Dinser R, Braun A, Jendro MC, Engel A: Increased titres of anti-nuclear antibodies do not predict the development of associated disease in the absence of initial suggestive signs and symptoms. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2007;36:448-451.
- 63 Zuber, M: Antinucleäre Antikörper in der Rheumatologie. *Zeitschrift für Rheumatologie* 1994;53:327-334.
- 64 Wijeyesinghe U, Russell AS: Outcome of high titer antinuclear antibody positivity in individuals without connective tissue disease: a 10-year follow-up. *Clinical Rheumatology* 2008;27:1399-1402.
- 65 Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J: Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66:59-64.
- 66 Miehle W (Hrsg.): *Rheumatoide Arthritis*, 2. überarbeitete Auflage. Thieme Stuttgart (1999), Kapitel 6:71-72.
- 67 Robbins DL, Feigal DW, Leek JC: Relationship of serum IgG rheumatoid factor to IgM rheumatoid factor and disease activity in rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 1986;13:259-262.
- 68 Silveira IG, Burlingame RW, Von Mühlen CA, Bender AL, Staub HL: Anti-CCP antibodies have more diagnostic impact than rheumatoid factor (RF) in a population tested for RF. *Clinical Rheumatology* 2007;26:1883-1889.
- 69 Steuer A, Watkins J, Smith F, Day L, Demetriadi F, Chapel H: RF latex and anti-CCP antibodies: a combined strategy for diagnosing RA in primary care? *Rheumatology* 2008;47:375-376.
- 70 Vanichapuntu M, Phuekfon P, Suwannalai P, Verasertniyom O, Nantiruj K, Janwityanujit S: Are anti-citrulline autoantibodies better serum markers for rheumatoid arthritis than rheumatoid factor in Thai population? *Rheumatology International* 2009;30:755-759.

-
- 71 Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R: Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1050:295-303.
 - 72 Mongan ES, Cass RM, Jacox RF, Vaughan JH: A study of the relation of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to each other and to necrotizing vasculitis. *American Journal of Medicine* 1969;47:23-35.
 - 73 Arnason JA, Jonsson T, Brekkan A, Jonsson KS, Valdimarsson H: Relation between bone erosions and rheumatoid factor isotypes. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1987;38:1-6.
 - 74 Agrawal S, Misra R, Aggarwal A: Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. *Clinical Rheumatology* 2007;26:201-204.
 - 75 Ursum J, Bos WH, Van De Stadt RJ, Dijkmans BA, Van Schaardenburg D: Different properties of ACPA and IgM-RF derived from a large dataset: further evidence of two distinct autoantibody systems. *Arthritis Research & Therapy* 2009;11:75.
 - 76 Hanly JG, Hassan J, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B: Effects of gold therapy on the synthesis and quantity of serum and synovial fluid IgM, IgG, and IgA rheumatoid factors in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatism* 1986;29:480-487.
 - 77 Rudge SR, Pound JD, Bossingham DH, Powell RI: Class-specific rheumatoid factors in rheumatoid arthritis: Response to chrysotherapy and relationship to disease activity. *Journal of Rheumatology* 1985;432-436.
 - 78 Van Venrooij WJ, Pruijn GJ: Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapie* 2000;2:249-251.
 - 79 Schellekens GA, De Jong BA, Van Den Hoogen FH, Van De Putte LB, Van Venrooij WJ: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *Journal of Clinical Investigation* 1998;101:273-281.
 - 80 Schellekens GA, Visser H, De Jong BA, Van Den Hoogen FH, Hazes JMW, Breedveld FC, Van Venrooij WJ: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis & Rheumatism* 2000;43:155-163.
 - 81 Van Venrooij WJ, Zendman AJ, Pruijn GJ: Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews* 2006;6:37-41.
 - 82 Coenen D, Verschueren P, Westhovens R, Bossuyt X: Technical and diagnostic performance of 6 assays for the measurement of citrullinated protein/peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clinical Chemistry* 2007;53:498-504.
 - 83 Bizzara N, Tonutti E, Tozzoli R, Villalta D: Analytical and diagnostic characteristics of 11 2nd- and 3rd-generation immunoenzymatic methods for the detection of antibodies to citrullinated proteins. *Clinical Chemistry* 2007;53:1527-1533.
 - 84 Egerer K, Feist E, Burmester GR: The serological diagnosis of rheumatoid arthritis. *Deutsches Ärzteblatt* 2009;106:159-163.

-
- 85 Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaert T, Hoffman IE, De Rycke L, Veys EM, De Keyser F: Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: specificity and relation with rheumatoid factor. *Autoimmunity Reviews* 2005;4:468-474.
- 86 Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA: Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology* 2002;41:809-814.
- 87 Rojas-Serrano J, Burgos-Vargas R, Lino Pérez L, García García C, Moctezuma F, Vázquez-Mellado J: Very recent onset arthritis: the value of initial rheumatologist evaluation and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2009;28:1135-1139.
- 88 Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K: A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis & Rheumatism* 2009;61:772-778.
- 89 Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S: Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:797-808.
- 90 Fabien N, Goetz J, Sordet C, Humbel RL, Sibilia J: New autoanti-bodies in rheumatoid arthritis: anti-citrullinated protein or peptide autoanti-bodies and the others. *Presse médicale* 2008;37:1756-1766.
- 91 Correa PA, Tobón GJ, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, Camargo JF, Maldonado-Cocco JA, Anaya JM: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: relation with clinical features, cytokines and HLA-DRB1. *Biomédica* 2004;24:140-152.
- 92 Pratt AG, Isaacs JD, Matthey DL: Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2009;23:37-48.
- 93 Van Gaalen FA, Van Aken J, Huizinga TW, Schreuder GM, Breedveld FC, Zanelli E, Van Venrooij WJ, Verweij CL, Toes RE, De Vries RR: Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50:2113-2121.
- 94 Kurki P, Helve T, Virtanen I: Antibodies to cytoplasmatic intermediate filaments in rheumatic diseases. *Journal of Rheumatology* 1983;10:558-562.
- 95 Senecal JL, Rothfield NF, Oliver JM: Immunglobulin M autoantibody to vimentin intermediate filaments. *Journal of Clinical Investigation* 1982;69:716-721.
- 96 Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, Van der Heijden A, Lora M, Tatsuo S, Van Venrooij WJ, Ménard HM: Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Research & Therapy* 2004;6:142-150.
- 97 Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M: Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2006;8:119.

-
- 98 Keskin G, Inal A, Keskin D, Pekel A, Baysal O, Dizer U, Sengul A: Diagnostic Utility of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide and Anti-Modified Citrullinated Vimentin in Rheumatoid Arthritis. *Protein and Peptide Letters* 2008;15:314-317.
- 99 Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EWN, Stoeken-Rijsbergen G, Van Der Voort EI, Toes REM, Huizinga TWJ, Van Der Helm-Van Mil AHM: Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:730-732.
- 100 Ursum J, Nielen MMJ, Van Schaardenburg, Van Der Horst AR, Van De Stadt RJ, Dijkmans BAC, Hamann D: Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Research & Therapy* 2008;10:12.
- 101 Liu X, Jia R, Zhao J, Li Z: The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* 2009;36:1136-1142.
- 102 Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC, Sjöberg O, Van Vollenhoven R, Klareskog L, Rönnelid J: Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008;58:36-45.
- 103 Syversen SW, Goll GL, Van Der Heijde D, Landewé R, Lie BA, Ødegard S, Uhlig T, Garder PI, Kvien TK: Prediction of radiographic progression in rheumatoid arthritis and the role of antibodies against mutated citrullinated vimentin: results from a 10-year prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:345-351.
- 104 Innala L, Kokkonen H, Eriksson C, Jidell E, Berglin E, Rantapää-Dahlqvist S: Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Journal of Rheumatology* 2008;35:1002-1008.
- 105 Månsson B, Carey D, Alini M, Ionescu M, Rosenberg LC, Poole AR, Heinegård D, Saxne T: Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum markers of cartilage metabolism. *Journal of Clinical Investigation* 1995;95:1071-1077.
- 106 Månsson B, Geborek P, Saxne T: Cartilage and bone macromolecules in knee joint synovial fluid in rheumatoid arthritis: relation to development of knee or hip joint destruction. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997;56:91-96.
- 107 Forslind K, Eberhardt K, Jonsson A, Saxne T: Increased serum concentrations of cartilage oligomeric matrix proteins. A prognostic marker in early rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1992;31:593-598.
- 108 Marti C, Neidhart M, Gerber T, Hauser N, Michel BA, Häuselmann HJ: Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): Die Rolle eines nichtkollagenen Knorpel-Matrix-Proteins als Marker der Krankheitsaktivität und Gelenkzerstörung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Arthrose. *Zeitschrift für Rheumatologie* 1999;58:79-87.
- 109 Neidhart M, Hauser N, Paulsson M, DiCesare PE, Michel BA, Häuselmann HJ: Small fragments of cartilage oligomeric matrix protein in synovial fluid and serum as markers for cartilage degradation. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:1151-1160.

-
- 110 Petersson IF, Boegard T, Svensson B, Heinegård D, Saxne T: Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of knee joint. *British Journal of Rheumatology* 1998;37:46-50.
- 111 Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Dragomir AD, Luta G, Kraus VB: Serum cartilage oligomeric matrix proteins reflects osteoarthritis presence and severity. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42:2356-2364.
- 112 Forsblad d'Elia H, Christgau S, Mattsson LA, Saxne T, Ohlsson C, Nordborg E, Carlsten H: Hormone replacement therapy, calcium and vitamin D3 versus calcium and vitamin D3 alone decreases markers of cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapie* 2004;6:457-468.
- 113 Petersson IF, Boegard T, Dahlstrom J, Svensson B, Heinegård D, Saxne T: Bone scan and serum markers of bone cartilage in patients with knee pain and osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998;6:33-39.
- 114 Klimiuk P, Fiedorczyk M, Sierakowski S, Chwiecko J: Soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) in patients with early rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 2007;36:345-350.
- 115 Klimiuk P, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik JP, Cylwik B, Skowronski J, Chwiecko J: Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:804-809.
- 116 Koch AE, Turkiewicz W, Harlow LA, Pope RM: Soluble E-Selectin in Arthritis. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1993;69:29-35.
- 117 Janssen BA, Lugmani RA, Gordon C, Hemingway IH, Bacon PA, Gearing AJH, Emery P: Correlation of blood levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 with disease activity in systemic lupus erythematosos and vasculitis. *British Journal of Rheumatology* 1994;33:1112-1116.
- 118 Blann AD, Herrick A, Jayson MIV: Altered levels of soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis, vasculitis and systemic sclerosis. *British Journal of Rheumatology* 1995;34:814-819.
- 119 Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk P, Sierakowski S: Soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sE-Selectin), vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: relationship to organ systemic involvement. *Clinical Rheumatology* 2005;24:111-116.
- 120 Kuuliala A, Eberhardt K, Takala A, Kautiainen H, Repo H, Leirisalo-Repo M: Circulating soluble E-selectin in early rheumatoid arthritis: a prospective five year study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2002;61:242-246.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Prodromalsymptome der rheumatoiden Arthritis
Tabelle 2	Diagnostische Kriterien der sehr frühen rheumatoiden Arthritis (0-6 Monate Dauer)
Tabelle 3	Überarbeitete ACR- und EULAR-Kriterien zur Diagnostik einer RA
Tabelle 4	Test RF-IgM
Tabelle 5	Test a-CCP-Ak
Tabelle 6	Test a-MCV-Ak
Tabelle 7	Test COMP
Tabelle 8	Test sE-Selektin
Tabelle 9	Vorkommen der Parameter in den drei Gruppen
Tabelle 10	Parameter in Gruppe 1
Tabelle 11	Signifikante Korrelationen der Parameter in Gruppe 1
Tabelle 12	Parameter in Gruppe 2
Tabelle 13	Parameter in Gruppe 3
Tabelle 14	Gruppenvergleich bezüglich der Parameter mit Mittelwert, Standardabweichung und p-Wert

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Altersverteilung der Patienten mit früher rheumatoider Arthritis
- Abbildung 2 Altersverteilung der Kontrollgruppe Non-RD
- Abbildung 3 Altersverteilung der Patienten mit anderen Gelenkerkrankungen
- Abbildung 4 Aufteilung der Gruppe 3 nach den vorkommenden Erkrankungen
- Abbildung 5 Sensitivität und Spezifität der ACPA in Prozent
- Abbildung 6 Sensitivität und Spezifität der klassischen Parameter in Prozent
- Abbildung 7 Sensitivität und Spezifität der weiteren Parameter in Prozent
- Abbildung 8 Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Parameter in Prozent
- Abbildung 9 ANA-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p-Wert
- Abbildung 10 RF-IgM-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p-Wert
- Abbildung 11 a-CCP-Ak-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p-Wert
- Abbildung 12 a-MCV-Ak-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p-Wert
- Abbildung 13 COMP-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p-Wert
- Abbildung 14 sE-Selektin-Mittelwerte im Gruppenvergleich mit Standardabweichung, Referenzbereich und p-Wert

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. sc. med. Dr. rer. nat. K. Egerer für die Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Dissertation.

Bei Herrn Prof. Dr. med. G.-R. Burmester, Direktor der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, möchte ich mich herzlich bedanken für die Möglichkeit an seiner Klinik, die notwendigen Untersuchungen durchgeführt haben zu können.

Für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung danke ich Frau Dr. med. Jaqueline Detert in ihrer Funktion als Leiterin der Früharthritissprechstunde sowie für ihre frühen wissenschaftlichen Anregungen. Besonderer Dank gilt auch ihren Kollegen Herrn Dr. med. Hans Bastian und Herrn Dr. med. Udo Schneider.

Weiterer Dank gilt den MTA des rheumatologisch-immunologischen Labors der Charité bei der Unterstützung der Bestimmung der Antikörper und ANA-Bestimmung.

Für die statistische Auswertung bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dr. P. E. Rudolf (Bereich Genetik und Biometrie des Forschungsinstituts für die Biologie landwirtschaftlicher Nutztiere, Dummerstorf).

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung auf meinem medizinischen Weg, herzlicher Dank geht an Wilko Trebbin für die konstruktiven und motivierenden Diskussionen.

Selbständigkeitserklärung

„Ich, Anna Koehler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Biomarker zur Diagnostik der frühen rheumatoiden Arthritis“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

19.09.2011

Anna Koehler

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikation

Teile dieser Arbeit wurden als Poster-Präsentation veröffentlicht:

Bastian H, Koehler A, Schneider U, Detert J, Bang H, Fredenhagen G, Buttgereit F, Rudolph PE, Feist E, Burmester GR, Egerer K: Marker Profile in Early Rheumatoid Arthritis Reveals Correlation of sE-Selectin with Disease Activity, High Sensitivity of Rheumatoid Factor and High Specificity of ACPA. 36. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, RA2.15. Berlin 2008