

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main
Zentrum der Inneren Medizin, Medizinische Klinik III
(Direktor: Prof. Dr. med. D. Hoelzer)
Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie, Infektiologie u. Rheumatologie

Evaluierung der Serumkonzentration von
Lipopolysaccharid-binding Protein (LBP)
mittels Immunoassay in einem Normalkollektiv und in
Patientenkollektiven mit rheumatoider Arthritis
und systemischem Lupus erythematodes

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereiches Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Matthias Thun
aus Elmshorn
Frankfurt am Main, 2004

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	
1.1. Übersicht	6
1.2. Fragestellung und Ziele der Arbeit	7
2. Hintergrund	
2.1. Akute-Phase-Reaktion	
2.1.1. Übersicht	8
2.1.2. C-reaktives Protein (CRP)	13
2.1.3. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)	15
2.1. Lipopolysaccharid-binding Protein, ein Akute-Phase-Protein	
2.2.1. Struktur und Funktion	18
2.2.2. Klinische Bedeutung	21
2.3. Rheumatoide Arthritis (RA)	
2.3.1. Epidemiologie, Pathogenese und Klinik	23
2.3.2. Diagnostik, Aktivitätsbestimmung und Prognose	26
2.3.3. Akute-Phase-Proteine bei der RA	28
2.3.4. Radiologische Veränderungen bei der RA	29
2.4. Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	
2.4.1. Epidemiologie, Pathogenese und Klinik	35
2.4.2. Diagnostik, Aktivitätsparameter und Prognose	37
2.4.3. Akute-Phase-Proteine bei SLE	39
2.4.4. Nierenbeteiligung bei SLE	40

3. Normalkollektiv und Patientenkollektiv, Methoden und Statistik

3.1. Normalkollektiv und Patientenkollektiv

3.1.1.	Herkunft der Kollektive	41
3.1.2.	Sammlung und Lagerung der Seren	41
3.1.3.	Normalkollektiv	42
3.1.4.	Patientenkollektiv mit rheumatoider Arthritis	43
3.1.5.	Patientenkollektiv mit systemischem Lupus erythematodes	43

3.2. Methoden

3.2.1.	Testsystem zur LBP-Bestimmung	44
3.2.2.	Hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen	47
3.2.3.	Radiologisches Scoring bei der RA	48

3.3. Statistik	49
-----------------------	-----------

4. Ergebnisse

4.1. LBP im Normalkollektiv	50
------------------------------------	-----------

4.2. Vergleich von Normal-, RA- und SLE-Kollektiv	53
--	-----------

4.3. LBP bei Patienten mit rheumatoider Arthritis	54
--	-----------

4.3.1.	LBP im Vergleich mit CRP	55
--------	--------------------------	----

4.3.2.	LBP im Vergleich mit BSG	55
--------	--------------------------	----

4.3.3.	LBP im Vergleich mit den radiologischen Scores	57
--------	--	----

4.4. LBP bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes	59
--	-----------

4.4.1.	LBP im Vergleich mit CRP	59
--------	--------------------------	----

4.4.2.	LBP im Vergleich mit BSG	60
--------	--------------------------	----

4.4.3.	LBP im Vergleich mit C3 und dsDNS-Antikörper	61
--------	--	----

4.4.4.	LBP im Vergleich mit Leuko- und Thrombozyten	63
--------	--	----

4.4.5.	LBP im Vergleich mit der Nierenbeteiligung	64
--------	--	----

	Seite
5. Diskussion	65
5.1. LBP in Normkollektiv	66
5.2. LBP bei Patienten mit rheumatoider Arthritis	67
5.3. LBP bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses	70
5.4. Vergleiche der beiden Patientenkollektive	74
6. Zusammenfassung	76
7. Literaturverzeichnis	79
8. Anhang	
8.1. Lebenslauf	98
8.2. Danksagung	100
8.3. Ehrenwörtliche Erklärung	101

Abkürzungen

ACR	- American College of Rheumatology
bp	- Basenpaare
BSG	- Blutsenkungsgeschwindigkeit
C3	- Complementfaktor 3
m/sCD14	- membrane / soluble CD14
CRP	- C-reaktives Protein
DMARD	- disease modifying antirheumatic drug = Basistherapie
dsDNS-Ak	- doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper
HDL	- high density lipoprotein
IL-1	- Interleukin-1
IL-6	- Interleukin-6
kb	- Kilobasen
kDA	- Kilodalton
KHK	- Koronare Herzkrankheit
LBP	- Lipopolysaccharid-binding Protein
LPS	- Lipopolysaccharid
RA	- rheumatoide Arthritis
SLE	- systemischer Lupus erythematodes
TGF- β	- transforming growth factor- β
TLR	- Toll-like receptor
TNF-a	- Tumornekrosefaktor-a

1. Einleitung

1.1. Übersicht

Im 17. Jahrhundert war bereits bekannt, dass entzündliche Erkrankungen mit einer Veränderung des Blutes einhergehen und dieses sich beim Stehenlassen in zwei Schichten auftrennt. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) wurde aber erst Anfang des 20. Jahrhunderts zur einfachen labortechnischen Bestimmung bei entzündlichen Erkrankungen herangezogen [102].

Im Jahre 1930 wurde von Tillet und Francis das C-reaktive Protein (CRP) beschrieben [124]. In den folgenden Jahren fanden Untersuchungen zur Bedeutung des CRP bei wichtigen Erkrankungen statt. BSG und CRP wurden bei entzündlichen Zuständen des menschlichen Körpers aufgrund dieser zahlreichen Untersuchungen zu Routineparametern, um die Schwere einer Entzündungsreaktion und deren Verlauf beurteilen zu können. Die beiden Parameter wurden systematisch auch bei rheumatischen Systemerkrankungen untersucht.

Die Forschung im Bereich der Entzündungsreaktion führte zur Entdeckung immer weiterer Proteine, die reaktiv in der Serumkonzentration verändert oder zum Teil ursächlich an der Reaktion beteiligt sind.

1982 wurde von P.S. Tobias erstmals ein Protein in Mäusen entdeckt [126], das für den Transport von Lipopolysacchariden (LPS), Bestandteile von Bakterien an CD14-positiven Abwehrzellen, verantwortlich ist. Das entdeckte Lipopolysaccharid-binding Protein (LBP) wurde als aktives, im Entzündungsmechanismus beteiligtes Protein beschrieben. Weitere Untersuchungen führten zur genaueren Funktionsaufklärung des Proteins. LBP wurde in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten und bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen untersucht. Bezüglich rheumatischer Systemerkrankungen existieren lediglich Daten aus Untersuchungen mit Gelenkflüssigkeit von Patienten mit rheumatoider Arthritis und reaktiver Arthritis [51]. Bisher wurden keine Untersuchungen zu LBP beim systemischen Lupus erythematoses publiziert.

1.2. Fragestellung und Ziele der Arbeit

Lipopolysaccharid-binding Protein ist ein Akute-Phase-Protein, dessen Serumkonzentrationen in der häufigsten rheumatischen Systemerkrankung, der rheumatoiden Arthritis, sowie dem systemischen Lupus erythematodes, als der Modellerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen, bislang nicht ausreichend untersucht wurden. Beide Erkrankungen zeichnen sich durch einen schubartigen Verlauf mit chronischen und akuten Erhöhungen von Akute-Phase-Proteinen aus.

Als Ziel dieser Arbeit sollen Aussagen zu folgenden Punkten getroffen werden:

1. Ermittlung der Referenzwerte für die Serumkonzentrationen von Lipopolysaccharid-binding Protein mit einem Immunoassay in einem Normalkollektiv in unterschiedlichen Altersgruppen
2. Ermittlung der LBP-Konzentration im Serum von Patientenkollektiven mit rheumatoider Arthritis (RA) und systemischen Lupus erythematodes (SLE)
3. Evaluierung einer möglichen Korrelation zwischen der Serumkonzentration von LBP und der anderer Akute-Phase-Proteine bzw. laborchemischer Aktivitätsparameter bei der RA und beim SLE
4. Ist eine Korrelation zwischen den radiologischen Veränderungen bei der RA mittels Larsen- und Ratingen-Score und LBP-Serumkonzentrationen nachweisbar?
5. Besteht eine Verbindung zwischen der Nierenbeteiligung beim SLE und den ermittelten LBP-Werten?
6. Sind Unterschiede der möglichen Korrelationen bei den beiden Erkrankungen ersichtlich?

Bevor die verwendeten Methoden dieser Arbeit dargelegt werden, soll im folgenden zunächst ein Überblick und der Hintergrund der genannten Fragestellungen im 2. Kapitel veranschaulicht werden.

2. Hintergrund

2.1. Akute-Phase-Reaktion

2.1.1. Übersicht

Als Akute-Phase-Reaktion werden alle systemischen Veränderungen des menschlichen Körpers bezeichnet, welche bei akuten oder chronischen Entzündungszuständen eintreten. Dabei ist die Ursache der Akute-Phase-Reaktion sehr unterschiedlich und umfasst Infektionen, Traumata, Operationen, Tumorerkrankungen, Gewebeerletzungen und auto-/immunologische Zustände. Je nach Ursache können verschiedene Teile der Akute-Phase-Reaktion im Vordergrund stehen.

Die Akute-Phase-Reaktion kann neben Veränderungen in Konzentrationen von Plasmaproteinen (Akute-Phase-Proteine) eine große Anzahl an neuroendokrinen, hämatologischen und metabolischen Veränderungen beinhalten. Eine Übersicht ist im folgenden aufgeführt.

Systemische Veränderungen bei der Akute-Phase-Reaktion ?35?

a) Neuroendokrine Veränderungen

- (1) Fieber, Somnolenz, Anorexie
- (2) Erhöhte Sekretion von Corticotropin-releasing Hormon, Corticotropin, Cortisol
- (3) Erhöhte adrenale Sekretion von Katecholaminen
- (4) Abnehmende Produktion von Insulin-like-growth Faktor I

b) Hämatologische Veränderungen

- (1) Anemia of chronic disorders (chronische Entzündungsanämie)
- (2) Leukozytose
- (3) Thrombozytose

c) Metabolische Veränderungen

- (1) Muskelschwund und negative Stickstoffbilanz
- (2) Kachexie
- (3) Abnehmende Gluconeogenese
- (4) Steigende Lipolyse in Fettgewebe
- (5) Osteoporose

Akute-Phase-Proteine werden definiert durch die im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion auftretenden Serumkonzentrationsänderungen von mindestens 25 Prozent vom Normbereich. Konzentrationsanstiege definieren positive Akute-Phase-Proteine. Proteine, bei denen ein Konzentrationsabfall festgestellt wird, gehören den negativen Akute-Phase-Proteine an.

Die Konzentrationsänderung variiert in großem Maße, von nur 50 Prozent bei Ceruloplasmin bis zu 1000-fachem Anstieg wie im Fall des C-reaktiven Proteins (CRP).

Akute-Phase-Proteine [35]:

Plasmaproteine mit ansteigender Konzentration

- 1) Komplementsystem
 - (a) C3, C4, C9
 - (b) Faktor B, C1-Inhibitor, C4b-binding Protein
- 2) Gerinnungssystem
 - (a) Fibrinogen, Plasminogen
 - (b) Tissue plasminogen Aktivator
 - (c) Urokinase, Protein C
- 3) Antiproteasen
 - (a) α_1 -Protease Inhibitor
 - (b) α_1 -Antichymotrypsin

- 4) Transportproteine
 - (a) Ceruloplasmin
 - (b) Haptoglobin
- 5) Teilnehmer an der Entzündungsantwort
 - (a) Lipopolysaccharid-binding Protein (LBP)
 - (b) Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist
 - (c) Granulozyten colony-stimulating factor
- 6) Andere
 - (a) C-reaktives Protein (CRP)
 - (b) Serum Amyloid A
 - (c) Fibronectin
 - (d) Ferritin
 - (e) Angiotensinogen

Plasmaproteine mit abnehmender Konzentration

Albumin, Transferrin, Faktor XII

Alpha-Fetoprotein, Thyroxine-binding Protein

Insulin-like growth factor I

Die Regulation der Akute-Phase-Reaktion erfolgt über verschiedene Zytokine, die von unterschiedlichen Zelltypen sezerniert werden und mehrere Ziele und Funktionen erfüllen. Man spricht aufgrund der Komplexität auch von einem Zytokin-Netzwerk [66]. Die wichtigsten Zytokine sind Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 β (IL-1), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interferon- γ und transforming growth factor- β (TGF- β). Die entscheidendsten Zelltypen sind initial Makrophagen und Monozyten am Ort der Entzündung. Interleukin-6 ist der wichtigste Stimulator für die Produktion der Akute-Phase-Proteine [37]. Für die Produktion von IL-1 bei der rheumatoiden Arthritis ist beispielsweise TNF- α das wichtigste Zytokin [27].

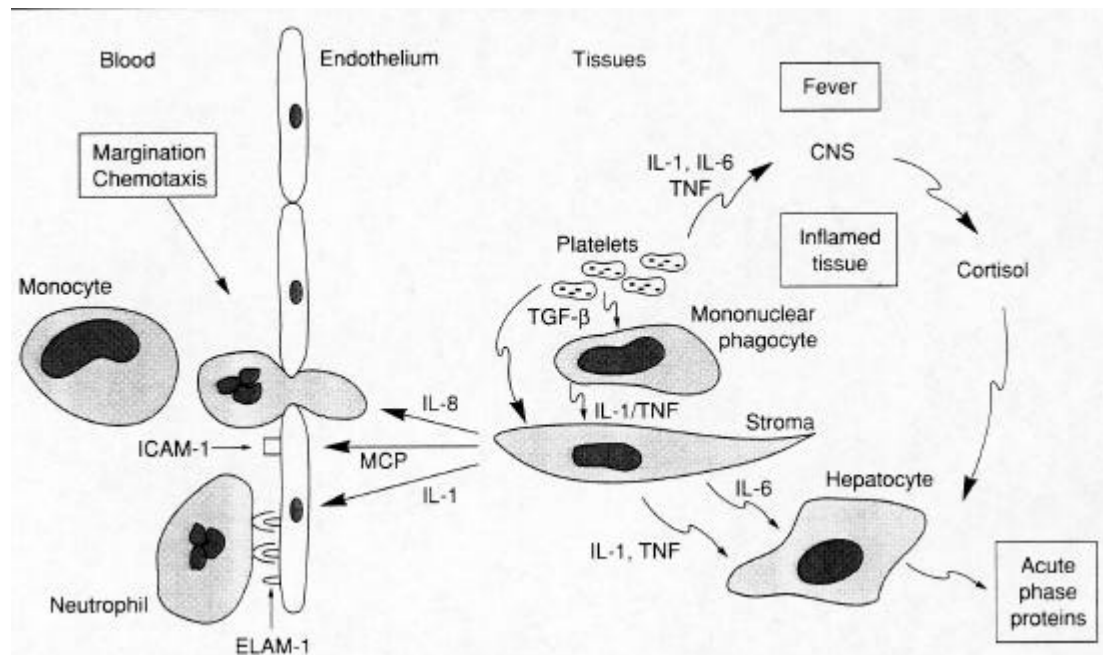
Hierbei ist aber zu bedenken, dass bei verschiedenen entzündlichen Konditionen verschiedene Zytokinprofile mit einer entsprechend anderen Akute-Phase-Reaktion vorhanden sind. Unterschiedliche Kombinationen der Zytokine können sowohl additive, inhibierende oder synergistische Effekte hervorrufen. Über Rezeptoren und nachgeschaltete Mechanismen wird die Expression der Gene für Akute-Phase-Proteine hauptsächlich auf Transkriptionsebene reguliert, auch post-transkriptionelle Mechanismen sind bekannt [54,104].

Hepatocyten sind die wichtigste Zielzellen vieler Zytokine und für die Produktion der Akute-Phase-Proteine verantwortlich [5].

Zytokine sind neben der Regulation der Akute-Phase-Proteine auch für die oben beschriebenen systemischen Veränderungen mitverantwortlich.

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über das bei der Akute-Phase-Reaktion beschriebene Netzwerk der unterschiedlichen Zelltypen und involvierten Zytokine.

Abbildung 1: Zell- und Zytokininteraktion bei der Akute-Phase-Reaktion [5]



Das Eintreten der Akute-Phase-Reaktion mit Produktion der Akute-Phase-Proteine soll der Ursache der Entzündung entgegenwirken und diese beseitigen. In Kapitel 2.1.2. wird am Beispiel von CRP näher auf die

unterschiedlichen Funktionen im Rahmen des Entzündungsprozesses eingegangen.

Jedoch ist die Akute-Phase-Reaktion nicht ausschließlich von Vorteil. Eine extreme, überschießende Reaktion mit massiv erhöhten Serumkonzentrationen von Zytokinen, zum Beispiel im septischen Schock kann tödlich verlaufen [8]. Außerdem kann das Persistieren der Akute-Phase-Reaktion über metabolische Effekte in Kachexie und erhöhtem Risiko der Atherosklerose resultieren. Bei langem Verlauf einer chronisch entzündlichen Erkrankung ist auch eine sekundäre Amyloidose durch erhöhte Serum Amyloid A-Konzentrationen möglich.

Die Veränderungen, die bei der Akute-Phase-Reaktion auftreten, werden trotz des Mangels an Spezifität herangezogen, um das Vorliegen sowie das Ausmaß des entzündlichen Prozesses beurteilen zu können. Zur Zeit sind die am meisten verwendeten Parameter zur Beurteilung der Akute-Phase-Reaktion die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie das CRP. Beide Parameter werden genutzt, um nicht-entzündliche von entzündlichen Erkrankungen zu differenzieren und um im Krankheitsverlauf von letzteren ein Ansprechen auf therapeutische Interventionen beurteilen zu können.

Wie später noch erläutert wird, haben Messungen von CRP bei der rheumatoiden Arthritis auch eine prognostische Aussagekraft [131]. Beim systemischen Lupus erythematoses hat das CRP eine andere Bedeutung und Interpretation [121]. Erhöhte CRP-Werte können prinzipiell auf einen Schub der Erkrankung mit bestimmten Organveränderungen [90] oder eine Infektion hinweisen. Die Akute-Phase-Reaktion muss also bei autoimmunologischen Erkrankungen, bei denen sowohl die Krankheitsaktivität als auch Komplikationen zu CRP- und BSG-Veränderungen führen, differenzierter gesehen werden und bedürfen stets der weiteren Abklärung.

Das Messen von Serumzytokinen wird aufgrund hoher Kosten, eingeschränkter Verfügbarkeit und fehlender Standardisierung aktuell nicht zur Beurteilung der Akute-Phase-Reaktion im klinischen Alltag herangezogen [35].

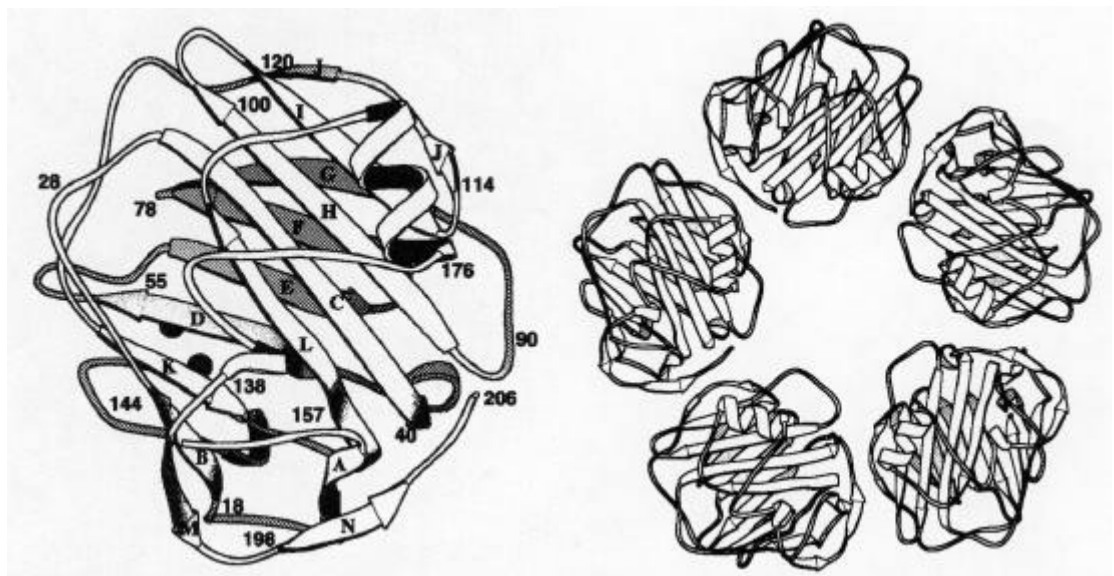
2.1.2. C-reaktive Protein (CRP)

Das Akute-Phase-Protein C-reaktives Protein wurde zuerst 1930 an der Rockefeller Universität entdeckt und von Tillett und Francis beschrieben [124]. Es gehört zu einer alten, phylogenetisch hoch konservierten Pentraxin-Proteinfamilie. CRP zeigt eine Ca^{2+} -abhängige spezifische Bindung von Phosphocholinen, die Bestandteile etlicher bakterieller und funguider Polysaccharide und der meisten Zellwände sind [135].

Der Name CRP entstand aus der nachgewiesenen Reaktion des Proteins mit Phosphocholinresten von C-Polysacchariden aus Zellwänden von *Streptococcus pneumoniae*.

Die Struktur von CRP besteht aus einer symmetrischen Anordnung von 5 nichtkovalent angeordneten Promotern um eine zentrale Pore. Die dreidimensionale Anordnung wurde mittels Röntgenkristallographie bei 3Å festgestellt [112].

Abbildung 2: Dreidimensionale Struktur des CRP [136]



Funktionen von CRP:

1. Ca^{2+} -abhängige Bindung von Phosphocholin [135]
2. Bindung von CRP an apoptotische Zellen [40]
3. Erkennung von gebundenem CRP durch C1q und Aktivierung des klassischen Complementweges [55]
4. Rekrutierung von phagozytischen Zellen über $\text{Fc}\gamma\text{RI}$ und $\text{Fc}\gamma\text{RIIa}$ Rezeptorinteraktion [80]
5. Komplementvermittelte Phagozytose der mit CRP opsonierten Zellen und Partikeln [88].

Das CRP-Gen liegt auf Chromosom 1, zwischen 1q21 und 1q23 und enthält 2263 Nukleotide und ein einziges Intron [143]. Das wichtigste Zytokin der CRP-Geninduktion ist IL-6, IL-1 wirkt synergistisch. Die Expression von CRP ist hauptsächlich auf transkriptionaler Ebene reguliert. Die Synthese von CRP während der Akuten-Phase-Reaktion findet vorwiegend in der Leber statt, aber auch eine extrahepatische Expression konnte nachgewiesen werden [22]. Ferner konnten Macintyre et al. [78] zeigen, dass die Sekretionsrate aus dem endoplasmatischen Retikulum bei der Akute-Phase-Antwort mit einer Halbwertszeit von 18 Stunden auf 75 Minuten stark verkürzt ist. Vermehrte Expression und Sekretion führt zu einem bis zu 1000-fachen Anstieg während der ersten 24 - 48 Stunden.

Die wichtigsten biologischen Funktionen von CRP sind die Erkennung von pathogenen und geschädigten Zellen sowie die Einleitung ihrer Beseitigung durch Komplementaktivierung und Rekrutierung von phagozytischen Zellen.

Seit wenigen Jahren ist auch die Bedeutung von CRP in der Genese der Atherogenese und Gewebeschädigung beim Myokardinfarkt bekannt [44,48,127].

Die wichtige Rolle von CRP in der körpereigenen Abwehr wird durch das Alter und die genannten Funktionen und Eigenschaften während einer Akute-Phase-Reaktion deutlich.

2.1.3. Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)

Die BSG ist ein seit Jahrzehnten etablierter Labortest, der als Suchverfahren bei Verdacht auf eine entzündliche Reaktion im Körper und deren Verlaufsbeurteilung herangezogen wird. Die Vorteile sind die Einfachheit der Durchführung und die günstigen Kosten des Tests. Die wichtigsten Nachteile der BSG sind die fehlende Sensitivität und Spezifität bezüglich unterschiedlicher entzündlicher Erkrankungen sowie die Tatsache, dass die akute-Phase-Reaktion indirekt durch Veränderung der Blutbestandteile abgebildet wird so dass es viele nicht-metabolische Einflussfaktoren gibt, die zu einer Änderung der BSG führen können [123,105,9].

Die allgemein angewandte Methode zur Bestimmung der BSG führte Westergren bereits 1921 ein: Eine mit Citrat versehene Vollblutprobe wird in einem mit Millimetergradierung markierten Glas- oder Kunststoffröhrchen aufgezogen und in senkrechter Position belassen. Nach 1 Stunde wird die Sedimentation der Erythrozyten in mm abgelesen. Die Messung sollte bei Zimmertemperatur erfolgen, bei Temperaturen niedriger als 18°C und höher als 24°C ist die BSG nicht zu verwerten. Die BSG beruht auf der Sedimentation und Aggregation der Erythrozyten. Die Dichte der Erythrozyten ist etwa 6-7% höher als die des Plasmas. Aufgrund der Gravitation sinken die Erythrozyten nach unten. Gleichzeitig steigt Plasma nach oben und bremst die Erythrozyten ab.

Die Erythrozytenoberfläche ist negativ geladen (Zeta-Potential), so dass sich benachbarte Zellen bei Unterschreiten einer bestimmten Distanz abstoßen und in der Schwebe halten. An der Erythrozytenoberfläche haften Plasmaproteine. In Abhängigkeit von Dysproteinämien kann das Zeta-Potential vermindert werden, was zu einer Annäherung der Erythrozyten führt. Während der Akute-Phase-Reaktion kommt es zu einem Konzentrationsanstieg von α -Globulinen, Akute-Phase-Proteinen und

Fibrinogen. Fibrilläres Fibrinogen und pentameres IgM können an Erythrozyten anhaften und zu einer schnelleren Sedimentation führen.

Der Beitrag der einzelnen Plasmaproteine zur BSG-Beschleunigung liegt für Fibrinogen bei 55%, für α_2 -Makroglobulin 27%, für Immunglobuline bei 11% und für Albumin bei 7% [123].

Eine Anämie führt bei verminderter Erythrozytenzahl zu einer beschleunigten BSG, auch eine Makrozytose mit kleinerem Oberflächen-Volumen-Verhältnis hat eine beschleunigte BSG zur Folge. Eine erhöhte BSG ist außerdem in der Schwangerschaft, bei Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva, Hyperlipoproteinämien und Dextraninfusionen vorhanden. Eine Verlangsamung der BSG kann bei Polyglobulie oder Erythrozytenanomalien auftreten [123,10].

Die Antwort der BSG im Rahmen der akute-Phase-Reaktion ist träge und führt nach frühestens 24 Stunden zu einem Anstieg, die Normalisierung nach Beendigung der immunologischen Reaktion erfolgt mit einer Halbwertszeit von 96-114 Stunden.

Die Referenzwerte der BSG sind abhängig vom Geschlecht und Alter der Person, für Männer (Frauen) unter 50 Jahre bis 15 mm (20 mm) in der ersten Stunde, bei einem Alter über 50 bis 20 mm (30 mm) [123].

Die BSG kann nicht generell als Krankheitsindikator herangezogen werden. In einer Studie an 1000 gesunden Soldaten mit einer monatlichen BSG-Kontrolle entwickelten über 15 Jahre 10 Probanden ein Malignom ohne BSG-Veränderungen [33]. Eine erhöhte BSG wirkt nur unterstützend bei einer anamnestischen oder klinischen Verdachtsdiagnose, sie sollte nicht als Screeningtest bei asymptomatischen Personen benutzt werden [102]. Eine erhöhte BSG sollte stets abgeklärt werden, wobei ca. 5% aller BSG-Erhöhungen primär nicht abklärbar sind. Von diesen kommt es bei 74% im Verlauf wieder zu einer spontanen Normalisierung. Junge Menschen mit einer persistierenden BSG-Erhöhung haben statistisch ein 5-fach erhöhtes Krankheitsrisiko [33].

Bei massiv beschleunigter BSG über 100 mm in der ersten Stunde ist die Wahrscheinlichkeit einer zugrundeliegenden schwerwiegenden Erkrankung hoch bei gleichzeitig niedriger falsch-positiver Rate. Es kommen insbesondere Infektionen, metastasierte Tumorerkrankungen sowie Nieren- und Vaskulitserkrankungen in Betracht [29,76].

Eine Studie zeigte bei dieser Patientengruppe (BSG > 100 mm / 1h) eine Mortalität von 34% in den ersten sechs Monaten [31].

Die BSG ist auch hilfreich bei der Unterscheidung von einer Eisenmangelanämie und der chronischen Entzündungsanämie [140].

Die einzigen Erkrankungen, bei denen die an sich unspezifische BSG als Kriterium zur Diagnosesicherung herangezogen wird, sind die Polymyalgia rheumatica und die Arteriitis temporalis [26]. Bei der rheumatoiden Arthritis ist die BSG ein wichtiger prognostischer Parameter und wird für die Bestimmung der Krankheitsaktivität benutzt (siehe Kapitel 2.3.3.). Bei chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen aus der Gruppe der Kollagenosen, wie zum Beispiel dem systemischen Lupus erythematoses, bei denen das CRP oft normal oder nur leicht erhöht ist, ist die BSG ein besserer Verlaufsparemeter für die Krankheitsaktivität (siehe Kapitel 2.4.3.). Hier hat die Trägheit der BSG aufgrund des chronischen Krankheitsverlaufes weniger Nachteile als bei akuten entzündlichen Geschehen [123].

Akute CRP-Erhöhungen stellen bei Kollagenosen indes stets ein Warnsignal für die Entwicklung von Komplikationen im Rahmen der Grunderkrankung dar und bedingen regelhaft und zwingend der weiteren Abklärung.

2.2. Lipopolysaccharid-binding Protein (LBP), ein Akute-Phase-Protein

Lipopolysaccharid-binding Protein (LBP) ist ein 60 kDa Akute-Phase-Protein der Klasse I hauptsächlich hepatischen Ursprungs [109,126]. Es wird kontinuierlich in den Blutstrom abgegeben. Die mittlere Serumkonzentration liegt bei 5-15 µg/ml und ist bei der Akute-Phase-Reaktion bis zu 30-fach erhöht [110,34]. Ein maximaler Anstieg der LBP-Konzentrationen konnte 24-48 Stunden nach Stimulation in Zell- und Tierversuchen gesehen werden [108,59].

LBP wurde zuerst in Kaninchenserum entdeckt [126] und ist ein wichtiges Protein für die Interaktion mit bakteriellen Toxinen. Es bindet an Lipopolysaccharid (LPS) [126,68], ein toxischer Bestandteil der äußeren Hülle von gramnegativen Bakterien. LPS ist mitverantwortlich für die Auslösung der pathophysiologischen Kaskade bei eintretender Sepsis [87, 99,77,103]. Durch die Bindung von LBP an LPS und dessen Transport zu zellulären Rezeptoren kommt es zu einer veränderten Reaktion des Körpers auf die bakterielle Infektion. Es findet eine entzündliche Reaktion statt, bei der die oben beschriebenen zahlreichen Veränderungen im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion auftreten. Durch die Erkennung und Bindung der Endotoxine und Vermittlung ihrer Anwesenheit wird der immunologische Verteidigungszustand entscheidend verändert.

2.2.1. Struktur und Funktion

LBP ist in der Lage, Phospholipide zu binden. Aufgrund einer strukturellen Homologie mit Phospholipid transfer protein (PLTP), bactericidal permeability increasing protein (BPI) und cholesterol ester transfer protein (CETP) konnte gezeigt werden, dass LBP zu einer Familie von lipidbindenden Proteinen gehört [58].

Das Gen von LBP liegt, genauso wie die von PLTP und BPI, auf Chromosom 20 zwischen q11.23 und q12 [43]. Die Länge des LBP Genes liegt bei ca. 20 kb, besteht aus 15 Exons und wird unterbrochen von 14 Introns [58]. Die Größe der Exons variiert zwischen 43 und 380 bp. Die entstehende mRNA hat eine Größe von 2.1 kb. Humanes LBP baut sich aus 481 Aminosäuren auf mit einem Signalprotein, das aus 25 Aminosäuren besteht. Exon 3 enthält den größten Anteil einer Region, die als LPS-Bindungsstelle identifiziert werden konnte. Die beiden letzten Aminosäuren der beschriebenen Bindungsstelle werden von Exon 4 codiert. Anhand von Mutationsuntersuchungen konnte Lamping zeigen, dass mindestens zwei positiv geladene Aminosäuren von Position 94 und 95 an der LPS-Bindungsstelle beteiligt sind [68].

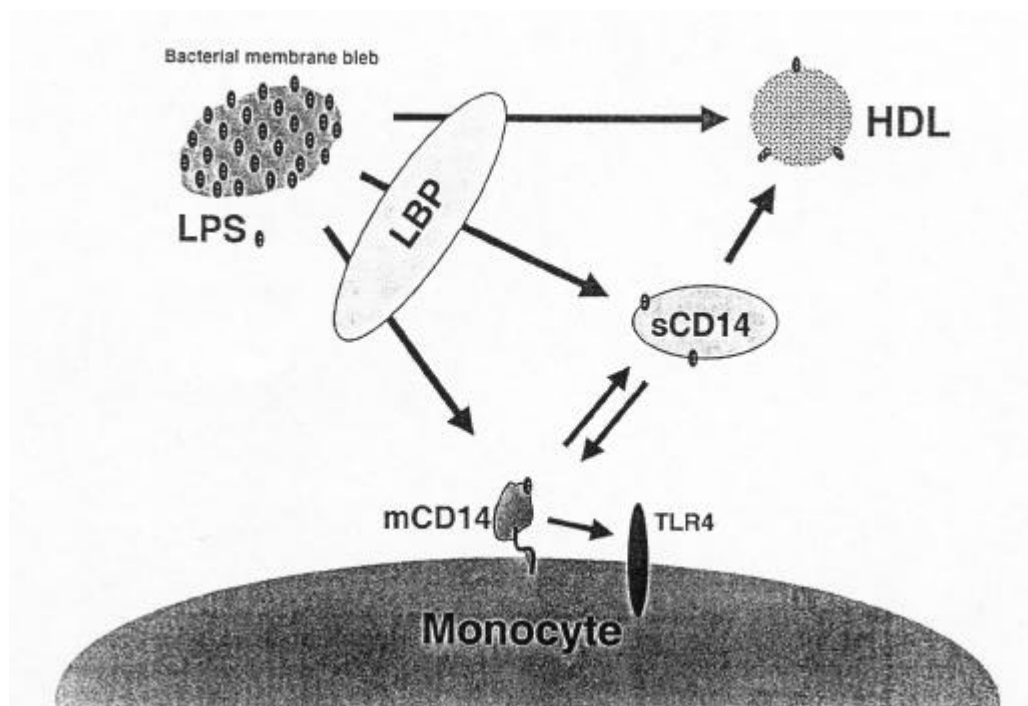
Durch Promoteranalyse-Studien konnte Schumann zeigen, dass das LBP-Gen während der Akute-Phase-Reaktion transkriptional hochreguliert wird. Dafür spricht auch, dass an der 2-kb großen Promoterregion für Akute-Phase-Proteine typische Erkennungsregionen gefunden wurden [108,68].

LBP bindet an bakterielles Lipopolysaccharid (LPS) durch Erkennen des Lipid-A-Anteils [126,68] und transportiert dieses zum zellulären CD14 auf Makrophagen [144,46,125,147] als auch zum high density lipoprotein (HDL) [126,145]. Als LPS-Rezeptoren auf Makrophagen fungieren neben dem membrangebundenem CD14 ferner Mitglieder der Familie der toll-like-Rezeptoren (TLR). Dabei ist für TLR-2 und TLR-4 die weitere Signaltransduktion nachgewiesen worden [146,39,134]. Durch den Transport von bakteriellem LPS zu diesen Rezeptoren vermittelt LBP die zelluläre Aktivierung und Einleitung der Cytokinkaskade auf die bakterielle Infektion [36]. Die LPS-vermittelte Stimulation von CD14-positiven Zellen wird um den Faktor 100-1000 verstärkt, wenn LBP zu einem serumfreien System hinzugegeben wird [109,83]. LPS-aktivierte Makrophagen sezernieren über stimulierende Transkriptionsfaktoren pro-inflammatorische Cytokine, wie z.B. IL-6, IL-1 und TNF- α . Zellen, die nicht über ein membrangebundenes CD14 verfügen, wie zum Beispiel Endothelzellen, binden einen Komplex aus einem löslichen CD14 (sCD14) mit LPS. Auch hier erfolgt dann die Signaltransduktion höchstwahrscheinlich über TLR-2 [146,98,32].

Es konnte gezeigt werden, dass LBP nicht nur die Bindung von LPS an membranständiges CD14 vermittelt, sondern auch die Internalisierung von LPS ohne die oben beschriebene Zellstimulation [38]. Durch die Bindung von LPS an CD14 wurden sogar ganze gramnegative Bakterien gebunden, mit anschließender Phagozytose [45,71].

Als weitere Aufgabe transportiert LBP LPS an HDL-Partikel und führt damit zur Neutralisation von LPS [126,145]. An HDL gebundenes LPS verfügt über keine zellstimulierende Wirkung mehr [128,72].

Abbildung 3 [134]:



Durch Hochregulation im Rahmen der Akute-Phase-Antwort kann LBP in hoher Konzentration die durch LPS eintretende Zytokinstimulation unterbrechen. Dies konnte Schumann et al. in einem in-vitro-System an einer Maus-Makrophagen Zelllinie und einem Maus-Peritonitis Modell zeigen [67].

Aufgrund der oben aufgeführten Funktionen geht man zur Zeit von einer dualen Wirkung von LBP in vivo aus. In Konzentrationen unterhalb einer Sepsiskonzentration vermittelt LBP durch Verstärkung der LPS-Wirkung auf zytokinsezernierende Makrophagen die entzündliche Reaktion des Körpers auf die bakterielle Invasion. Die eintretende Akute-Phase-Reaktion wird verstärkt.

Bei hohen Konzentrationen von LBP, zum Beispiel im Rahmen einer Sepsis, konnte gezeigt werden, dass die LPS-induzierte Zytokinsezernierung unterbrochen wird. Auch ist eine LBP vermittelte Phagozytose von LPS oder gramnegativen Bakterien möglich sowie die Neutralisation von LPS an HDL. Damit wird eine Verminderung der toxischen LPS-Wirkung erreicht.

2.2.2. Klinische Bedeutung

Als Akute-Phase-Protein wurde LBP in klinischen Studien bei entzündlichen Erkrankungen mit anderen Akute-Phase-Proteinen und der Schwere der Erkrankung verglichen. Bei der akuten Pankreatitis konnte P.J. Erwin zeigen, dass LBP und CRP in ihrer Konzentration signifikant erhöht sind und eine direkte Korrelation beider besteht. LBP war jedoch nicht in der Lage, die Schwere der Pankreatitis vorherzusagen [25]. Untersuchungen in unterschiedlichen Körperflüssigkeiten ergab eine erhöhte LBP-Konzentration in Peritonealflüssigkeit bei Peritonitis-Patienten [106,91]. Hingegen konnte in Abszess-Flüssigkeit eine verminderte LBP-Konzentration nachgewiesen werden, was mit einer möglicherweise verminderten Penetrationsfähigkeit oder vermehrten Proteolyse von LBP erklärt wurde [91]. Die LBP-Plasma-Konzentrationen von Patienten mit Sepsis sind mit einer 8- bis 15-fach höheren Konzentration deutlich erhöht [12,34]. Es besteht keine Korrelation zwischen den jeweiligen Sepsiserregern und der Höhe der LBP-Konzentration [92]. Bei Untersuchungen an Sepsispatienten bestätigen sich die Ergebnisse am Menschen, die zuvor in tierexperimentellen Arbeit von S.C. Wang in einem Maus-Sepsis-Model erhoben wurden [137]. Dabei zeigte

sich, dass eine signifikante LBP-Genexpression in der Leber, der Lunge und den Nieren erfolgt.

Untersuchungen im bronchoalveolären Kompartiment zeigte eine Erhöhung von LBP-Werten nach Allergenexposition bei Asthmapatienten [24]. Auch die bronchoalveoläre Lavageflüssigkeit bei Patienten mit adult respiratory distress syndrome (ARDS) ergab eine deutlich erhöhte LBP-Konzentration [81,82]. Die feinere Sensibilität von Alveolarmakrophagen mit verstärkter Zytokinproduktion bei entzündlichen Lungenveränderungen wird auf das vermehrt vorhandene LBP zurückgeführt. Wie schon bei Patienten mit Sepsis korrelieren die LBP-Werte bei Patienten mit ARDS nicht mit dem Überleben [12,82]. Es sind aber auch andere, konträr interpretierbare Daten veröffentlicht worden [92], so dass die Korrelation von LBP-Serumkonzentrationen und Überleben bei ARDS noch nicht abschließend geklärt ist. Die Ergebnisse der Patientenuntersuchungen stimmen mit denen von R.D. Klein bei Tierversuchen erhobenen Daten überein [61]. Die duale Rolle von LBP mit der potenzierten Zytokinproduktion einerseits und der verstärkten Bindung und Phagozytose andererseits konnte Klein et al. an Alveolarmakrophagen nachweisen [62].

Die einzige bisherige Untersuchung von LBP bei rheumatischen Erkrankungen wurde von D. Heumann 1995 im Journal of Rheumatology veröffentlicht [51]. Er untersuchte LBP als Marker der synovialitischen Entzündung bei Arthritis-Patienten im Gelenkpunktat. Heumann konnte eine signifikante Korrelation zwischen der mittels Radioimmunoassay gemessenen LBP-Konzentrationen im Serum und den Gelenkpunktaten feststellen. Ferner waren die LBP-Werte mit denen von CRP und IL-6 in der Synovialflüssigkeit positiv korreliert. Es fanden sich große Überschneidungen der LBP-Werte in den unterschiedlichen Kohorten, so dass mittels der Ergebnisse von LBP nicht zwischen den Patienten mit rheumatoider Arthritis und denen mit reaktiver Arthritis unterschieden werden konnte. Eine Aussage bezüglich des wichtigen Kriteriums der Erosivität der RA-Patienten fand nicht statt.

Untersuchungen hinsichtlich eines Zusammenhangs von LBP und dem systemischen Lupus erythematodes sind bislang nicht veröffentlicht.

2.3. Rheumatoide Arthritis

2.3.1. Epidemiologie, Pathogenese und Klinik

Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung mit einem Auftreten von ca. 1% in der Bevölkerung. Dabei handelt es sich um eine chronische, progredient verlaufende Systemerkrankung mit extraartikulären Manifestationen.

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei sie sich zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr am häufigsten entwickelt. Die RA betrifft überwiegend Frauen (w:m=3:1). Die jährliche Inzidenz beträgt zwischen 35 und 65 neu auftretenden Erkrankungen pro 100.000 Einwohner [50].

Pathogenese

Der oder die Auslöser der RA sind unbekannt. Neben genetischen Faktoren und einer fehlgesteuerten oder unzureichenden Immunantwort werden zur Zeit Umweltfaktoren sowie eine noch nicht identifizierte infektiöse Komponente als entscheidende Ursache für die Entstehung einer RA angesehen.

Die genetische Krankheitsdisposition konnte bei der RA über die HLA-Assoziation herausgearbeitet werden. Es wurde gezeigt, dass die RA mit bestimmten HLA-DR-Spezifitäten und mit gemeinsamen Epitopen auf diesen verschiedenen DR-Molekülen, hauptsächlich DR4 und DR1 vergesellschaftet ist. 70% der Erkrankten sind Träger des Merkmals HLA-DR4. Es wird aber auch bei 30% der Normalpopulation angetroffen. Mit dem Vorhandensein von DR4 ist ein ungünstigerer Verlauf mit starken Gelenkdestruktionen assoziiert [74]. Nach den bisherigen Vermutungen wird in der Faltblattstruktur des HLA-

Klasse-II-Moleküls das noch unbekannte auslösende Antigen von synovialen Zellen präsentiert.

Es kommt zur Aktivierung von ins Gelenk-Bindegewebe eingewanderten T-Lymphozyten, die sich keimzentrumsartig anordnen. Die T-Lymphozyten aktivieren wiederum synoviale Makrophagen, welche die entscheidenden Zytokine TNF- α und IL-1 sezernieren. Die Makrophagen nehmen einen Anteil von 30% aller Zellen der entzündeten Synovialmembran ein. Ihre Aktivität lässt sich in Gewebekulturen anhand verstärkter Phagozytose und gesteigerter Chemotaxis zeigen.

Charakteristischerweise kommt es bei der RA zu einer erheblichen Verbreiterung, verstärkten Vaskularisation und zottigen Auftreibung der Synovialmembran. Die vermehrten und aktivierten Zellen der synovialen Deckschicht, Makrophagen und synovialen Fibroblasten, führen zur Bildung von Pannusgewebe. Dieses überdeckt den Knorpel, dringt anschließend in den Knochen ein und zerstört beide Strukturen. Auf Zellebene sind zwei Faktoren auslösend: einerseits die Sezernierung großer Mengen an destruktiven proteolytischen Enzymen von aktivierten Fibroblasten und andererseits die über die Zytokine TNF- α und IL-1 stimulierten Osteoklasten und Chondrozyten [11,107,30].

Auch B-Zellen werden über Zytokine polyklonal aktiviert. Sie führen über noch unbekannte Störungen der Antigenpräsentation und Regulation zur Produktion von Autoantikörpern, den Rheumafaktoren (RF). RF sind Immunglobuline, die gegen den Fc-Teil des IgG-Moleküls gerichtet sind. Sie gelten daher als Paradebeispiel für den bei der RA beteiligten Autoimmunprozess. IgG-Rheumafaktoren können durch gegenseitige Bindung große Immunkomplexe bilden, die zur Komplementaktivierung führen. Die dadurch freigesetzten chemotaktischen Komplementspaltprodukte führen zu einer Vaskulitis [11]. Dieser Mechanismus wird als Auslöser der extraartikulären Manifestationen der RA angesehen. Die Chronizität des Entzündungsreizes wird vermutlich über eine Antigenpersistenz als chronischer Stimulus oder aber über das sich gegenseitig stimulierende Zytokinnetzwerk der oben beschriebenen Zelltypen verursacht.

Klinik

Die RA beginnt in der Regel schleichend, meist polyartikulär und symmetrisch mit Bevorzugung der kleinen, peripheren Gelenke. Synovialitische Kapselverdickungen und spindelförmige Gelenkschwellungen finden sich bevorzugt an Fingergrund- und Fingermittelgelenken. Es bestehen morgendliche Arthralgien mit anhaltender Morgensteifigkeit.

Der Ausbreitungstyp der Gelenkbeteiligung ist zentripetal. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien kommt es an den kleinen Gelenken zu deformierenden, irreversiblen Veränderungen mit Funktionseinschränkung und -verlust. Dies entsteht durch die beschriebenen destruktiven Knochenprozesse, beginnend an den Ansatzstellen der Gelenkkapsel. Die Bildung von Knopfloch- und Schwanenhalsdeformitäten sind durch die Luxation der Streck- und Beugesehnen aus der entzündlichen Beteiligung des Sehnengleitlagers bedingt. Das Endstadium ist die bindegewebige und knöcherne Überbrückung der Gelenkkörper. Bei langjährigem therapieresistentem Verlauf ist die Beteiligung der Halswirbelsäule mit destruktiven Veränderungen des Atlantoaxialgelenkes mit der Gefahr einer Rückenmarkskompression typisch. Diese Komplikation tritt in über 30% der Fälle auf [107].

Der extraartikuläre Befall erinnert daran, dass die RA eine Systemerkrankung ist. Es entstehen Rheumaknoten, derbe bindegewebige Knoten an den Streckseiten der Extremitäten, insbesondere der Unterarme. Viszerale Manifestationen beruhen auf einer Vaskulitis mit Polyserositis, Pleuritis und Perikarditis. Weitere charakteristische Manifestationen sind die Beteiligung der Augen mit Skleritis oder Episkleritis sowie ein sekundäres Sjögren-Syndrom. Die dabei vorliegende Sicca-Symptomatik führt über trockene Schleimhäute der Augen, des Mundes und der Genitalschleimhaut zur deutlichen Einschränkung der Lebensqualität des Patienten. Ein sekundäres Sjögren-Syndrom tritt bei der RA in ca. 30% der Fälle auf [63]. Seltener extraartikuläre Manifestationen sind Hautvaskulitis, Lungenfibrose, Mitralvitien, Myokarditis und Amyloidose [107].

2.3.2. Diagnostik, Aktivitätsbestimmung und Prognose

Diagnostik

Die bei einer vermuteten rheumatoiden Arthritis angewandte Diagnostik beinhaltet neben anamnestischen Angaben des Patienten (Arthralgien, Morgensteifigkeit), der klinischen Untersuchung (symmetrische Arthritis mit Beteiligung der Fingergelenke), die serologische Untersuchung (Rheumafaktoren, Erhöhung der allgemeinen Entzündungsparameter, BSG und CRP) und die radiologische Untersuchung mit ggf. nachweisbaren erosiven Veränderungen. Die klinische Symptomatik sollte jeweils länger als sechs Wochen bestanden haben. Bei 70-80% der Patienten sind IgM-Rheumafaktoren nachweisbar. Bei ausgeprägter Aktivität finden sich ferner eine Anämie und Thrombozytose im Blutbild. Die Diagnose einer RA kann als gesichert angesehen werden, wenn vier der sieben ACR-Klassifikationskriterien vorhanden sind.

ACR-Klassifikations-Kriterien der RA [2]:

1. Morgensteifigkeit von mehr als einer Stunde Dauer
2. Weichteilschwellung, Arthritis von drei oder mehr Gelenken
3. Arthritis der Hände, proximale Interphalangeal-, Metakarpophalangeal- oder Handgelenke
4. Symmetrische Arthritis
5. Rheumaknoten, subkutane Knoten über Knochenvorsprüngen, an den Streckseiten oder in Gelenknähe
6. Rheumafaktoren im Serum nachweisbar
7. Radiologische Veränderungen, gelenknahe Osteoporose und/oder Erosionen an den betroffenen Gelenken

Aktivitätsbestimmung

Für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes sind bei Diagnosestellung und im Verlauf der initiierten Therapien wiederholte Aktivitätsbestimmungen der Erkrankung erforderlich. Zur Messung und Einschätzung der Krankheitsaktivität werden mehrere Parameter herangezogen. Neben dem Akute-Phase-Protein CRP und der BSG wird die Anzahl an geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke ermittelt und eine jährliche radiologische Verlaufskontrolle durchgeführt. Um die Krankheitsaktivität vergleichbar messen zu können sind bestimmte Scores, zum Beispiel der DAS = disease activity score, in die klinische Praxis aufgenommen worden [28,130,97]. Im Laufe der Therapie der rheumatoiden Arthritis sollte eine Verbesserung des Allgemeinzustandes der Patienten sowie der Funktionsfähigkeit der betroffenen Gelenke, eine Schmerzreduktion, ein Abfall von CRP, BSG und DAS und ein Sistieren von radiologischen Erosionen eintreten.

Prognose

Die Prognose einer neu diagnostizierten RA lässt sich nicht gut vorhersagen, da der Krankheitsverlauf sehr variabel ist. In 70-80% der Fälle verläuft die RA schubweise mit einer großer Variationsbreite [107].

Dennoch behilft man sich mit einigen Parametern, um zu Beginn der Erkrankung eine Einschätzung des zukünftigen Verlaufes vornehmen zu können, was ebenfalls in die Therapieauswahl einfließt [111].

Als prognostisch ungünstige Faktoren erwiesen sich: Nachweis von Rheumafaktor im Serum, HLA-DRB1 positive Patienten, eine hohe entzündliche Aktivität zu Beginn der Erkrankung sowie ein schlechter Funktionsstatus und bereits eingetretene Erosionen [74,133,16,53,95]. Eine andauernde Erhöhung von CRP und BSG führt häufiger zu radiologisch nachweisbaren Gelenkschäden [142,132,1].

Sonderformen der RA, wie die „late-onset-RA“ oder auch das Felty-Syndrom, sind ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose verbunden.

2.3.3. Akute-Phase-Proteine bei der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch entzündliche System- und Gelenkerkrankung, die in Phasen erhöhter Krankheitsaktivität mit dem Anstieg von Akute-Phase-Proteinen einhergeht [107].

Man hat früh erkannt, dass Akute-Phase-Proteine, insbesondere das CRP, die Aktivität der rheumatoiden Arthritis wiedergeben [79]. Ob das CRP dabei besser geeignet ist als die BSG ist noch nicht abschließend geklärt. Im klinischen Alltag werden beide Parameter herangezogen, was als hilfreich beschrieben ist [1].

Das Ansprechen einer antientzündlichen Therapie wird u.a. mit Hilfe von rückläufigen CRP- und BSG-Werten beurteilt [65]. Das Unterdrücken der Akute-Phase-Reaktion bei der RA geht mit einem verbesserten Funktionsstatus einher [20].

Das Entscheidende ist jedoch, ob die radiologische Progression durch eine Therapie aufgehalten werden kann. Erhöhte CRP- als auch BSG-Werte zu Beginn der Erkrankung wie auch kontinuierlich erhöhte Werte im weiteren Verlauf der Erkrankung sind mit einer höheren Krankheitsaktivität [21], einer stärkeren Gelenkdestruktion und insgesamt ungünstigeren Prognose der RA korreliert [96,19]. Das weitere Fortschreiten von Gelenkerosionen kann mit Messungen von CRP und BSG beurteilt werden [70,132].

Die CRP- und BSG-Bestimmung hat nach den oben genannten Zusammenhängen eine entscheidende Bedeutung in der Diagnostik der rheumatoiden Arthritis. Sie werden zur Aktivitätsbestimmung, Prognosebeurteilung und Therapieevaluation herangezogen [94].

LBP als Akute-Phase-Protein ist bislang lediglich in Gelenkpunktaten untersucht worden. Daher war bis jetzt keine Aussage möglich, ob LBP darüber hinaus mit wichtigen prognostischen Parametern der RA korrelieren.

2.3.4. Radiologische Veränderungen bei der rheumatoiden Arthritis

Die rheumatoide Arthritis führt bei einem hohen Prozentsatz der Patienten zu erheblichen Gelenkdestruktionen. Die radiologische Progression ist bei Patienten mit RA sehr variabel. Trotz klinischer Besserung können erosive Veränderungen voranschreiten [107], was die Wichtigkeit der radiologischen Verlaufskontrolle unterstreicht. Die entsprechenden pathologischen Veränderungen werden im Röntgenbild mehr oder weniger gut dargestellt, was die folgende Tabelle veranschaulicht [13].

Tabelle 1: Vergleich pathologisch anatomischer Befund und Röntgenbefund

Pathologische Anatomie	Röntgenbefund
Entzündung der Synovialis und Flüssigkeitsansammlung	Weichteilschwellung und Gelenkspalterweiterung
Hyperämie und Knochenmineralverlust	Gelenknahe Osteoporose
Zerstörung des Knorpels durch Pannus	Gelenkspaltverschmälerung
Zerstörung des ungeschützten Knochens am Gelenkrand durch Pannus	Marginale Erosionen
Zerstörung des subchondralen Knochens durch Pannus	Knochenerosionen und subchondrale Zysten
Fibröse und knöcherne Ankylosen	Ankylose
Kapsel- und Bandinstabilität	Deformationen und Subluxationsfehlstellungen

Radiologisch weniger prägnant stellen sich die Zeichen der akuten Entzündung in Form von Weichteilschwellungen, Gelenkspaltverschmälerung und gelenknaher Osteoporose dar. Dagegen werden knöcherne Läsionen in Form von Usuren und Destruktionen, die mit einer Therapie verhindert werden sollen, im Röntgenbild gut abgebildet. Im Röntgenbild summiert sich der Zerstörungsprozess im Verlauf der Erkrankung; mit Verlaufsaufnahmen lassen sich die zusätzlich entstandenen Destruktionen darstellen.

Das Röntgenbild ist ein objektives Dokument, das auch von anderen Untersuchern noch nach Jahren überprüft werden kann. Es gilt daher als Goldstandard zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs [93]. Eine Verzögerung der radiologischen Progression gilt als bester Indikator für eine erfolgreiche Krankheitsmodifikation und gute Wirksamkeit der eingesetzten Basistherapie (DMARD). Das Röntgenbild spielt auch diagnostisch und prognostisch eine bedeutende Rolle: Typische Erosionen sichern die Diagnose der Erkrankung, ihr Vorhandensein ist der beste Indikator für eine schlechte Prognose.

Röntgenologisch untersucht werden die kleinen Gelenke an Händen und Füßen, da diese am häufigsten von der rheumatoiden Arthritis befallen werden und wegen der geringen Dicke auch am besten zu beurteilen sind. Die Veränderungen an diesen kleinen Gelenken korrelieren gut mit der Destruktion aller Gelenke [13].

Scoring-Methoden dienen der Quantifizierung der Destruktion, dabei werden im allgemeinen Hände und Vorfüße herangezogen. Für die Befundung und für das Scoring wird eine Lupe verwendet.

Larsen-Methode

Die 1977 publizierte Methode von Larsen [69] gibt für jedes Gelenk einen globalen Score von null bis fünf an (ohne Differenzierung zwischen Gelenkspaltverschmälerung und Erosion).

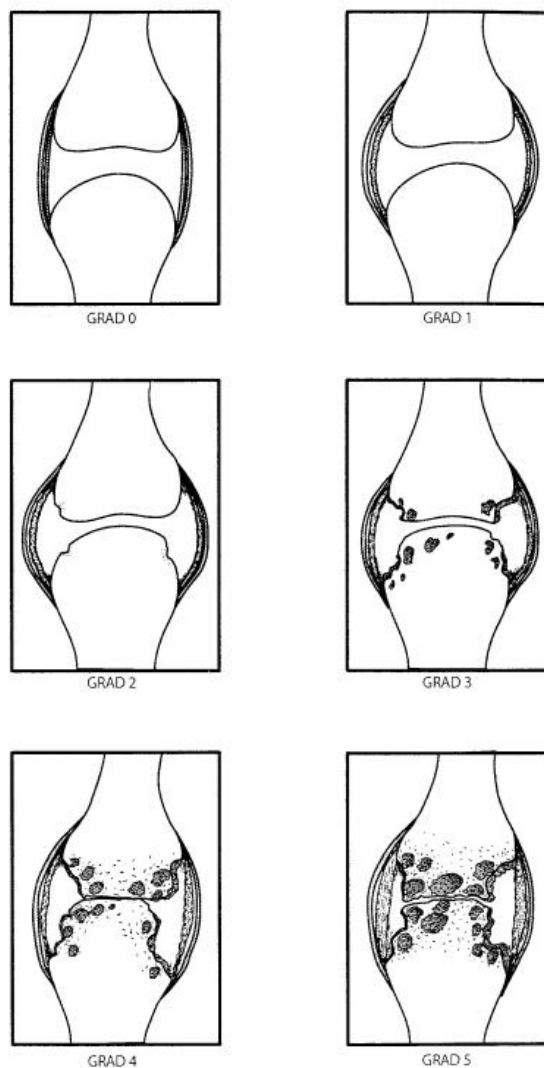
Die verschiedenen Stadien oder Grade werden wie folgt beschrieben:

- ?? Grad 0 = normal
- ?? Grad 1 = geringe Veränderungen: Weichteilschwellung, gelenknahe Osteoporose oder geringe Gelenkspaltverschmälerung
- ?? Grad 2 = definitive Veränderungen: Kleine Erosionen in den Finger- und Zehengelenken, Gelenkspaltverschmälerung in den großen Gelenken

- ?? Grad 3 = deutliche Veränderungen: Erosionen und Gelenkspaltverschmälerung muss vorhanden sein
- ?? Grad 4 = schwere Veränderungen: die ursprüngliche Gelenkfläche ist nur noch teilweise vorhanden
- ?? Grad 5 = mutilierende Veränderungen: die ursprüngliche Gelenkfläche ist verschwunden, grobe Deformität

Das Stadium I ist vorwiegend durch eine Weichteilschwellung charakterisiert. Hierbei handelt es sich um schlecht erkennbare und rasch rückbildungsfähige Veränderungen, die keine Destruktion bedeuten.

Abbildung 4: Stadien der Larsen-Methode [13]



Ratingen-Score

Der Ratingen-Score lässt Gelenkspaltverschmälerung, Osteoporose, Weichteilschwellung und andere Veränderungen völlig außer Betracht und berücksichtigt lediglich die destruktiven Veränderungen. Dabei wird das Stadium durch den prozentualen Anteil der destruierten Gelenkoberfläche an der Gesamtoberfläche charakterisiert.

Stadium 1 = eine oder mehrere sichere Erosionen mit Destruktion weniger als 20% der Gelenkoberfläche

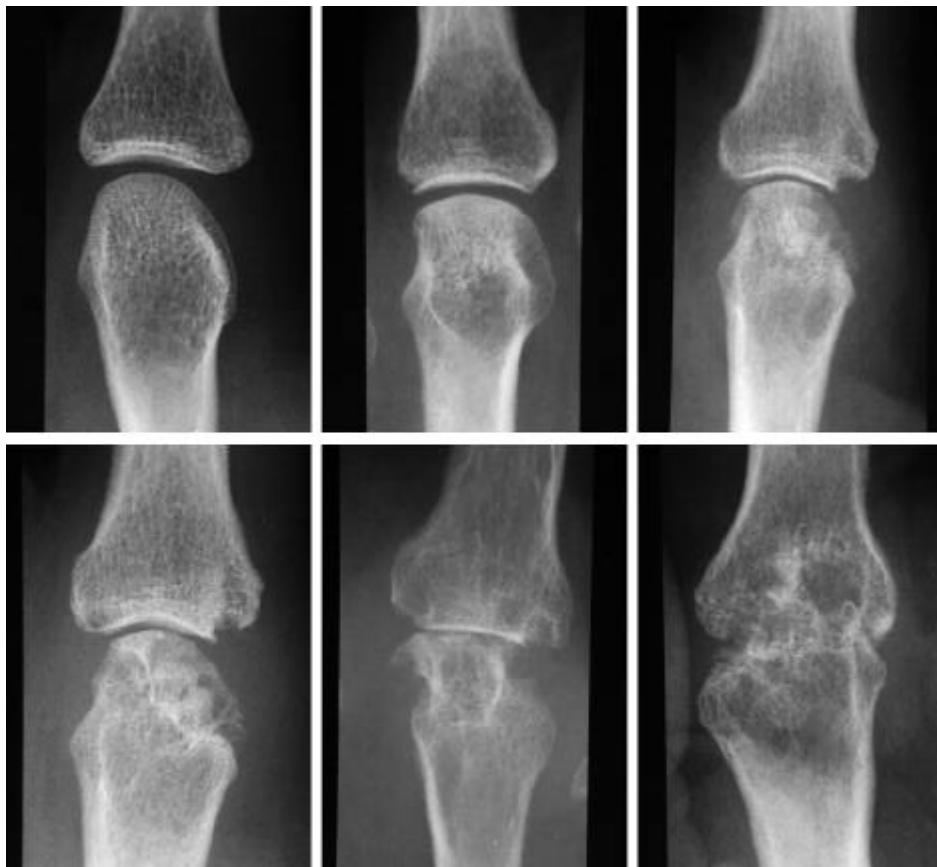
Stadium 2 = 20 - 40% der Gelenkoberfläche destruiert

Stadium 3 = 40 - 60% der Gelenkoberfläche destruiert

Stadium 4 = 60 - 80% der Gelenkoberfläche destruiert

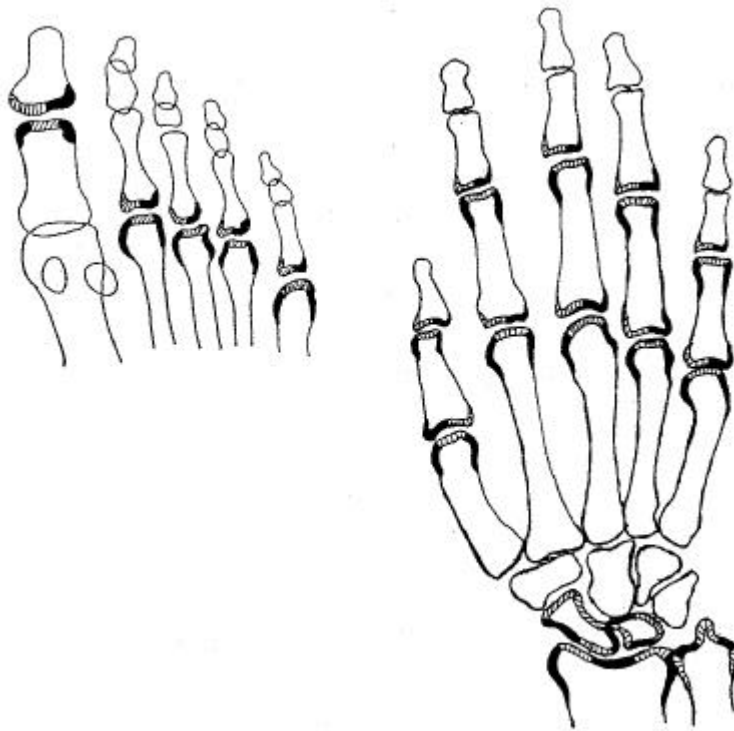
Stadium 5 = > 80% der Gelenkoberfläche destruiert

Abbildung 5: Stadieneinteilung der Ratingen-Methode [100]



Gemessen werden an Händen und Füßen insgesamt 38 Gelenke, der Gesamtscore kann zwischen 0 und 190 betragen.

Abbildung 6: Beurteilte Gelenkoberflächen der Ratingen-Methode [100]



Die Ratingen-Methode wurde 1998 von Rau und Wassenberg publiziert [100]. Die Autoren versuchten, mit der Methode bestimmte Probleme anderer Scoringmethoden zu vermeiden. Die ordinalen Skalen (0-5) des Larsen-Scores täuschen gleichgroße Schritte zwischen den einzelnen Stadien vor. Dies ist aber nicht der Fall. Beim Larsen-Score bringt eine kleine Erosion das Gelenk bereits in das Stadium 2, entsprechend 40% der maximal möglichen Destruktion. Frühveränderungen werden demnach im Larsen-Score überbewertet. Dies führt zu einem Deckeneffekt und zu in Publikationen geäußerten Feststellungen, dass die Progression am Anfang der Erkrankung größer sei als im Verlauf. Dies wird mit der Ratingen-Methode umgangen.

Die von Rau et al. entwickelte Ratingen-Methode sollte damit besser mit dem Grad der Destruktion ohne Deckeneffekt korrelieren. In Frühstadien ist sie dafür aber weniger änderungssensitiv [101,120].

Beide Scores weisen ferner den gleichen methodischen Mangel auf: eine Besserung (Rückgang des Scores) ist unmöglich. Eine einmal festgestellte Usur, unabhängig davon, ob sie überhaupt noch existiert, wird weiter gezählt. Ferner werden Röntgenbilder paarweise und in Kenntnis der zeitlichen Reihenfolge der Bilder gescort. Durch das Auswerten in unbekannter Reihenfolge wird das Vorurteil, eine Usur könne nicht heilen, teilweise ausgeschaltet. Hierbei hat sich in mehreren Studien, bei denen der zeitliche Zusammenhang ausgeschaltet wurde, auch ein Rückgang des Scores als möglich herausgestellt.

2.4. Systemischer Lupus erythematoses

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine entzündliche systemische Bindegewebserkrankung mit gestörter Immunregulation, die verschiedene Organsysteme betreffen kann. Der SLE ist die häufigste Erkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen.

2.4.1. Epidemiologie, Pathogenese und Klinik

Epidemiologie

Die Morbiditätsrate vom SLE ist regional unterschiedlich und schwankt zwischen 15 und 50 Fällen auf 100.000 Einwohner. Die jährliche Zahl von Neuerkrankungen liegt zwischen zwei und fünf pro 100.000 Einwohner. Es liegt eine familiäre Häufung vor, wobei auch gesunde Verwandte von SLE-Erkrankten durch serologisch nachweisbare Autoimmunphänomene auffallen. Ferner bestehen rassische Unterschiede. So ist die schwarze Bevölkerung bis zu dreimal häufiger von der Erkrankung betroffen. Frauen erkranken zehnmals häufiger als Männer. Das Hauptmanifestationsalter ist das 25. - 35. Lebensjahr [107].

Pathogenese

Die eigentliche Ursache des SLE ist unbekannt. Initial besteht zunächst eine vaskulitische Gewebsläsion, für die als Ausgangspunkt unter anderem virale Infektionen und UV-Strahlen als wesentliche Auslöser diskutiert werden. Durch freiwerdende Zytokine und aberrante Expression von Autoantigenen auf der Zelloberfläche kommt es zur Produktion zahlreicher Autoantikörper.

Neben der erheblich gestörten zellulären Autoimmunität sind diese für die zahlreichen klinisch feststellbaren Autoantikörper-Phänomene verantwortlich.

Ein zentraler Mechanismus ist die Freisetzung von Antigenen des Zellkerns und des Zytoplasmas aus apoptotischen Zellen, welche als Autoantigene an T-Helferzellen präsentiert werden. Eine wesentliche Rolle spielen hierbei vermutlich die gestörten Regulationsmechanismen mit Verlust der peripheren Toleranz. B-Zellen präsentieren ihrerseits Antigene an autoreaktive T-Zellen, so dass es zu einer Ausweitung der Immunantwort kommt („epitope spreading“). Im Rahmen dieser polyklonalen B-Zell-Aktivierung kommt es zur Bildung zahlreicher Autoantikörper [11,49]. Diese sind u.a. gegen Zellen des hämatopoetischen Systems gerichtet, was klinisch häufig zu einer Leuko- bzw. Thrombopenie führt. Die Autoantikörper gegen Phospholipide im Sinne eines sekundären Antiphospholipid-Syndroms kann sich klinisch in Thrombosen, Aborten und zerebralen Insulten resultieren.

Ein weiterer pathogenetischer Mechanismus beim SLE ist die Bildung von Immunkomplexen zwischen nativer doppelsträngiger DNA und Anti-DNA-Antikörpern. Diese Immunkomplexe werden in so großer Zahl gebildet, dass sie nicht mehr ausreichend vom mononukleären phagozytären System (MPS) beseitigt werden können. Die Immunkomplexe lagern sich in Gefäßwänden und verschiedenen Bereichen des Glomerulums ab. Es kommt dadurch, unter Aktivierung des Komplementsystems, zur Vaskulitis, durch Thrombozytenaggregation zur Okklusion von Gefäßen mit Organläsionen und zu den verschiedenen Formen der Lupus-Nephritis [107].

Die genetische Rolle beim SLE wurde über die Assoziation der Erkrankung mit verschiedenen Histokompatibilitätsantigenen nachgewiesen. Dabei haben HLA-DR3 und –DR2 eine pathogenetische Bedeutung [73].

Auch Medikamente können einen SLE auslösen. Hierzu gehören Hydralazin, Procainamid, Antikonvulsiva, Methyldopa und andere. Dabei werden Störungen von Enzymaktivitäten und allergische Reaktionen beobachtet.

Klinik

Die klinischen Symptome des SLE sind sehr vielfältig. Im Vordergrund stehen oftmals Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Schwäche, Haarausfall oder unklares Fieber. Erste Symptome können auch typische Hautveränderungen (Schmetterlingserythem) oder ein morbilliformes Exanthem, erythemasquamöse Plaques oder vaskulitische Hautläsionen sein. Gravierendere Symptome sind zum Beispiel eine Lupusnephritis, eine Lungenbeteiligung (Pneumonitis, pulmonal arterielle Hypertonie, Pleuraergüsse) oder eine ZNS-Beteiligung (Psychosen, Krampfanfälle, Myelitis), die im Rahmen der möglichen Organbeteiligung auftreten. Eine Gelenkbeteiligung beim SLE mit Arthralgien und/oder Arthritis kann in Schubphasen in bis zu 90% der Fälle vorhanden sein [107].

Die vielen Manifestationsformen spiegeln das komplexe Bild dieser typischen Autoimmunkrankheit wider. Der SLE ist ein „Chamäleon“, die Frühdiagnose ist trotz der unten aufgeführten Kriterien oft nicht einfach.

2.4.2. Diagnostik, Aktivitätsparameter und Prognose

Diagnostik

Zur Diagnosestellung und richtigen Einschätzung der Krankheitsaktivität mit Identifizierung der Organbeteiligung müssen oft viele Parameter bestimmt werden. Neben anamnestischen Angaben (Photosensibilität) sind Laborparameter (Blutbild, Komplement-, Antikörperbestimmungen), eine genaue Urindiagnostik, sonographische und radiologische Methoden erforderlich. Mit den erhobenen Befunden evaluiert man das mögliche Vorliegen der nachfolgend angegebenen ACR-Kriterien des SLE. Neben der Diagnosestellung kann dann eine adäquate Therapie eingeleitet und die Prognose abgeschätzt werden.

ACR-Kriterien des systemischen Lupus erythematoses [119]:

1. Schmetterlingserythem
2. Diskoide Hautveränderungen
3. Photosensibilität
4. Orale oder nasopharyngeale Ulzerationen
5. Nichterosive Arthritis
6. Serositis
7. Nierenbeteiligung
8. ZNS-Beteiligung
9. Blutbildveränderungen
10. Immunologische Veränderungen
11. Nachweis antinukleärer Antikörper

Aktivitätsparameter und Prognose

Zur Aktivitätsbestimmung eines SLE werden neben dem Allgemeinzustand des Patienten insbesondere Laborparameter wie der Hämoglobinwert, die BSG, die Lymphozytenzahl, die Komplement- und Antikörperspiegel und mit apparativen Untersuchungen die pathologischen Organmanifestationen ermittelt. Es konnte gezeigt werden, dass ein entzündlicher Schub des SLE mit einer erhöhten BSG, einer Anämie und Lymphopenie, sowie erhöhten Antikörpertitern gegen doppelsträngige DNA und einem Komplementabfall korreliert ist [86,75,116].

Dabei existieren zahlreiche Aktivitätsscores, wie zum Beispiel den SLEDAI, der BILAG oder SLAM. Alle verwenden klinische Parameter, Labordaten, betroffene Organsysteme und eigene Skalen, um mittels des bestimmten Wertes die Aktivität des SLE beschreiben zu können [107]. Sie haben bislang keinen Eintritt in die klinische Routine gefunden, werden aber in klinischen Studien verwendet.

Die Prognose des SLE wird ganz entscheidend von der Organmanifestation und deren Schwere mitbestimmt. So ist die Beteiligung von Herz, Lunge, Niere oder ZNS für die hohe Mortalität und Morbidität verantwortlich [64]. Obwohl sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat, sterben weiterhin ca. 10% der SLE-Erkrankten in den ersten fünf Jahren [7]. Die Mortalität ist auf die folgenden Ursachen zurückzuführen [139,138]:

1. SLE-assoziiert (Nieren- und/oder ZNS-Beteiligung, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Serositis, Myokarditis)
2. Opportunistische Infektionen
3. Krebserkrankungen
4. Kardiovaskuläre Erkrankungen

In unterschiedlichen Studien konnten bei SLE-Patientenkollektiven gleiche prognostische Parameter (Organbeteiligung) und Todesursachen gezeigt werden [89,52,56,57].

2.4.3. Akute-Phase-Proteine bei SLE

Die Akute-Phase-Reaktion ist beim systemischen Lupus erythematodes anders ausgeprägt als bei der RA. Das CRP als klassisches Akute-Phase-Protein kann trotz eines massiven Krankheitsschubes nicht oder nur gering erhöht sein [35,42]. Eine besondere Herausforderung stellt die Differenzierung von Fieber und CRP-Erhöhung beim SLE dar. Einerseits können sie auf eine Infektion zurückzuführen sein, andererseits kann eine Serositis oder chronische Synovitis infolge eines Krankheitsschubes vorliegen, bei denen auch das CRP ansteigen kann [121]. CRP-Spiegel höher als 5 mg/dl in Abwesenheit von einer Serositis oder Synovitis macht das Vorliegen einer Infektion sehr wahrscheinlich [115].

Die BSG hat sich als zuverlässiger Aktivitätsparameter des SLE bewiesen [86] und wird als Verlaufparameter regelmäßig kontrolliert. Die oben geschilderten pathophysiologischen Grundlagen des SLE mit Immunkomplexbildung, veränderter Blutzusammensetzung und polyklonaler Antikörperbildung erklären die Verwendung der BSG beim SLE.

Bislang gab es keine Untersuchungen zu LBP als Akute-Phase-Protein beim SLE.

2.4.4. Nierenbeteiligung bei SLE

Die Lupusnephritis ist eine häufige und prognostisch ungünstige Organbeteiligung bei SLE. Sie ist in bis zu 50% der Fälle nachweisbar [131] und hat eine hohe Wahrscheinlichkeit, im Verlaufe der Erkrankung aufzutreten. Die Nephritis bei SLE entsteht unter anderem durch Ablagerungen von Immunkomplexen mit Aktivierung des Komplementsystems [6].

Eine Proteinurie von über 0,5 g/24 Stunden im Sammelurin oder ein nephritisches Sediment mit Erythrozyturie und Akanthozyten bei erhöhter Lupusaktivität weisen auf eine Nierenbeteiligung hin. Der Verdachtsdiagnose sollte eine Nierenbiopsie zur histologischen Sicherung folgen.

Die Lupusnephritis wird nach der 1982 publizierten Einteilung der WHO in 6 Gruppen eingeteilt [15]. Es wurde später ein Aktivitäts- und ein Chronizitätsindex aufgenommen, um reversible und irreversible Läsionen besser beschreiben zu können [4]. Ferner ist eine exaktere Aussage über das Ansprechen der Nierenbeteiligung auf eine immunsuppressive Therapie und das Nierenüberleben möglich [85].

Die Nierenbeteiligung ist, einer der wichtigsten prognostischen Parameter beim SLE, wie mit zahlreichen Studien belegt wurde [64,52,56].

3. Normalkollektiv und Patientenkollektive, Methoden und Statistik

3.1. Normalkollektiv und Patientenkollektive

3.1.1. Herkunft der Kollektive

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden insgesamt 603 Serumproben analysiert, 425 im Normalkollektiv (NK), 120 Serumproben von Patienten mit rheumatoider Arthritis und 58 Serumproben von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes.

Für das NK wurden Blutproben nach Aufklärung und mündlicher Einwilligung sowohl von Mitarbeitern des Universitätsklinikums als auch im Rahmen von Einstellungsuntersuchungen entnommen.

Die untersuchten Seren der Patientenkollektive stammen von Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in ambulanter Betreuung der Universitätsklinik Frankfurt am Main befanden.

3.1.2. Sammlung und Lagerung der Seren

Die Blutentnahme erfolgte bei allen Probanden des Normalkollektivs und bei den Patienten in nüchternem Zustand in der Zeit zwischen acht und zehn Uhr. Es wurde peripheres Venenblut in Serum-Monovetten entnommen. Anschließend wurden die Blutproben mit 2000 Umdrehungen/Minute für zehn Minuten zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde aliquotiert und bei -80°C eingefroren. Innerhalb von sechs Monaten bei erstmaligem Auftauen des Aliquots wurde das nachfolgend beschriebene Testverfahren durchgeführt.

3.1.3. Normalkollektiv

Zur Bestimmung des Normbereiches von Lipopolysaccharid-binding Protein (LBP) im hier verwendeten „IMMULITE LBP“ Immunoassay-Testsystems von DPC Biermann, Bad Nauheim, wurde dieses Kollektiv zusammengestellt. Das NK bestand aus 425 Probanden. Die Voraussetzung für die Aufnahme in das hier erstellte Kollektiv war die Erfüllung der in Tabelle 2 aufgeführten Auswahlkriterien.

Tabelle 2: Auswahlkriterien für das Normalkollektiv

- ?? Zustimmung der Probanden nach mündlicher Aufklärung über den Zweck der Studie
- ?? Anamnestisches Fehlen von neoplastischen Erkrankungen
- ?? Anamnestisches Fehlen von autoimmunologischen Erkrankungen
- ?? Anamnestisches Fehlen von Infektionskrankheiten in den letzten sechs Monaten
- ?? Negative Allergieanamnese
- ?? Unauffälliges Blutbild
- ?? BSG < 20 / 2h
- ?? Keine Einnahme von immunsuppressiven oder stimulierenden Substanzen

Die demoskopischen Daten der 425 Probanden des Normalkollektivs werden in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3: Demoskopische Daten des Normalkollektivs

Anzahl (weiblich / männlich)	425 (238 / 187)
Alter	20 – 59 Jahre
Mittelwert des Alters (w. / m.)	33,5 (32,3 / 34,9) Jahre

3.1.4. Patientenkollektiv mit rheumatoider Arthritis

Die Patienten/-innen des Kollektivs mit rheumatoider Arthritis waren zum Zeitpunkt der Untersuchung, Blutentnahme und Anfertigung der Röntgenbilder in der rheumatologischen Ambulanz in regelmäßiger ambulanter Kontrolle.

Insgesamt wurden 120 Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich LBP, CRP sowie BSG untersucht. Davon waren 86 weibliche und 34 männliche Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 54,8 Jahren und einer mittleren Krankheitsdauer von 10,8 Jahren. Von diesen 120 Patienten konnten 101 hinsichtlich des radiologischen Scores evaluiert werden.

3.1.5. Patientenkollektiv mit systemischem Lupus erythematodes

Das Patientenkollektiv der 58 SLE-Patienten rekrutierte sich ebenfalls aus den regelmäßig betreuten Patienten der Rheuma-Ambulanz.

Insgesamt waren 52 Frauen und 6 Männer in dem Kollektiv vertreten. Das durchschnittliche Alter lag bei 39,1 Jahren und die mittlere Krankheitsdauer bei 7,1 Jahren.

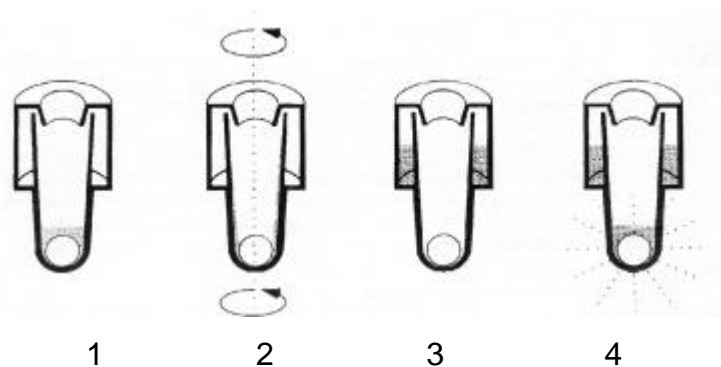
3.2. Methoden

3.2.1. Testsystem zur LBP-Bestimmung

Arbeitsprinzip vom Immulite²

Der LBP Immulite² verwendet parameterspezifische, mit Antikörpern beschichtete Kunststoffkugeln als Festphase, mit alkalischer Phosphatase markierte Reagenzien und ein chemilumineszierendes Enzymsubstrat. Die Kugel befindet sich in speziell hierfür entwickelten Teströhrchen, welche als Reaktionsgefäße für Immunreaktion, Inkubation, Waschschrte und Signalentwicklung dienen (Abbildung 7). Immulite[®] automatisiert den gesamten Testablauf. Zunächst wird die Probe zusammen mit dem Reagenz, an dem die alkalische Phosphatase gebunden ist, bei 37°C inkubiert (Schritt 1). Nach Beendigung der Inkubationszeit wird das Teströhrchen mit hoher Geschwindigkeit um die vertikale Achse gedreht und Wasser zugegeben, um die beschichtete Kugel zu waschen (Schritt 2). Die gesamte enthaltene Flüssigkeit (Probe, überschüssiges Reagenz und Wasser) wird in eine Abfallkammer im Teströhrchen überführt (Schritt 3). Die Kugel ist jetzt frei von allen Rückständen. Anschließend wird der an die Kugel im Boden des Teströhrchens gebundene Marker über ein lumineszierendes Dioxetansubstrat quantifiziert. Das emittierte Licht wird mit einem Photomultiplier (PMT) gemessen (Schritt 4), die Software berechnet für jede Probe ein Ergebnis.

Abbildung 7: Teströhrchen und Testablauf, Schritt 1 – 4



Reagenzien zur LBP-Bestimmung

Teströhrchen und Reagenz wurden bei einer Temperatur von 2 – 8 °C, Kallibratoren und Verdünnungspuffer bei –20°C gelagert.

1. Barcodemarkierte LBP-Teströhrchen enthalten eine Polystyrol-Kugel mit monoklonalem anti-LBP-Antikörper, die gekühlten Röhrchen werden nach dem Öffnen stehen gelassen, bis sie Raumtemperatur erreicht haben.
2. LBP-Reagenz-Container enthält 6,5 ml polyklonalen LBP-Antikörper, konjugiert mit alkalischer Phosphatase.
3. LBP Kallibratoren sind zwei Fläschchen mit lyophilisiertem LBP in einer hohen und einer niedrigen Konzentration in einer Protein-Puffer-Matrix.
4. LBP-Verdünnungspuffer wird zum manuellen Verdünnen der Patientenproben verwendet. 100 ml LBP-freie Protein-Puffer-Matrix mit Konservierungsmittel ist 30 Tage bei 2 – 8 °C und sechs Monate aliquotiert bei – 20°C haltbar.
5. Weitere Module: Chemilumineszenz-Substratmodul (mit dem Dioxetansubstrat), Wasch- und Reinigungsmodul, Halterungen und Verschlüsse der Probenschalen, Probenschalen.

Testablauf der LBP-Bestimmung

Die bei – 80°C eingefrorenen Serumproben der drei unterschiedlichen Kollektive wurden bei Zimmertemperatur aufgetaut.

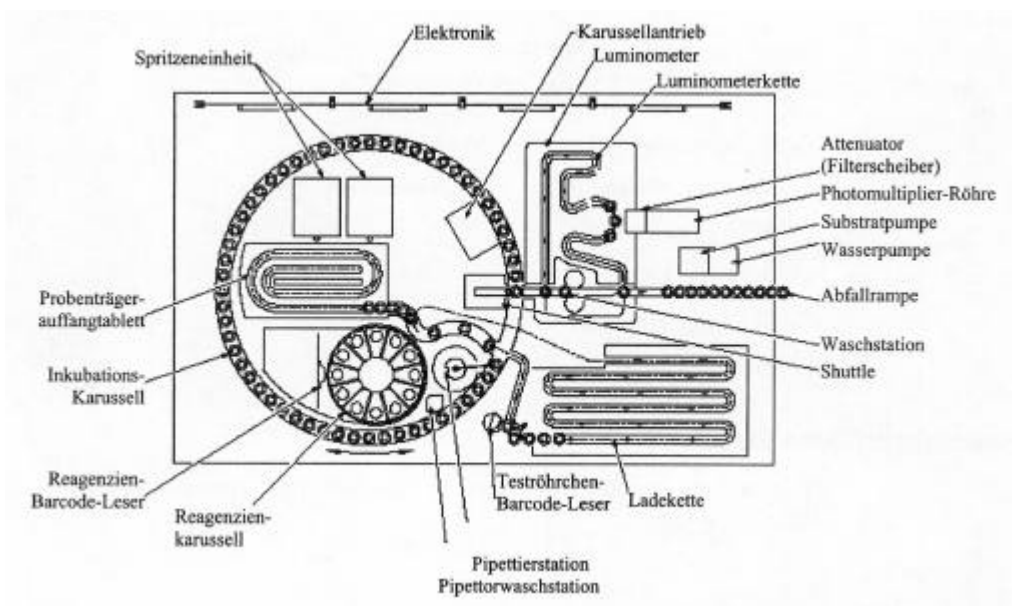
Davon wurden 10 µl entnommen, dann mit 1:101 durch Zugabe von 1000 µl Verdünnungspuffer verdünnt. Die erhaltenen Proben-Verdünnungen wurden in die barcodemarkierten LBP-Teströhrchen pipettiert und dem Gerät zugeführt. Das Immulite[®] Gerät von DPC Biermann (Abbildung 8, Abbildung 9) entnimmt während der Analyse 5 µl der bereitgestellten Verdünnung zur Analyse.

Zunächst findet eine 30-minütige Inkubation von Probe und beschichteter Polystyrol-Kugel bei 37°C statt. Nach Waschvorgang und Zugabe des Substrates wird nochmals für zehn Minuten bei 37°C inkubiert bevor das Maximum der Lumineszenzreaktion erreicht ist und mittels Photomultiplier die Photonenzahl bestimmt wird. Anhand gespeicherter Standardkurven wird die Analytkonzentration errechnet.

Abbildung 8: Immulite[?]



Abbildung 9: Immulite[?] Geräteaufbau



Qualitäts- und Leistungsdaten

Eine vorläufige, von DPC Biermann initiierte Untersuchung ergab bei 160 Probanden für LBP einen Mittelwert von 5,3 $\mu\text{g/ml}$, eine 95% Perzentile von 8,4 $\mu\text{g/ml}$ und einen Absolutbereich von 2,0 $\mu\text{g/ml}$ bis 15,2 $\mu\text{g/ml}$. Diese Werte galten als Richtlinie für die hier dargestellten Untersuchungen. Der Messbereich der Methode liegt bei 0-200 $\mu\text{g/ml}$ und hat eine analytische Sensitivität von 0,2 $\mu\text{g/ml}$. Eine Verdünnungslinearität wurde zwischen 3,9 und 55 $\mu\text{g/ml}$ nachgewiesen.

Es konnte kein signifikanter Effekt seitens Bilirubin oder hämolysierten Proben auf die LBP-Konzentration gefunden werden. Lipämie zeigte keinen signifikanten Effekt bis Triglyceridkonzentrationen von 1500 mg/dl.

3.2.2. Hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen

Die Werte der hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter wurden im Zentrallabor sowie dem hämatologischen, rheumatologischen und immunologischen Labor der Universitätsklinik Frankfurt erhoben. Die jeweiligen Normwerte und Einheiten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4: Referenzbereiche und Einheit der bestimmten Parameter

Wert	Referenzbereich	Einheit
CRP	< 0,8	mg/dl
BSG	1. h < 10; 2. h < 20	mm
C3	90 – 180	mg/dl
dsDNS-Ak	< 30	IU/ml
Leukozyten	4,8 – 10,8	/nl
Hämoglobin	12 – 18	g/dl
Thrombozyten	150 – 440	/nl

CRP wurde mittels des Immunoturbidimetric Assay im automatisierten Untersuchungsgerät für die klinische Chemie von Roche bestimmt.

Die BSG wurde mittels der Westergren-Methode bestimmt.

Die C3-Bestimmung erfolgte im immunologischen Labor durch nephelometrischer Untersuchung am Date Behring Analyser II.

Die Messung der dsDNS-Antikörper erfolgte im Rheuma-Labor mittels eines Enzym Immunoassays von Aesku.lab Diagnostika.

Die hämatologischen Parameter (Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten) wurden mittels eines Bayer Technicon H3 RTX bestimmt.

3.2.3. Radiologische Auswertung

Die Röntgenbilder von Händen und Füßen des Patientenkollektivs mit rheumatoider Arthritis wurden, wie unter 2.3.4 beschrieben, nach dem Larsen- und Ratingen-Score ausgewertet. Hierzu wurden an handelsüblichen Röntgenschirmen mittels einer Lupe die radiologischen Veränderungen der zu beurteilenden Gelenkregionen nach den Scores bewertet und als Gesamtscore addiert.

Der höchstmögliche Gesamtscore für die Larsen-Methode liegt bei 210 und der für die Ratingen-Methode bei 170. Die Larsen-Methode basiert auf dem Scoring von 38 Gelenken an Händen und Füßen, wobei der Score pro Gelenk zwischen null und maximal fünf variieren kann. Das Handgelenk wird als ein Gelenk gewertet und der Score mit fünf multipliziert. Die Ratingen-Methode beurteilt ebenfalls 38 Gelenke mit einem Score von null bis fünf, wobei am Handgelenk einzelne Gelenkflächen beurteilt werden.

Der Unterschied der beiden Scoring-Methoden liegt sowohl in der Beurteilung der eingetretenen Veränderungen als auch in der Beurteilung von gering verschiedenen Gelenkflächen.

3.3. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Computerprogrammen Microsoft Excel und SPSS für Windows Version 7.5.2G (31.Mai1997).

Mit der Anzahl (n), dem Minimal- und Maximal-Wert, dem Median, der 25%- und 75%-Quartile und 95%-Percentile wurden deskriptive Statistiken erhoben.

Der Vergleich der LBP-Normalkollektive wurde mittels Wilcoxon Mann Whitney Test (Vergleich der männlichen und weiblichen Gruppe) und die Altersverteilung über den Mehrgruppenvergleich mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests analysiert.

Die Korrelation der LBP-Werte der beiden Patientenkollektive mit den verschiedenen Parametern wurden über den Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman untersucht.

Signifikante Ergebnisse wurde mit einem Wert von $p \leq 0,05$ definiert.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurde der Box-and-Whiskers-Plot und die Scatterplot Darstellung gewählt.

Bei den Boxplot-Diagrammen sind neben dem Median (schwarze Linien im grauen Kasten), die 25. und 75. Percentile (Bereich des grauen Kastens), der kleinste und größte Wert, die keine Ausreißer sind (Striche außerhalb des Kastens) sowie Ausreißer (o) und Extremwerte (*) wiedergegeben.

4. Ergebnisse

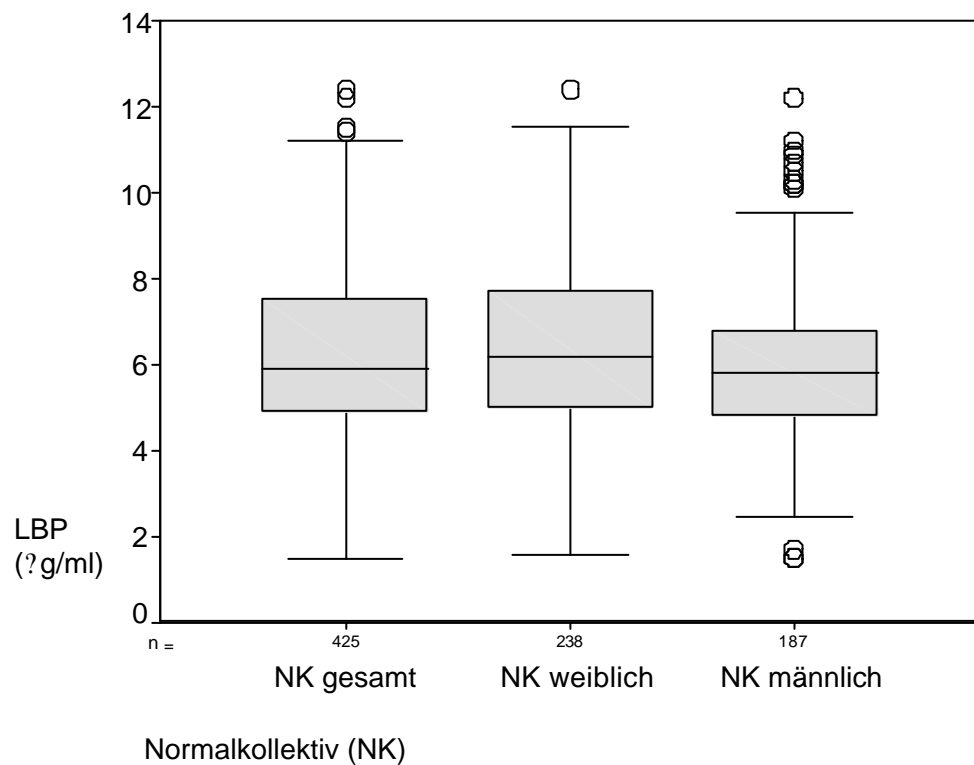
4.1. LBP im Normalkollektiv

In Tabelle 5 sind die gemessenen Werte von Lipopolysaccharid-binding Protein im Normalkollektiv (NK) sowie die nach Geschlecht aufgegliederten Ergebnisse für die weiblichen (w) und männlichen (m) Probanden dargestellt. In der nachfolgenden Box-Plot Abbildung (Abbildung 10) sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

Tabelle 5: LBP-Serumkonzentrationen im Normalkollektiv

NK	n	min	max	Median	25. Percentile	75. Percentile
gesamt	425	1,5	12,4	5,9	4,9	7,5
w	238	1,6	12,4	6,2	5,0	7,7
m	187	1,5	12,2	5,8	4,8	6,8

Abbildung 10: LBP-Serumkonzentrationen im Normalkollektiv



Es konnte mittels Wilcoxon Mann Whitney Test kein signifikanter Unterschied zwischen der weiblichen und männlichen Untergruppe gefunden werden.

Der Normbereich liegt mit der verwendeten Methode im untersuchten Normalkollektiv zwischen 1,8 und 10,0 $\mu\text{g/ml}$ nach der 95%-Perzentile.

In den einzelnen Altersgruppen (20-29, 30-39, 40-49 und 50-59 Jahre) der weiblichen Untergruppe des Normalkollektivs finden sich über den Mehrgruppenvergleich, den Kolmogorov-Smirnov Test, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der gemessenen LBP Werte (Abbildung 11).

Tabelle 6 gibt die gemessenen Werte für Lipopolysaccharid-binding Protein mit den deskriptiven Daten wieder.

Abbildung 11: LBP-Serumwerte der weiblichen Probanden im NK

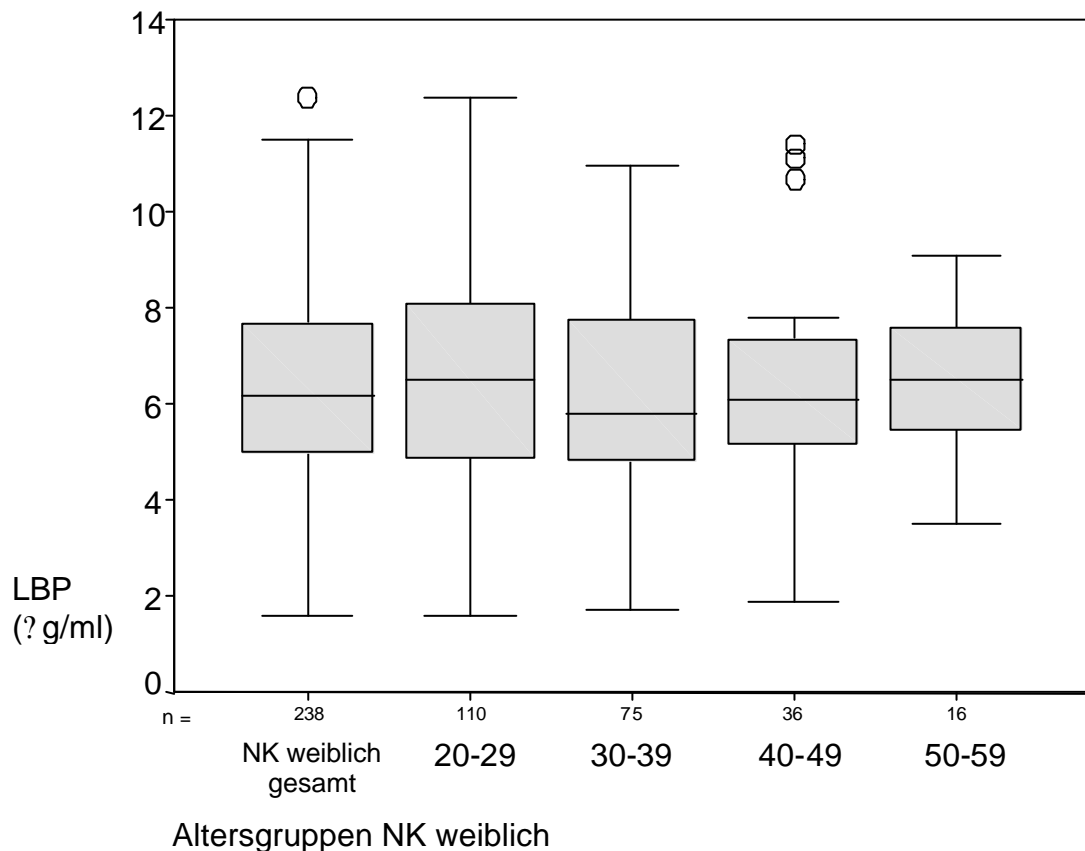
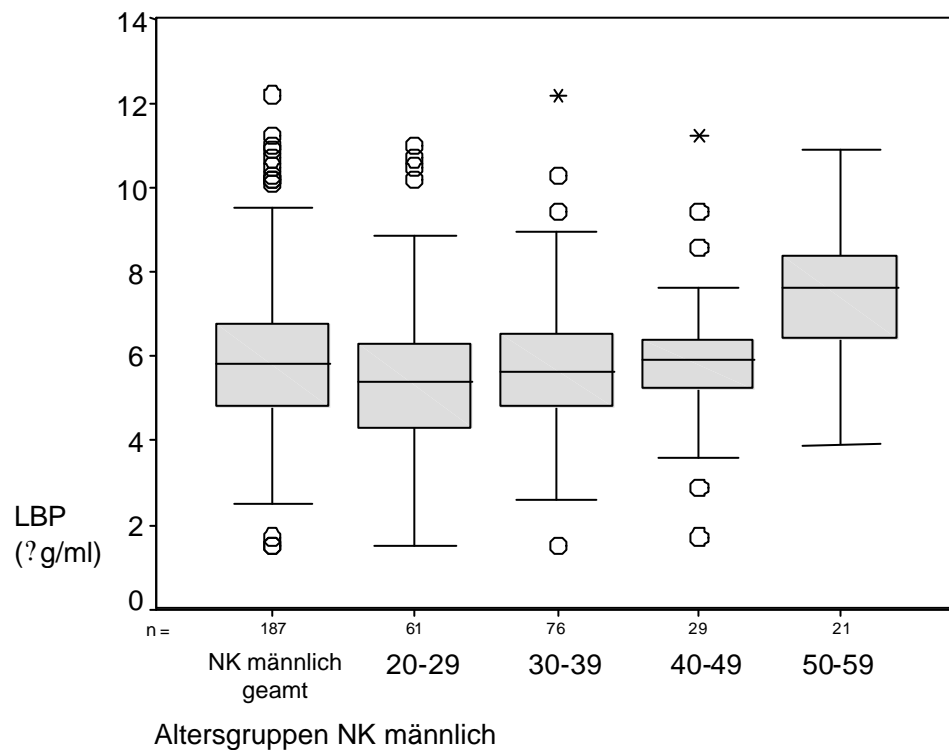


Tabelle 6: Statistik der LBP-Serumwerte der weiblichen Probanden im NK

NK	n	min	max	Median	25. Percentile	75. Percentile
w	238	1,6	12,4	6,2	5,0	7,7
w 20-29	110	1,6	12,4	6,6	4,9	8,1
w 30-39	75	1,7	11	5,8	4,8	7,8
w 40-49	36	1,9	11,4	6,1	5,1	7,5
w 50-59	17	3,5	9,1	6,6	5,4	7,6

In der männlichen Untergruppe des Normalkollektivs zeigen die Altersgruppen 20-29, 30-39 und 40-49 Jahre keinen signifikanten Unterschied in der Höhe der LBP-Werte. Allerdings konnte ein signifikanter Unterschied für die Gruppe der 50-59-jährigen Männer gegenüber den anderen männlichen Altersgruppen nachgewiesen werden (Abbildung 12). Dies wurde statistisch über den Mehrgruppenvergleich nach Kolmogorov-Smirnov berechnet, das Signifikanzniveau betrug $p < 0,0001$.

Abbildung 12: LBP-Serumwerte der männlichen Probanden im NK



Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 7) gibt die deskriptive Statistik der männlichen Untergruppe des Normalkollektivs wider.

Tabelle 7: Statistik der LBP-Serumwerte der männlichen Probanden im NK

NK	n	min	max	Median	25. Percentile	75. Percentile
m	187	1,5	12,2	5,8	4,8	6,8
m 20-29	61	1,5	11	5,4	4,3	6,6
m 30-39	76	1,5	12,2	5,7	4,8	6,6
m 40-49	29	1,7	11,2	5,9	5,2	6,6
m 50-59	21	3,9	10,9	7,6	6,4	8,6

Der Referenzwert liegt für LBP in dem untersuchten Normalkollektiv bei $5,9 \pm 4,1$?g/ml.

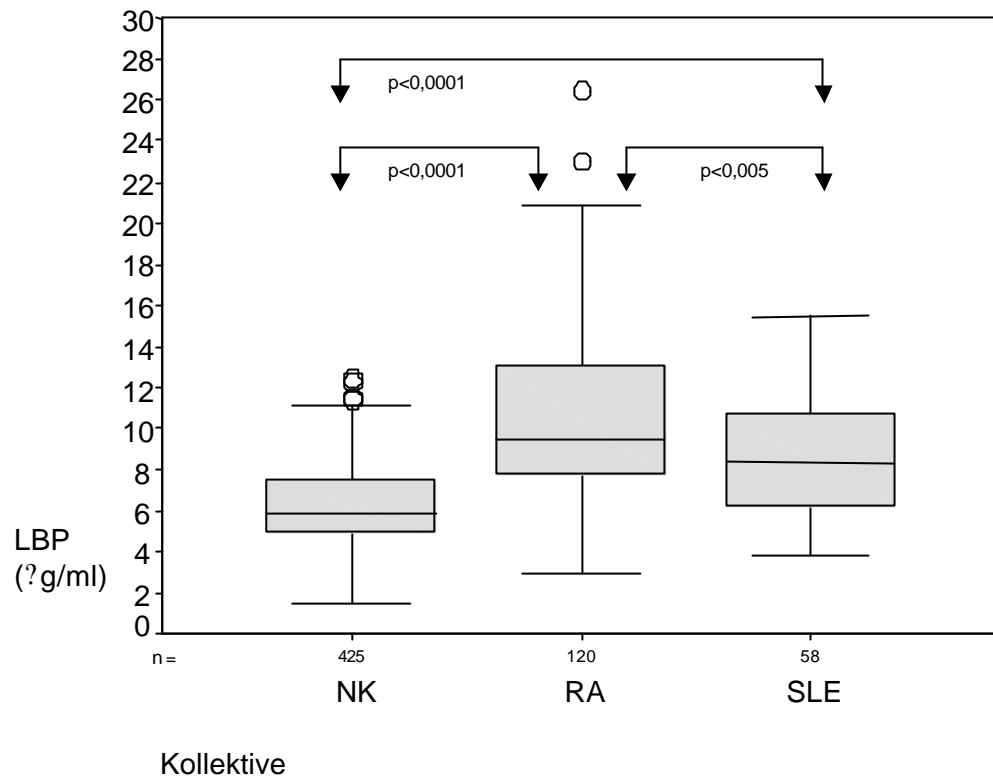
4.2. Vergleich von Normal-, RA- und SLE-Kollektiv

Der Vergleich der drei untersuchten Kollektive ergibt zunächst einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven und dem Normalkollektiv. Auch die beiden Patientenkollektive mit rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematodes zeigen mit dem Wilcoxon-Test einen signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) in der Höhe der gemessenen LBP-Werte. Die Serumlevel für Lipopolysaccharid-binding Protein ist in dem Patientenkollektiv mit rheumatoider Arthritis deutlich höher als bei den Patienten mit SLE (Tabelle 8, Abbildung 13).

Tabelle 8: LBP-Serumwerte in den Kollektiven

NK	n	min	max	Median	25. Percentile	75. Percentile
gesamt	425	1,5	12,4	5,9	4,9	7,5
RA	120	2,9	26,4	9,5	7,7	13,2
SLE	58	3,9	15,5	8,4	6,2	10,8

Abbildung 13: LBP-Serumwerte im Normalkollektiv, RA- und SLE-Kollektiv



4.3. LBP bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die 120 untersuchten Patienten mit rheumatoider Arthritis, 86 Frauen und 34 Männer, waren im Mittel 54,8 Jahre alt. Die durchschnittlichen Erkrankungsdauer lag bei 10,8 Jahren.

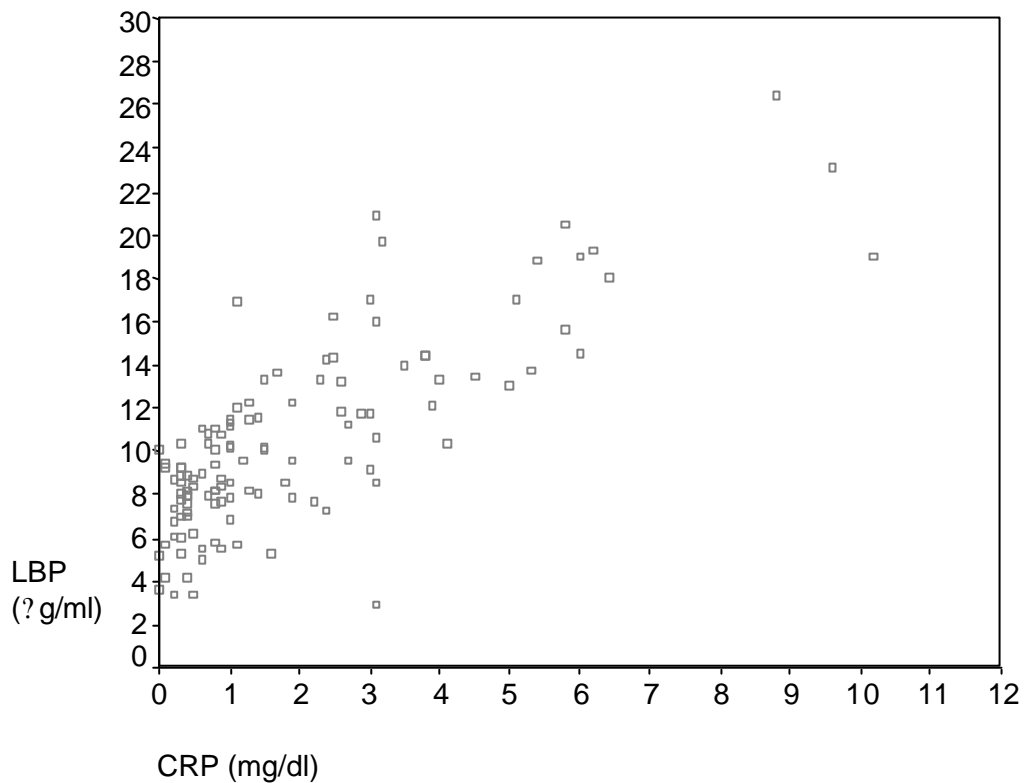
Der mediane Wert für Lipopolysaccharid-binding Protein wurde mit 9,5 µg/dl ermittelt und lag damit höher als die Serumwerte des Normalkollektivs und des Patientenkollektivs mit systemischem Lupus erythematodes. Der maximale LBP-Wert im RA-Kollektiv lag bei 26,4 µg/ml und der minimale bei 2,9 µg/ml (Tabelle 8).

4.3.1. LBP im Vergleich mit CRP

Das C-reaktive Protein variierte in diesem Kollektiv zwischen 0 und 10,2 mg/dl mit einem Median von 1,1 mg/dl.

Die nachfolgende Abbildung 14 gibt den hochsignifikanten Vergleich zwischen LBP und CRP wider, der bei $r=0,721$ ($p<0,0001$) lag.

Abbildung 14: Vergleich von LBP und CRP im RA-Kollektiv



4.3.2. LBP im Vergleich mit BSG

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit in der ersten Stunde betrug zwischen 1 und 90 mm. Der Median lag bei 18 mm. Die BSG der zweiten Stunde lag minimal bei 5 mm, maximal bei 125 mm und im Median bei 42,5 mm.

Aus den Abbildungen 15 und 16 sind die hochsignifikanten Korrelationen zwischen LBP und der BSG der ersten und zweiten Stunde ersichtlich.

Die mit dem Spearman-Rank-Test untersuchten Werte ergaben eine Korrelation von $r=0,568$ ($p<0,0001$) für LBP und BSG der ersten Stunde. Die Korrelation von LBP und BSG der zweiten Stunde ergab mit $r=0,568$ ($p<0,0001$) einen identischen Vergleich.

Abbildung 15: Vergleich von LBP und BSG der 1.Stunde im RA-Kollektiv

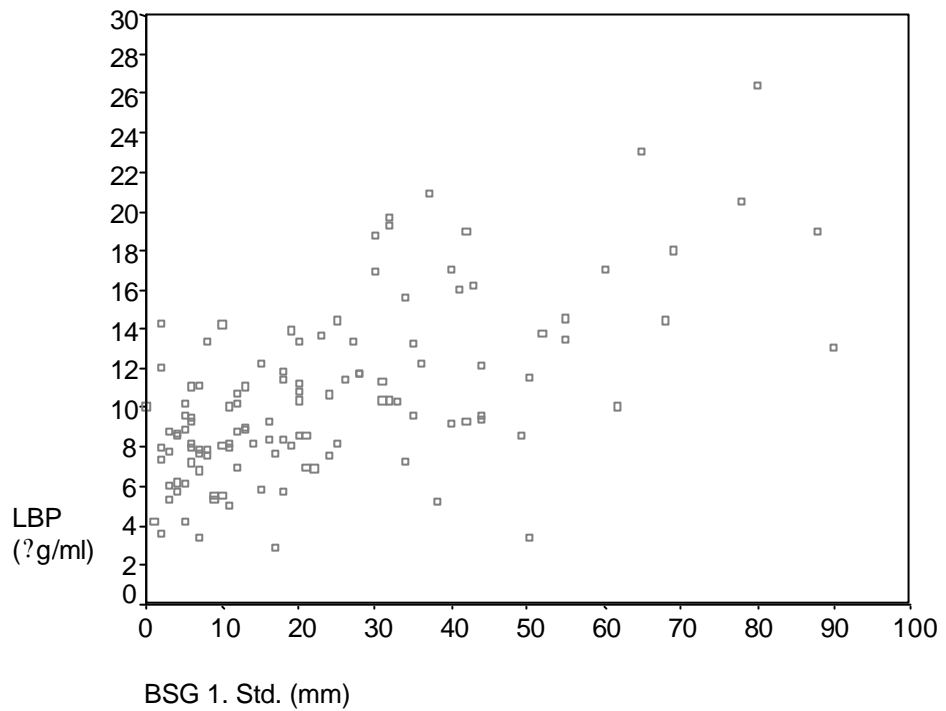
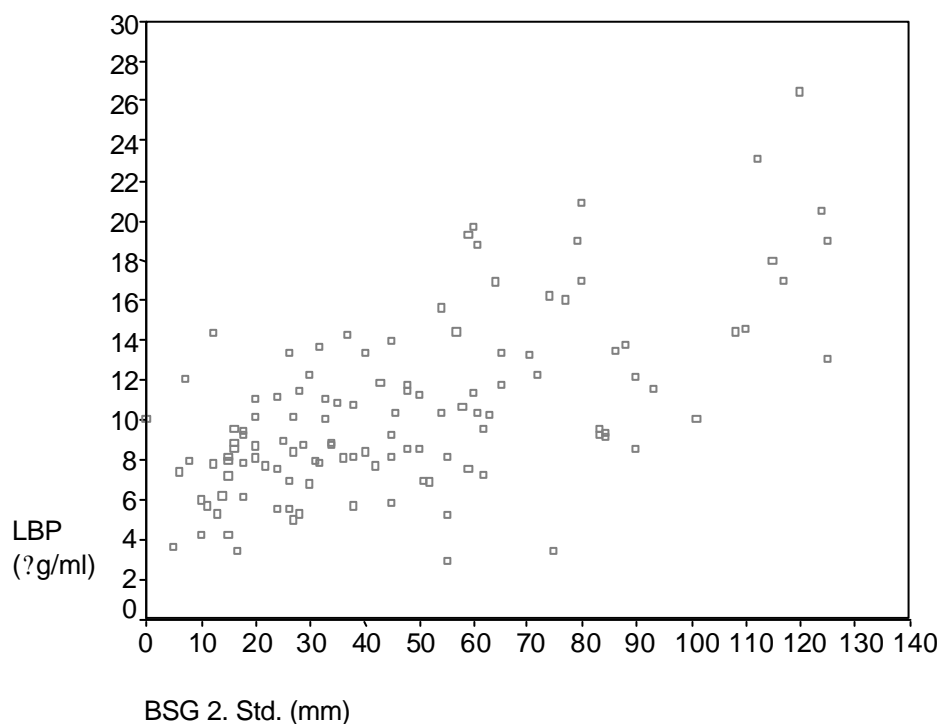


Abbildung 16: Vergleich von LBP und BSG der 2.Stunde im RA-Kollektiv



4.3.3. LBP im Vergleich mit dem radiologischen Score

Der Vergleich zwischen LBP und den beiden ermittelten radiologischen Scores nach Larsen und Ratingen ergab signifikante Vergleiche.

Der mediane Larsen-Score lag bei 73, minimal bei 0 und maximal bei 174.

Der Ratingen-Score variierte zwischen 0 und 146 mit einem Median von 47.

Die über den nicht-parametrischen Test von Spearman-Rank untersuchten Werte von LBP und dem Larsen Score ergab eine Korrelation von $r=0,260$ ($p=0,009$). Der Vergleich von LBP und Ratingen-Score ergab eine Korrelation von $r=0,244$ ($p=0,014$). Damit ist das Akute-Phase-Protein Lipopolysaccharid-binding Protein mit beiden radiologischen Scores in dieser Untersuchung signifikant korreliert.

Abbildung 17: Vergleich von LBP mit dem Larsen-Score

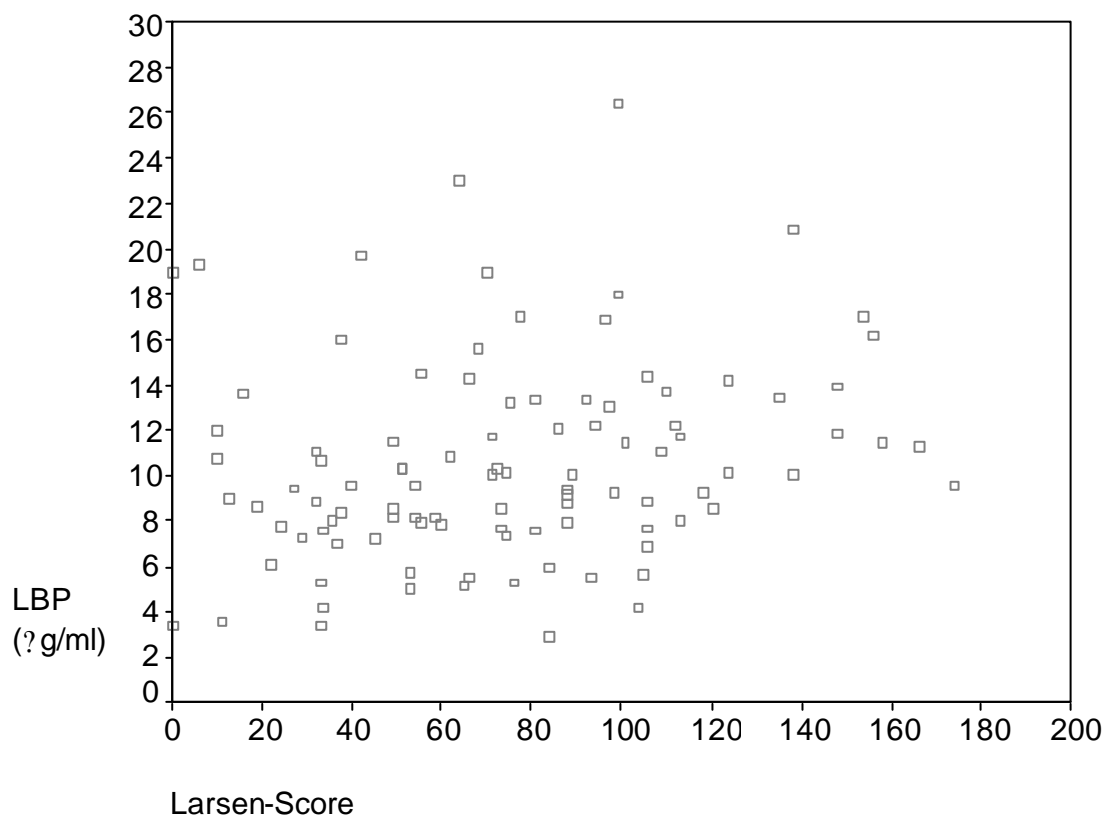
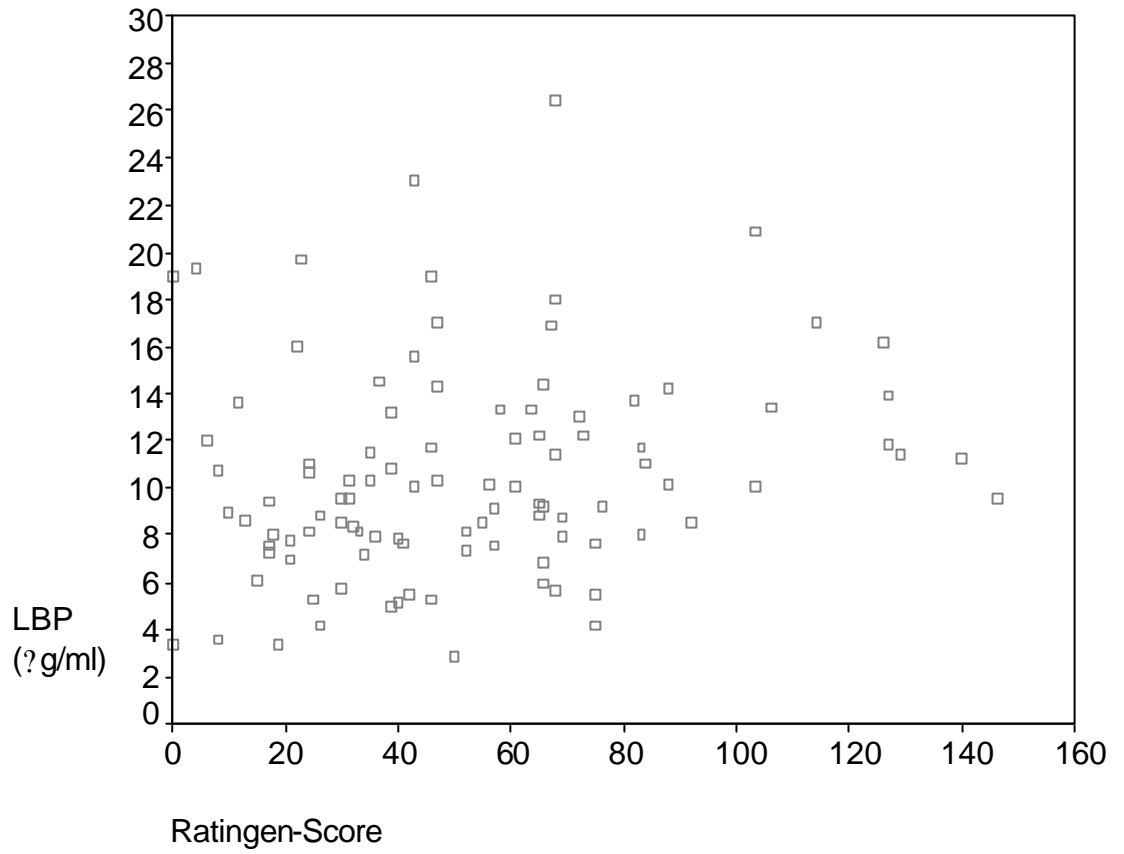


Abbildung 18: Vergleich von LBP mit dem Ratingen-Score



4.4. LBP bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes

Es wurden 58 Patienten mit systemischem Lupus erythematodes untersucht, 52 Frauen und sechs Männer. Das mittlere Alter lag bei 39,1 Jahren, die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 7,1 Jahren.

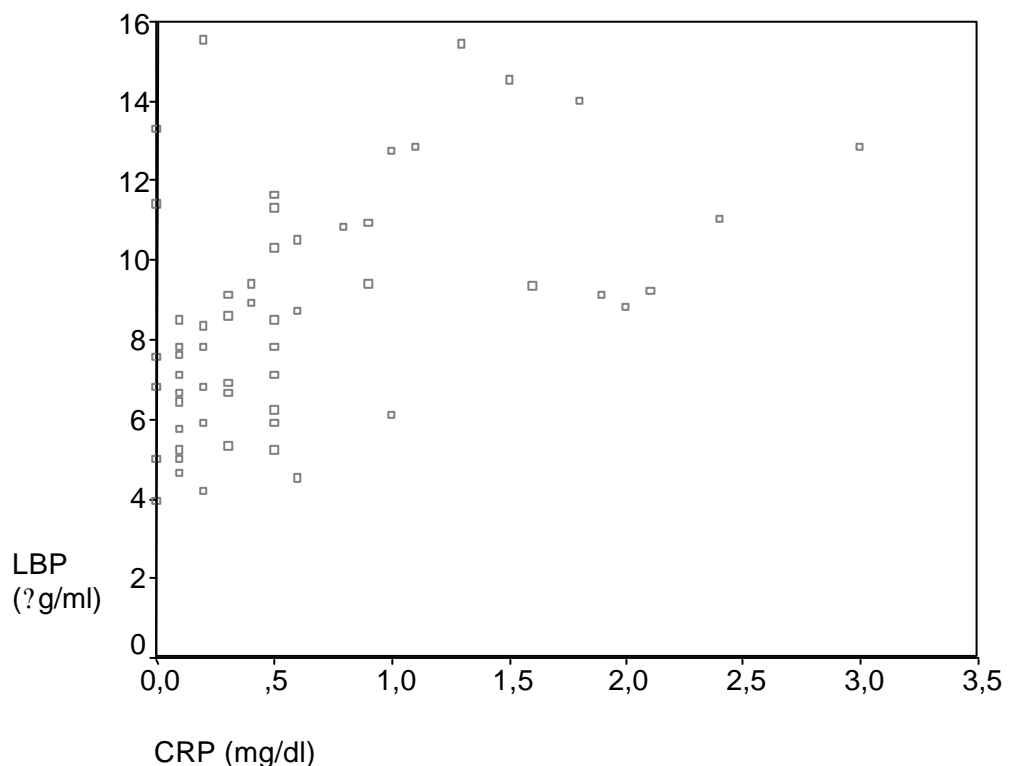
Der mediane LBP-Wert im SLE-Kollektiv lag bei 8,4 μ g/ml, das Minimum bei 3,9 μ g/ml, das Maximum bei 15,5 μ g/ml.

4.4.1. LBP im Vergleich mit CRP

Der CRP-Wert im Patientenkollektiv mit SLE betrug zwischen 0 und 3,0 mg/dl, der Median lag bei 0,35 mg/dl.

Die nachfolgende Abbildung zeigt den Vergleich von LBP und CRP im SLE - Kollektiv. Die Korrelation der beiden akute-Phase-Proteine ist mit $r=0,471$ hochsignifikant ($p<0,0001$).

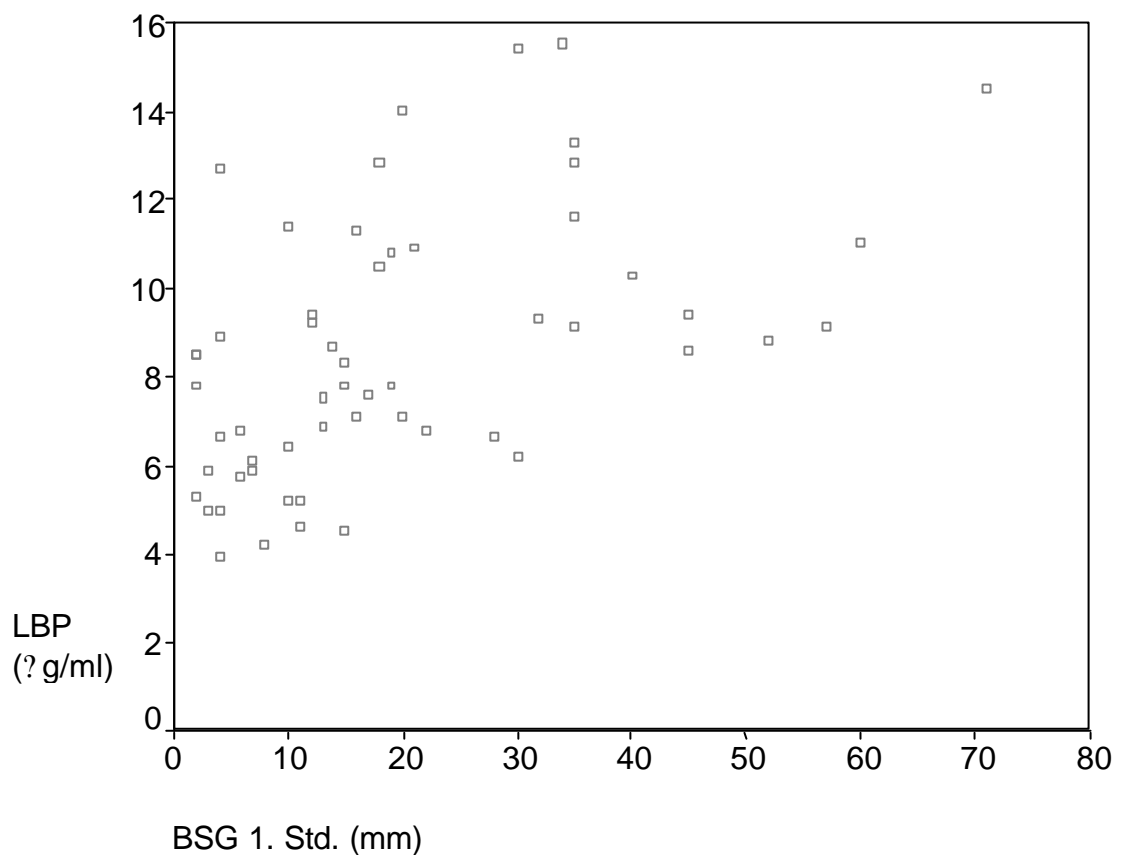
Abbildung 19: Vergleich von LBP und CRP im SLE-Kollektiv



4.4.2. LBP im Vergleich mit BSG

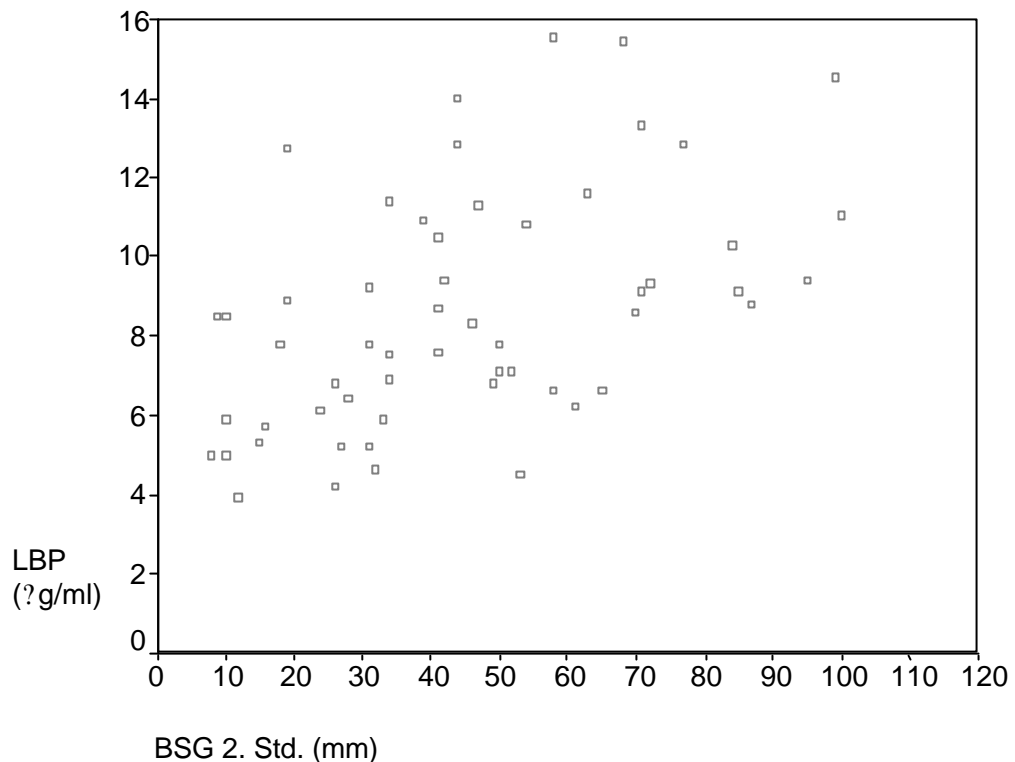
Die Werte für die BSG der ersten Stunde liegen zwischen 2 und 71 mm mit einem Median von 15 mm. Der Vergleich von LBP und BSG 1. Stunde (Abbildung 20) ergibt mit dem nicht-parametrischen Test nach Spearman-Rank mit $r=0,528$ eine signifikante Korrelation ($p<0,0001$).

Abbildung 20: Vergleich von LBP und BSG der 1. Stunde im SLE-Kollektiv



Die Werte für die BSG der zweiten Stunde lagen zwischen 8 und 100 mm mit einem Median von 41,5 mm. Die ermittelte Korrelation lag bei $r=0,500$ ($p<0,0001$). Die folgende Abbildung 21 gibt den Vergleich von LBP und BSG der 2. Stunde graphisch wieder.

Abbildung 21: Vergleich von LBP und BSG der 2. Stunde im SLE-Kollektiv



4.4.3. LBP im Vergleich mit C3 und dsDNS-Antikörper

Die Serumwerte für C3 lagen bei dem Patientenkollektiv mit systemischem Lupus erythematodes zwischen 38,6 und 160 mg/dl. Der Median von Komplement C3 lag bei 86,1 mg/dl.

Die Serumkonzentrationen der dsDNS-Antikörper waren stark unterschiedlich und variierten zwischen 0 und 869 IU/ml.

Die folgenden Abbildungen zeigen graphisch die fehlende Korrelation zwischen dem in der Arbeit untersuchten LBP und den beiden Aktivitätsparametern C3 (Abbildung 22) und dsDNS-Antikörpern (Abbildung 23). Für den Vergleich von LBP und C3 ergab sich ein $p = 0,394$ und für den Vergleich von LBP mit dsDNS-Antikörper ergab sich ein $p = 0,868$.

Abbildung 22: Vergleich von LBP und C3 im SLE-Kollektiv

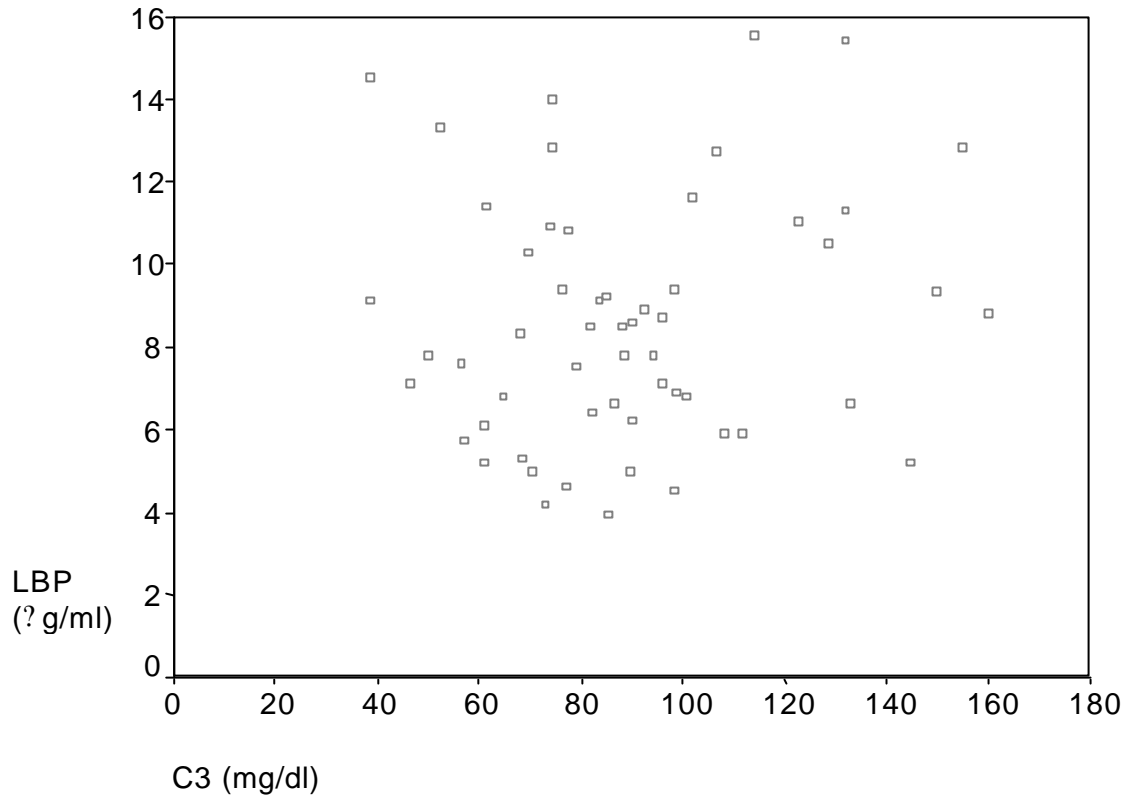
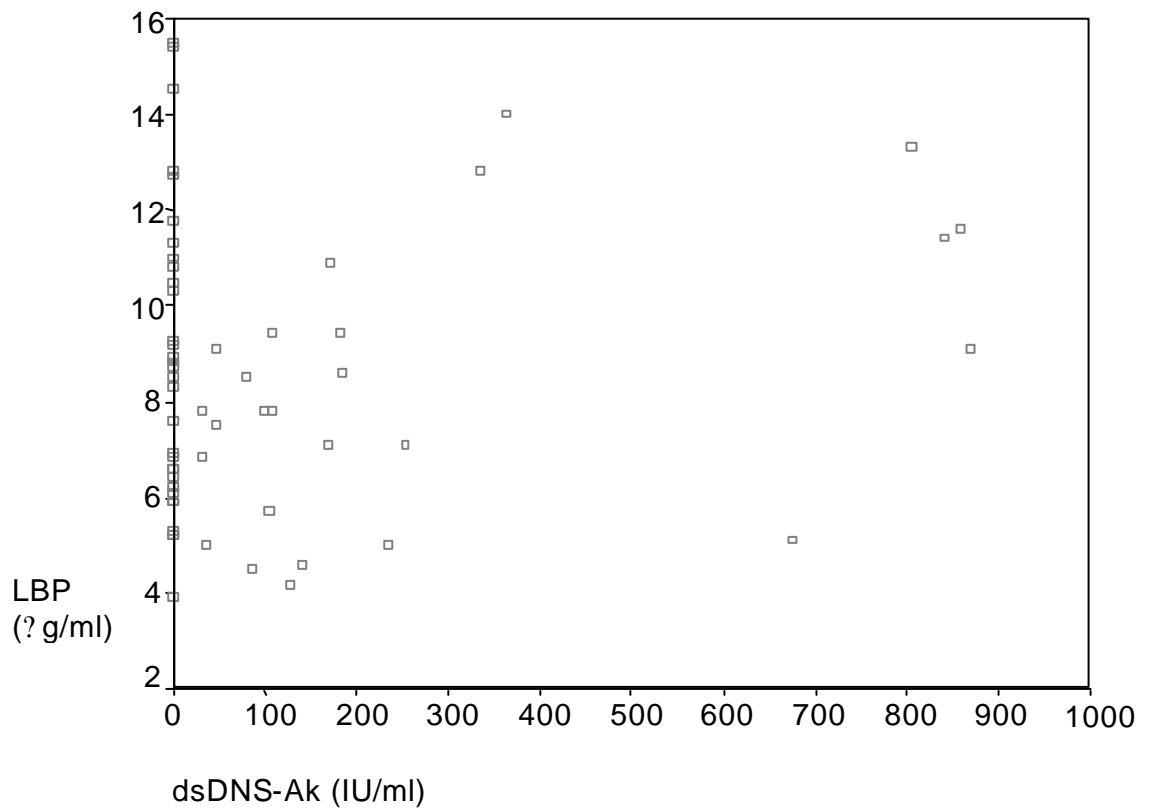


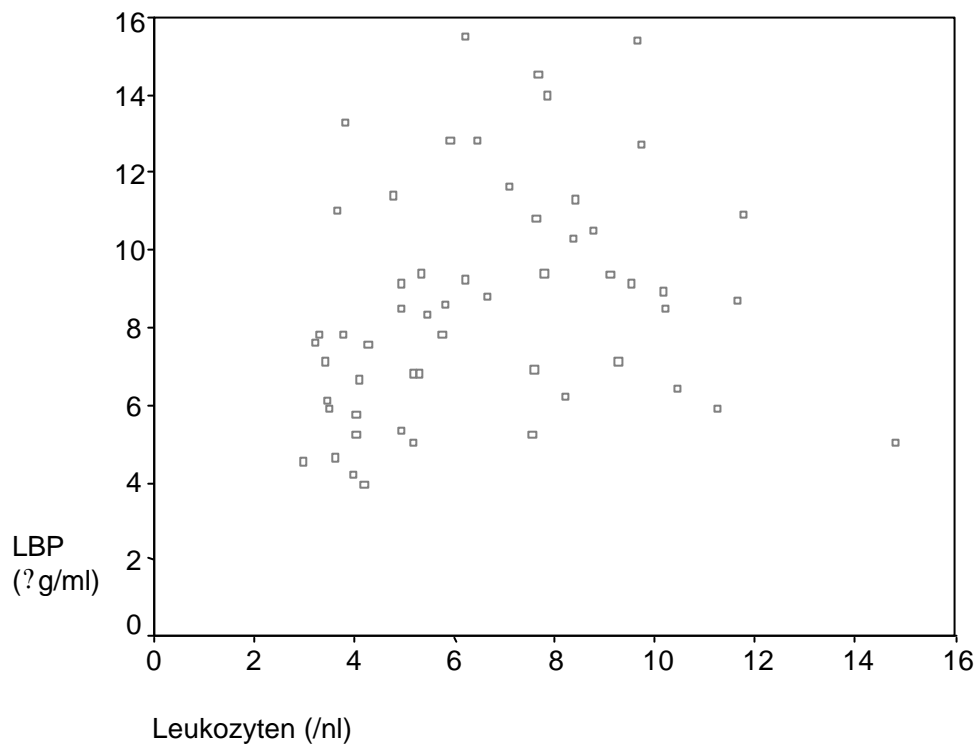
Abbildung 23: Vergleich von LBP und dsDNS-Antikörper im SLE-Kollektiv



4.4.4. LBP im Vergleich mit Leuko- und Thrombozyten

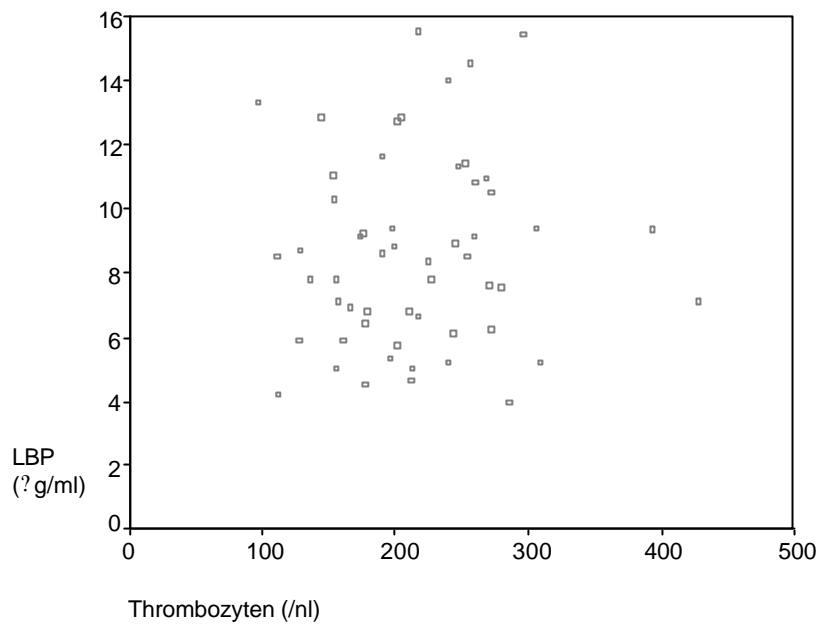
Die Blutbildergebnisse für Leukozyten im SLE Patientenkollektiv ergaben Werte von 2,98/nl bis 14,82/nl mit einem Median von 5,93/nl. Daraus resultierte mit $r=0,324$ eine signifikante Korrelation von LBP mit den Leukozytenwerten ($p=0,014$) (Abbildung 24).

Abbildung 24: Vergleich von LBP und Leukozyten im SLE-Kollektiv



Die gemessenen Thrombozytenzahlen lagen zwischen 97 und 429/nl mit einem Median von 211/nl. Das Akute-Phase-Protein Lipopolysaccharid-binding Protein korreliert nicht signifikant mit den Thrombozytenzahlen in dem untersuchten SLE-Patientenkollektiv ($p=0,512$). Die folgende Abbildung 25 stellt dies graphisch dar.

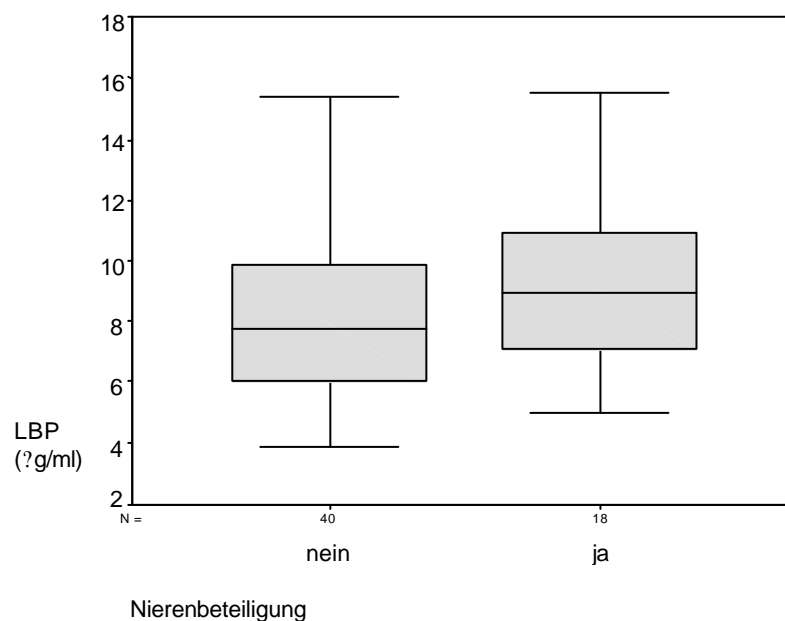
Abbildung 25: Vergleich von LBP und Thrombozyten im SLE-Kollektiv



4.4.5. LBP im Vergleich mit Vorliegen einer Nierenbeteiligung bei SLE

In dem untersuchten Patientenkollektiv mit systemischem Lupus erythematodes lag bei 18 Patienten eine Nierenbeteiligung vor. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Serumkonzentration des Akute-Phase-Proteins und dem Vorliegen einer Nierenbeteiligung ermittelt werden ($p=0,208$) (Abbildung 26).

Abbildung 26: Vergleich von LBP und Nierenbeteiligung im SLE-Kollektiv



5. Diskussion

Die beiden für ihre jeweiligen Krankheitsgruppen modellhaften rheumatischen Systemerkrankungen, die rheumatoide Arthritis (RA) und der systemische Lupus erythematoses (SLE), gehen mit einer schubweisen Erhöhung von Akute-Phase-Proteinen und/oder Veränderungen der BSG einher. Beides sind chronisch-entzündliche Erkrankungen, die eine erhöhte Mortalität und deutliche Einschränkung der Lebensqualität verursachen.

Bei chronischen inflammatorischen Erkrankungen ist die Bestimmung der Akute-Phase-Reaktion aufgrund ihrer Bedeutung für Prognose, Verlaufsbeurteilung und Therapieansprechen für den klinischen Alltag von großer Bedeutung. Da bei unterschiedlichen Erkrankungen verschiedene Teile der Akute-Phase-Reaktion im Vordergrund liegen können, ist die differenzierte Evaluation vorhandener Parameter wichtig. Es sollte nur der jeweils geeignetste Parameter für die Einschätzung des Ausmaß der systemischen Inflammation verwendet werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Bedeutung eines vergleichsweise neuen Akute-Phase-Proteins, Lipopolysaccharid-binding Protein, bei der RA und dem SLE zu evaluieren. Dabei sollte auf die Korrelation von LBP mit dem CRP und der BSG und insbesondere auf die prognostisch wichtigen Faktoren beider Erkrankungen, den radiologischen Veränderungen bei der RA und der Nierenbeteiligung beim SLE, eingegangen werden.

Für ein besseres Verständnis des Verhaltens von LBP-Serumkonzentrationen bei den vorgenannten Erkrankungen sollten erste Daten gewonnen werden, um den in dieser Arbeit untersuchten Parameter ggf. gewinnbringend in der klinischen Praxis zum Einsatz bringen zu können.

5.1. LBP im Normalkollektiv

Der in dieser Arbeit verwendete Immunoassay von DPC Biermann zeigte vergleichbare Referenzwerte für LBP wie sie bereits in vorausgegangenen Arbeiten unter Verwendung anderer Methoden nachgewiesen werden konnten.

Mit dem Immulite[®] Gerät wurde ein Referenzwert von $5,9 \pm 4,1$ $\mu\text{g/ml}$ gemessen. Andere Methoden, wie zum Beispiel der Radioimmunoassay, zeigten mit $17,8 \pm 4,3$ $\mu\text{g/ml}$ etwas höhere Referenzwerte [47]. Bei Untersuchungen mittels ELISA-Testsystemen wurde in Normalkollektiven ein Referenzwert von $4,1 \pm 1,65$ $\mu\text{g/ml}$ gemessen [92].

In dieser Studie konnten im Normalkollektiv weder geschlechts- noch altersbedingte Unterschiede gefunden werden. Lediglich in der Gruppe der 50-59 Jahre alten Männer zeigte sich eine diskrete Abweichung. Diese Untergruppe hatte mit $7,6 \pm 3,6$ $\mu\text{g/ml}$ einen signifikant höheren Referenzwert. Warum nur diese eine Untergruppe andere Referenzwerte zeigte, kann dabei nicht schlüssig erklärt werden. Einerseits muss natürlich der deutlich kleinere Gruppenumfang als mögliche Ursache erwähnt werden. Andererseits ist bekannt, dass bei älteren Menschen, insbesondere bei Männern, auch eine höhere Inzidenz für die Koronare Herzerkrankung vorliegt. Diese kann stumm verlaufen. Theoretisch ist es denkbar, dass mit den erhöhten LBP-Werten die erhöhte Rate an Koronarer Herzerkrankung (KHK) widerspiegelt wird. Für CRP, ebenfalls ein Akute-Phase-Protein der Klasse 1, konnte die Beziehung von erhöhten Werten und der Ausprägung der KHK gezeigt werden [48]. Ferner konnte dabei mit einem ultrasensitiven Immunoassay eine Korrelation zwischen CRP und dem Alter festgestellt werden. Für LBP liegen diesbezüglich bislang keine Untersuchungen vor, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, ob die LBP-Normwerterhöhung für 50-59-jährige Männer auf eine mögliche KHK zurückzuführen ist oder ob mit sensitiven Methoden alle Akute-Phase-Proteine in älteren Altersgruppen höhere Normwerte ergeben.

Die Möglichkeit einer bislang unentdeckten chronischen Erkrankung ist in der älteren Untergruppe wahrscheinlicher als bei den jüngeren Altersgruppen. Bereits in den jüngeren Altersgruppen konnte in einer Untersuchung nachgewiesen werden, dass eine BSG-Erhöhung Erkrankungen 2-10 Jahre vorausgehen kann [33]. Dies wäre ein weiterer Erklärungsversuch für den erhöhten Referenzwert von LBP-Serumkonzentrationen bei der Altersgruppe der 50-59 Jahre alten Männer.

Andere Untersuchungen bezüglich der altersbezogenen Referenzwerte für LBP liegen bislang nicht vor, so dass diese Erhöhung in der Untergruppe nicht ausreichend oder gar abschließend geklärt werden kann. Nur weitere umfangreichere Untersuchungen bezüglich der Referenzwerte bei unterschiedlichen Altersgruppen wird hier möglicherweise eine klare Aussage erlauben.

5.2. LBP bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Im Patientenkollektiv mit rheumatoider Arthritis wurden signifikant höhere LBP-Serumkonzentrationen gemessen als im Normalkollektiv. Dies ist am ehesten mit der chronischen Entzündungsreaktion der RA zu erklären, bei der eine vermehrte Produktion von Akute-Phase-Proteinen erfolgt. In Untersuchungen von LBP bei Erkrankungen, die auch mit einer erhöhten Akute-Phase-Reaktion einhergehen, wie zum Beispiel Sepsis, ARDS und akute Pankreatitis, konnten auch signifikant erhöhte LBP-Serumkonzentrationen festgestellt werden [25,92,82].

Eine Remission der rheumatoiden Arthritis kann mit einer normwertigen Produktion der Akute-Phase-Proteine im Referenzbereich ablaufen, was daran ablesen werden kann, dass die medianen LBP-Serumkonzentrationen des RA-Patientenkollektivs mit 9,8 μ g/ml am oberen Ende des Referenzbereichs von LBP des Normalkollektivs liegt, der 1,8 – 10,0 μ g/ml

beträgt. Das bedeutet, dass normwertige LBP-Serumkonzentrationen keinen Ausschluß einer möglicherweise vorliegenden rheumatoiden Arthritis zulassen. Das Akute-Phase-Protein LBP kann nicht als Parameter zur Diagnosestellung einer RA herangezogen werden. LBP verhält sich also vergleichbar mit CRP oder der BSG, bei denen keine Spezifität bezüglich der Diagnosestellung einer rheumatoiden Arthritis bestehen [10]. Bereits in der Arbeit von Heumann et al. [51] konnte mittels LBP-Messungen in Synovialflüssigkeit nicht zwischen einer rheumatoiden Arthritis, einer reaktiven Arthritis und degenerativen Arthropathien unterschieden werden. Somit unterstützt diese Arbeit die These, dass LBP als Akute-Phase-Protein das Ausmaß einer systemischen Entzündungsreaktion widerspiegelt, aber nicht als diagnostischer Parameter bei der RA herangezogen werden kann.

Die maximale im RA-Patientenkollektiv gemessene Serumkonzentration von LBP betrug 26,4 µg/ml. Dieser Wert liegt weit unterhalb vorbeschriebener Werte, die zum Beispiel bei akuten Krankheitsbildern, Sepsis oder ARDS, erreicht werden. Hier liegen die LBP-Konzentrationen bei bis zu 162 µg/ml [92,82]. Die geringe, aber signifikante Erhöhung der LBP-Serumkonzentrationen bei der RA gegenüber dem Normalkollektiv mag an der niedrigeren chronischen Entzündungsreaktion bei dieser Erkrankung im Gegensatz zu akuten Krankheitsbildern liegen.

Die in der Untersuchung gemessene hohe Korrelation von LBP mit CRP ist am ehesten mit der Tatsache zu erklären, dass beides Akute-Phase-Proteine der Klasse 1 sind. Die Geninduktion beider Proteine erfolgt durch die gleichen Zytokine, IL-1 und IL-6 [35,5,66,136,108]. Bei der rheumatoiden Arthritis wird die chronische Entzündungsreaktion nachgewiesenermaßen durch erhöhte Serumkonzentrationen von IL-1, IL-6 und TNF-α unterhalten [14]. Beide Proteine, CRP und LBP, werden somit gleichermaßen durch die Zytokine über eine erhöhte Geninduktion produziert. Otterness konnte korrelierende Konzentrationen von CRP und IL-6 bei der rheumatoiden Arthritis nachweisen [94]. In Untersuchungen von Erwin et al. über LBP bei der akuten Pankreatitis war ebenfalls eine Korrelation von LBP und CRP zu finden, wobei zusätzlich IL-6 als Zytokin mit der Höhe der Akute-Phase-Proteine im Serum korrelierte [25].

Die hochsignifikante Korrelation von LBP und der BSG, die $p < 0,0001$ beträgt, überrascht nicht, da die BSG zwar unspezifischer, aber trotzdem die Akute-Phase-Reaktion mit den typischen serologischen Veränderungen abbildet. In einer Arbeit von Arvidsson et al. konnte bei der rheumatoiden Arthritis eine gute Korrelation aller untersuchten Akute-Phase-Marker, inklusive BSG und CRP, gefunden werden [3]. Auch Wolfe konnte eine Vergleichbarkeit von CRP und BSG bei der RA feststellen [141]. In dieser Arbeit sind die Ergebnisse nun durch eine signifikante Korrelation von LBP mit beiden gut untersuchten Markern indirekt nachvollziehbar.

Der Vergleich von LBP mit den radiologischen Veränderungen bei der rheumatoiden Arthritis ergaben eine signifikante Korrelation mit einem p-Wert von 0,009 für den Larsen-Score und 0,014 für den Ratingen-Score.

Damit kann anhand dieser retrospektiven Untersuchung die Vermutung geäußert werden, dass die Serumkonzentration des Akute-Phase-Proteins LBP einen gemessenen prädiktiven Wert für die radiologischen Veränderungen und somit den Schweregrad der Erkrankung darstellt.

In anderen klinischen Untersuchungen von LBP bei entzündlichen Erkrankungen konnte zwar auch eine signifikante Korrelation von LBP und anderen Akute-Phase-Proteinen gefunden werden [25], bislang wurden aber voneinander abweichende Ergebnisse bezüglich einer vorhandenen Korrelation zum Schweregrad der untersuchten Erkrankung publiziert [12,82].

Die dargestellten Ergebnisse von LBP in Verbindung mit dem Larsen- und Ratingen-Score können gut mit zahlreichen anderen Untersuchungen klassischer Marker der Akute-Phase-Reaktion verglichen werden. So konnten Listing et al. nachweisen, dass erhöhte CRP- und BSG-Werte Marker für die radiologische Progression bei rheumatoider Arthritis sind [74]. Erhöhte CRP-Werte waren am Beginn einer DMARD-Therapie prädiktiv für erosive Veränderungen nach vier Jahren. Eine kontinuierliche CRP-Erhöhung länger als zwölf Monate zeigte ein erhöhtes Risiko für erosive Veränderungen als kürzere Perioden. Auch in der über 19 Jahre verlaufenden prospektiven und longitudinalen Untersuchung von Wolfe und

Sharp konnte eine starke Korrelation von Blutsenkung und der radiologischen Progression nachgewiesen werden [142]. Weitere Arbeiten belegen das gleiche Ergebnis für CRP und BSG [132,18,17,129,84].

Einige dieser Untersuchungen sind mit zeitlichen Verläufen der CRP-, BSG-Höhe und dem radiologischen Verlauf erstellt worden und haben somit eine stärkere Aussagekraft als die in dieser Schrift dargelegten einzeitigen Ergebnisse. Die Korrelationen zwischen CRP und radiologischer Progression beträgt in Arbeiten von Hassell et al., Matsuda et al., Plant et al. und van Leeuwen et al. zwischen 0.4 und 0.66 [47,84,96,131]. Diese etwas höhere Korrelation zwischen Akute-Phase-Protein-Serumkonzentrationen und radiologischen Veränderungen ist wahrscheinlich auf die höhere Aussagekraft der Longitudinaluntersuchungen zurückzuführen. Dennoch bestätigt auch diese Arbeit die signifikante Korrelation von akute-Phase-Markern (in diesem Fall LBP) und dem radiologischen Score bei der RA.

In der hier vorgelegten Untersuchung konnte eine signifikante Korrelation sowohl von LBP mit CRP und BSG als auch von LBP mit dem radiologischen Score gezeigt werden. Dies weist auf die grundsätzlich vergleichbare Wertigkeit der Akute-Phase-Proteine von LBP und CRP und der BSG in Bezug auf die radiologischen Veränderungen bei der rheumatoiden Arthritis hin.

5.3. LBP bei Patienten mit systemischem Lupus erythemaodes

Die Serumkonzentrationen von LBP sind im SLE-Patientenkollektiv signifikant höher als im Normalkollektiv. Auch in diesem Patientenkollektiv befindet sich der mediane LBP-Wert mit 8,4 μ g/ml im Referenzbereich des Normalkollektivs. Anhand der LBP-Serumkonzentration kann somit im Einzelfall nicht zwischen gesunden und an SLE-erkrankten Probanden unterschieden werden.

Es ist bekannt, dass die klassischen Parameter der Akute-Phase-Reaktion, insbesondere das CRP, beim SLE selbst im akuten Krankheitsschub nicht wesentlich erhöht sind [35,65,42]. Die maximal gemessene LBP-Serumkonzentration betrug 15,5 μ g/ml im SLE-Patientenkollektiv gegenüber 12,4 μ g/ml im Normalkollektiv. Diese geringe, wenn auch signifikante Erhöhung von LBP beim SLE gegenüber dem Normalkollektiv lässt sich demnach mit den Untersuchungen an anderen Akute-Phase-Proteinen vergleichen. Auch die hohe Korrelation zwischen LBP und CRP ($p < 0,0001$) in diesem Patientenkollektiv spricht für eine Vergleichbarkeit von LBP mit anderen Akute-Phase-Proteinen der Klasse 1. Hier ist, wie schon unter 5.2. erwähnt, die gleiche Zytokin-Induktion als wahrscheinliche Ursache für das gleiche Verhalten von LBP und CRP anzunehmen. Bislang gibt es nur Vermutungen, weshalb lediglich eine geringe Erhöhung der akute-Phase-Proteine beim systemischen Lupus erythematodes gefunden wird. Als wichtige Möglichkeiten werden zur Zeit die Beteiligung grundsätzlich anderer Zytokine, eine veränderte Reaktion der Hepatozyten auf die Zytokine, verstärkte Clearance der Akute-Phase-Proteine oder Messfehler aufgrund von Bindungen an Immunkomplexe diskutiert [42].

Neben der hohen Korrelation von LBP mit CRP konnte auch eine signifikante Korrelation von LBP mit der BSG im SLE-Patientenkollektiv gemessen werden, $p < 0,0001$. Die BSG dient beim systemischen Lupus erythematodes als Marker der Krankheitsaktivität [86], da sie unter anderem auf die serologischen Veränderungen, die beim SLE auftreten, reagiert. Immunkomplexe, die pathophysiologisch an den Gewebeschäden beim SLE mitverantwortlich sind, führen zu einer erhöhten Blutsenkung [123]. Die BSG dient als Marker der Akute-Phase-Reaktion [10]. Die hier vorliegende Untersuchung konnte nun direkt eine Korrelation von LBP, einem Akute-Phase-Protein und der BSG, die ebenfalls die Akute-Phase-Reaktion abbildet, in einem SLE-Patientenkollektiv zeigen.

Da LBP nicht in einem so starken Maße reagiert wie die BSG, wird LBP vermutlich nicht gut als Aktivitätsmarker beim SLE zu verwenden sein. Ob es bei bestimmten klinischen Manifestationen beim SLE, insbesondere Serositis, Synovialitis oder Infektionen, bei denen bereits deutliche CRP-

Erhöhungen gemessen wurden [121,90,115], eine klinische Bedeutung erlangt, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

Beim Vergleich von LBP mit der BSG der 1. und 2. Stunde konnten nahezu gleiche Korrelationskoeffizienten, $r=0,528$ und $r=0,500$, gemessen werden (siehe 4.4.2.). Nach vielen Untersuchungen geht man inzwischen davon aus, dass die Blutsenkung der zweiten Stunde keine zusätzlichen Informationen liefert [123,102]. Aufgrund der gleich starken Korrelation zwischen LBP und der BSG der 1. und 2. Stunde könnte sich die fehlende Zusatzinformation der zweiten Messung der Blutsenkung in den Korrelationskoeffizienten widerspiegeln.

Die Untersuchung von LBP-Serumkonzentrationen im SLE-Patientenkollektiv ergab keine Korrelation mit der Höhe an Komplementfaktor C3 oder der Höhe an dsDNS-Antikörper im Serum. Beides sind Parameter, die im Krankheitsverlauf als Aktivitätsparameter des SLE herangezogen werden [117,122,113,86,116]. Bislang ist keine Untersuchung publiziert, die eine Korrelation zwischen C3 oder dsDNS-Antikörpern mit anderen Akute-Phase-Proteinen, zum Beispiel CRP, belegt. LBP könnte sich demnach auch beim SLE wie CRP verhalten und keine Korrelation mit beiden Parametern zeigen. Als weitere Erklärung für die fehlende Korrelation zwischen LBP, C3 und dsDNS-Antikörpern ist die einzeitige Untersuchung denkbar. So besitzt ein im Verlauf gemessener Abfall der C3-Serumkonzentration bzw. der Anstieg des dsDNS-Antikörper-Titers einen prädiktiven Wert für eine zunehmende Aktivität des SLE, nicht jedoch eine Einzelwertmessung. Ob eine Korrelation zwischen LBP und C3 und dsDNS-Ak in einer longitudinalen Untersuchung möglich wäre, kann hier nur vermutet werden.

Der Vergleich von LBP mit der Leukozytenzahl im SLE-Patientenkollektiv ergab eine signifikante Korrelation, $p=0,014$. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte die medikamentöse Therapie mit Steroiden beim SLE sein. In Untersuchungen am LBP-Genpromoter konnte ein glucocorticoid-sensibles Element als Transkriptionsfaktor identifiziert werden, der bei in-vitro Studien nach Zugabe von Dexamethason in der Lage war, LBP-mRNA zu induzieren [108,60]. Da im klinischen Alltag eine leichte Leukozytose bei Steroidmedikation häufig vorkommt, ist die Korrelation von

LBP und Leukozyten möglicherweise auf die Medikation mit Steroiden zurückzuführen.

Beim Vergleich von LBP mit der Thrombozytenzahl konnte kein signifikantes Ergebnis nachgewiesen werden. Eine Thrombozytopenie wird als Kriterium zur Diagnosestellung eines SLE [119] herangezogen. Die Verwendung als Aktivitätsparameter konnte dabei nicht nachgewiesen werden [86], eine Korrelation mit Akute-Phase-Proteinen ist nicht publiziert. Die Thrombozytopenie geht auf spezifische Autoantikörper zurück [11], deren Produktion keine Verbindung zu der Akute-Phase-Reaktion aufweist. Daher ist vermutlich keine Korrelation zwischen LBP als Akute-Phase-Protein und der Thrombozytenzahl im SLE-Patientenkollektiv möglich.

In dieser Arbeit konnte keine Korrelation von LBP-Serumkonzentration und der Nierenbeteiligung beim SLE festgestellt werden. Bislang liegen keine publizierte Untersuchung vor, die LBP bei unterschiedlichen Nierenerkrankungen evaluiert hat, so dass hierzu keine Vergleiche möglich sind. Die Nierenbeteiligung im Rahmen des SLE geht, wie unter 2.4.4. beschrieben, auf die Ablagerung von Immunkomplexen zurück. Die Akute-Phase-Reaktion mit systemisch produzierten Akute-Phase-Proteinen spielt bei der Entstehung und Unterhaltung einer Lupusnephritis beim heutigen Kenntnisstand bislang keine pathophysiologische oder prognostische Rolle. Aufgrund der allgemeinen Funktionen von CRP bei der Interaktion mit Immunkomplexen und apoptotischen Material wird neuerdings beim SLE eine mögliche pathophysiologische Bedeutung auch bei der Lupusnephritis diskutiert. Eine definitive Aussage über die Rolle unterschiedlicher Akute-Phase-Proteine ist damit allerdings noch nicht möglich. Die fehlende Korrelation zwischen der LBP-Serumkonzentration und Nierenbeteiligung beim SLE weist auf eine fehlende Induktion von LBP sowie fehlende Aktivierung der Akute-Phase-Reaktion bei der Lupusnephritis hin.

5.4. Vergleich der Ergebnisse von beiden Patientengruppen

Der Vergleich der beiden Patientengruppen zeigte einen deutlichen Unterschied in der Höhe der Serumwerte von Lipopolysaccharid-binding Protein. Die LBP-Serumkonzentrationen sind im RA-Patientenkollektiv mit $p < 0,005$ signifikant höher als im SLE-Kollektiv. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass sich LBP bei beiden Erkrankungen vergleichbar mit anderen Akute-Phase-Proteinen verhält. Am Beispiel des CRPs ist bekannt, dass beim systemischen Lupus erythematodes Akute-Phase-Proteine nicht mit dem Ausmaß der Krankheitsaktivität und Entzündungsreaktion korrelieren, wie beispielsweise bei der rheumatoiden Arthritis [35]. Mit der unterschiedlichen Höhe von LBP im RA- und SLE-Patientenkollektiv ist wahrscheinlich dieser Unterschied dargestellt worden. Unter 5.3. wurden bereits die möglichen Gründe für den geringen Anstieg der Akute-Phase-Proteine beim SLE diskutiert.

In beiden Patientenkollektiven konnte eine hochsignifikante Korrelation von LBP mit CRP und der BSG festgestellt werden. Dies spricht für eine Vergleichbarkeit von LBP als Akute-Phase-Protein mit anderen klassischen Markern der Akute-Phase-Reaktion, die bereits im klinischen Alltag verwendet werden. Wie unter 5.2. und 5.3. dargelegt, ist die Korrelation von LBP mit CRP wahrscheinlich auf die gleiche Geninduktion beider Akute-Phase-Proteine über identische Zytokine zurückzuführen [108,5]. Dies trifft nach den hier vorliegenden Ergebnissen für beide Erkrankungen, die RA und den SLE, zu.

Die BSG stellt die Akute-Phase-Reaktion dar [35], so dass über die hier nachgewiesene Korrelation von LBP und der BSG bei der RA und dem SLE vermutlich nur die gleichwertige Abbildung der Akute-Phase-Reaktion dargestellt wird.

In beiden Patientenkollektiven zeigt die Korrelation von LBP mit der BSG 1. und 2. Stunde eine nahezu gleich hohe Korrelation. Dies unterstützt die These, dass durch die zweite Messung der Blutsenkung keine zusätzliche

Information gewonnen wird [123,102]. Dies trifft für beide Erkrankungen, die rheumatoide Arthritis und den systemischen Lupus erythematodes, zu.

Die Korrelation von LBP mit den radiologischen Scores bei der RA und mit der Nierenbeteiligung beim SLE ist grundsätzlich bei unterschiedlicher Pathophysiologie nicht vergleichbar. Die Erosionen durch invadierenden Pannus bei der RA wurden bereits mit Akute-Phase-Markern positiv korreliert [142,132], so dass diese Untersuchung die bereits publizierten Daten anhand von LBP bestätigt. Die Nephritis beim SLE entsteht durch Immunkomplexablagerungen [49,107], die keine pathophysiologische Verbindung mit der Akute-Phase-Reaktion aufweisen. Die fehlende Korrelation von LBP mit der Nierenbeteiligung erscheint daher mit den gegenwärtigen pathophysiologischen Modellen verständlich.

Die hier vorgelegte Untersuchung von Lipopolysaccharid-binding Protein bei der rheumatoiden Arthritis und dem systemischen Lupus erythematodes ist gut mit früheren Arbeiten von CRP und BSG bei beiden Erkrankungen vergleichbar.

Die Akute-Phase-Marker LBP, CRP und BSG sind miteinander korreliert, LBP ist wie CRP auch deutlicher bei der RA als beim SLE exprimiert und LBP korreliert wie die BSG oder das CRP mit den radiologischen Veränderungen bei der RA.

6. Zusammenfassung

Bei der hier vorgelegte Untersuchung wird die Serumkonzentrationen des Akute-Phase-Proteins Lipopolysaccharid-binding Protein (LBP) in einem Normalkollektiv und in Patientenkollektiven mit rheumatoider Arthritis (RA) und systemischem Lupus erythematodes (SLE) evaluiert. Neben dem Vergleich mit etablierten Akute-Phase-Markern, CRP und BSG, wurde der Bezug zu krankheitsrelevanten Laborparametern und Prognosefaktoren, den radiologischen Veränderungen bei der RA und der Nierenbeteiligung beim SLE, untersucht.

Im Normalkollektiv beträgt der Referenzwert für LBP mit dem hier verwendeten Immunoassay von DPC Biermann $5,9 \pm 4,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$, die absoluten Werte lagen zwischen 1,5 und $12,4 \text{ } \mu\text{g/ml}$ im Serum. Es konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden werden. Lediglich in der Population von 50-59-jährigen Männern war eine signifikante Erhöhung der LBP-Werte nachzuweisen.

Im Patientenkollektiv mit rheumatoider Arthritis lagen die Serumkonzentrationen für LBP zwischen 2,9 - $26,4 \text{ } \mu\text{g/ml}$, beim SLE-Kollektiv zwischen 2,9 – $15,5 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Die mittleren Serumkonzentrationen von LBP lagen damit in beiden Patientenkollektiven signifikant höher als im Normalkollektiv.

Im Vergleich von LBP mit den Akute-Phase-Markern CRP und BSG der 1. und 2. Stunde konnten in den beiden untersuchten Patientenkollektiven jeweils hochsignifikante Ergebnisse nachgewiesen werden, $p < 0,0001$.

Bei den Aktivitätsparametern des SLE war eine signifikante Korrelation von LBP mit den Leukozytenwerten nachweisbar ($r=0,324$, $p=0,014$). Für C3, dsDNS-Antikörper und Thrombozyten ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit LBP.

Die LBP-Konzentration im Serum von RA-Patienten korreliert signifikant mit den radiologischen Veränderungen, gemessen am Larsen- und Ratingen-Score. Diese Korrelation beträgt $r=0,260$, $p=0,009$ für den Larsen-Score und $r=0,244$, $p=0,014$ für den Ratingen-Score.

Beim systemischem Lupus erythematoses konnte keine Korrelation von Lipopolysaccharid-binding Protein und der Nierenbeteiligung gezeigt werden. Sowohl in der Höhe der LBP-Werte, als auch in den dargestellten Korrelationen zeigen sich Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven. Die mittleren LBP-Serumkonzentrationen sind beim Patientenkollektiv mit RA signifikant höher als beim SLE-Kollektiv. In beiden Patientenkollektiven finden sich aber gleich hohe Korrelationen zwischen LBP und den Akute-Phase-Markern, CRP und BSG.

Diese Arbeit trägt zum besseren Verständnis der durch Lipopolysaccharid-binding Protein dargestellten Akute-Phase-Reaktion bei den beiden relativ häufigen rheumatischen Systemerkrankungen, der rheumatoiden Arthritis und dem systemischen Lupus erythematoses, bei. Dabei wurde auf die für die beiden Erkrankungen wichtigen prognostischen Parameter und den Schweregrad, gemessen an der Erosivität der RA und der Nierenbeteiligung beim SLE, eingegangen.

Weitere Untersuchungen mit seriellen Messungen von Lipopolysaccharid-binding Protein erscheinen in beiden Patientenkollektiven erforderlich. Damit könnte die Gleichwertigkeit oder sogar Überlegenheit hinsichtlich der prädiktiven Aussagefähigkeit von LBP gegenüber CRP in Bezug auf die Krankheitsaktivität und –prognose der rheumatoiden Arthritis nachgewiesen werden. Beim systemischen Lupus erythematoses liefern Subgruppen mit Serositis, Synovialitis und Infektionen aufgrund der stärker aktivierten Akute-Phase-Reaktion vermutlich interessante Ansätze.

Abstract

Objectives: Rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematoses (SLE) are chronic inflammatory rheumatic diseases, in which elevation of acute phase reactants are commonly observed. In this study we retrospectively analysed Lipopolysaccharide-binding protein (LBP), a class 1 acute phase reactant, in a healthy population and in patients with RA and SLE. The aim was to evaluate LBP as a diagnostic marker for severity of RA and SLE.

Methods: LBP was quantified by immunoassay (DPC Biermann). Erythrocyte sedimentation Rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and dsDNA-antibodies were measured by standard procedures. LBP serum concentrations were correlated with acute phase markers and disease specific makers for severity of RA and SLE, erosion scores in RA and presence of nephritis in SLE patients. Radiographs of RA patients were scored by the method of Larsen and the Ratingen method. Statistical analysis were made with Wilcoxon-Mann-Whitney-test, Kolmogorov-Smirnov-test and Spearman-correlation.

Results: The serum concentrations of LBP in a healthy population is $5,9 \pm 4,1$ μ g/ml. Mean LBP levels in patients with both RA and SLE were significantly higher as compared with the healthy population. LBP serum concentrations correlated ($p < 0,0001$) with ESR and CRP in patients with RA and SLE. LBP also correlated with erosion scores ($p = 0,009$ for Larson score, $p = 0,014$ for Ratingen score) in patients with RA, but no association was found for the absence or presence of nephritis in patients suffering from SLE.

Conclusion: In patients with RA and SLE LBP serum concentrations might have the same clinical meaning like other acute phase markers. LBP could serve as a new marker for disease activity and radiologic severity in RA. In SLE further studies with longitudinal evaluation might give additional information for the use of LBP in certain clinical settings.

7. Literaturverzeichnis

1.
Amos RS, Constable TJ, Crockson RA, Crockson AP, McConkey B.
Rheumatoid arthritis: relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to radiographic changes.
Br Med J. 1977 Jan 22;1(6055):195-7.
2.
Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al.
The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 1988 Mar;31(3):315-24.
3.
Arvidsson NG, Gudbjornsson B, Hallgren R, Larsson A.
Concordant message of different markers in patients with rheumatoid arthritis.
Ups J Med Sci. 1998;103(1):35-42
4.
Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE.
Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data.
Am J Med. 1983 Sep;75(3):382-91.
5.
Baumann H, Gauldie J.
The acute phase response.
Immunol Today. 1994 Feb;15(2):74-80.
6.
Berden JH, Grootscholten C, Jurgen WC, van der Vlag J.
Lupus nephritis: a nucleosome waste disposal defect?
J Nephrol. 2002 Nov-Dec;15 Suppl 6:S1-10.
7.
Blanco FJ, Gomez-Reino JJ, de la Mata J, Corrales A, Rodriguez-Valverde V, Rosas JC, Gomez de la Camara A, Pascual E.
Survival analysis of 306 European Spanish patients with systemic lupus erythematosus.
Lupus. 1998;7(3):159-63.

8.
Bone RC.
Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation.
Crit Care Med. 1996 Jan;24(1):163-72.
9.
Brigden M.
The erythrocyte sedimentation rate. Still a helpful test when used judiciously.
Postgrad Med. 1998 May;103(5):257-62, 272-4.
10.
Brigden ML.
Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate.
Am Fam Physician. 1999 Oct 1;60(5):1443-50.
11.
Burmester G.-R., Pezzutto A.,
Unter Mitarbeit von Ulrichs T., Aicher A.
Taschenatlas der Immunologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1998; 154-161
12.
Calvano SE, Thompson WA, Marra MN, Coyle SM, de Riesthal HF, Trousdale RK, Barie PS, Scott RW, Moldawer LL, Lowry SF.
Changes in polymorphonuclear leukocyte surface and plasma bactericidal/permeability-increasing protein and plasma lipopolysaccharide binding protein during endotoxemia or sepsis.
Arch Surg. 1994 Feb;129(2):220-6.
13.
CD-ROM Imaging Workshop 2001
Rheumazentrum Düsseldorf
14.
Choy EH, Panayi GS
Mechanisms of Disease: Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis
NEJM. 2001; 344:907-916
15.
Chrug J, Sobin L.
Renal disease: classification and atlas of glomerular disease; Lupus Nephritis Igati-Shoim; Tokyo; 1982; 127-149

16.
Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, Meyer O, Sany J, Daures JP, Dubois A.
Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study.
Arthritis Rheum. 2001 Aug;44(8):1736-43.
17.
Combe B, Eliaou JF, Daures JP, Meyer O, Clot J, Sany J.
Prognostic factors in rheumatoid arthritis. Comparative study of two subsets of patients according to severity of articular damage.
Br J Rheumatol 1995 Jun;34(6):529-34
18.
Coste J, Spira A, Clerc D, Paolaggi JB.
Prediction of articular destruction in rheumatoid arthritis: disease activity markers revisited.
J Rheumatol 1997 Jan;24(1):28-34
19.
Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Lawton A, Shadforth MF.
Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression.
Br J Rheumatol. 1986 Feb;25(1):44-9.
20.
Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, Arthur V, Emery P.
The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome.
J Rheumatol. 1997 Jan;24(1):9-13.
21.
Dixon JS, Bird HA, Sitton NG, Pickup ME, Wright V.
C-reactive protein in the serial assessment of disease activity in rheumatoid arthritis.
Scand J Rheumatol. 1984;13(1):39-44.
22.
Dong Q, Wright JR.
Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages.
J Immunol. 1996 Jun 15;156(12):4815-20.
23.
Du Clos TW.
Function of C-reactive protein.
Ann Med. 2000 May;32(4):274-8.

24.
Dubin W, Martin TR, Swoveland P, Leturcq DJ, Moriarty AM, Tobias PS, Bleecker ER, Goldblum SE, Hasday JD.
Asthma and endotoxin: lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 in bronchoalveolar compartment.
Am J Physiol 1996 May;270(5 Pt 1):L736-44
25.
Erwin PJ, Lewis H, Dolan S, Tobias PS, Schumann RR, Lamping N, Wisdom GB, Rowlands BJ, Halliday MI.
Lipopolysaccharide binding protein in acute pancreatitis.
Crit Care Med. 2000 Jan;28(1):104-9.
26.
Fauchald P, Rygvold O, Oystese B.
Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Clinical and biopsy findings.
Ann Intern Med. 1972 Dec;77(6):845-52.
27.
Feldmann M, Brennan FM, Maini RN.
Role of cytokines in rheumatoid arthritis.
Annu Rev Immunol. 1996;14:397-440.
28.
Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B, Furst D, Goldsmith C, Kieszak S, Lightfoot R, et al.
The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials.
Arthritis Rheum. 1993 Jun;36(6):729-40.
29.
Fincher RM, Page MI.
Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate.
Arch Intern Med. 1986 Aug;146(8):1581-3.
30.
Firestein GS.
Evolving concepts of rheumatoid arthritis.
Nature. 2003 May 15;423(6937):356-61.
31.
Ford MJ, Innes JA, Parrish FM, Allan NC, Horn DB, Munro JF.
The significance of gross elevations of the erythrocyte sedimentation rate in a general medical unit.
Eur J Clin Invest. 1979 Jun;9(3):191-4.

32.
Frey EA, Miller DS, Jahr TG, Sundan A, Bazil V, Espevik T, Finlay BB, Wright SD.
Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide.
J Exp Med 1992 Dec 1;176(6):1665-71
33.
Froom P, Margalioth S, Caine Y, Benbassat J.
Significance of erythrocyte sedimentation rate in young adults.
Am J Clin Pathol. 1984 Aug;82(2):198-200.
34.
Froon AH, Dentener MA, Greve JW, Ramsay G, Buurman WA.
Lipopolysaccharide toxicity-regulating proteins in bacteremia.
J Infect Dis 1995 May;171(5):1250-7
35.
Gabay C, Kushner I.
Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.
N Engl J Med. 1999 Feb 11;340(6):448-54.
36.
Gallay P, Heumann D, Le Roy D, Barras C, Glauser MP.
Lipopolysaccharide-binding protein as a major plasma protein responsible for endotoxemic shock.
Proc Natl Acad Sci U S A 1993 Nov 1;90(21):9935-8
37.
Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H.
Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells.
Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 Oct;84(20):7251-5.
38.
Gegner JA, Ulevitch RJ, Tobias PS.
Lipopolysaccharide (LPS) signal transduction and clearance. Dual roles for LPS binding protein and membrane CD14.
J Biol Chem 1995 Mar 10;270(10):5320-5
39.
Gerard C.
Bacterial infection. For whom the bell tolls.
Nature 1998 Sep 17;395(6699):217, 219

40.
Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB.
C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity.
J Exp Med. 2000 Nov 6;192(9):1353-64.
41.
Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B.
C-reactive protein and the acute phase response.
Adv Intern Med. 1982;27:345-72.
42.
Gordon C, Emery P.
Cytokines and the acute phase response in SLE.
Lupus. 1993 Dec;2(6):345-7.
43.
Gray PW, Corcorran AE, Eddy RL Jr, Byers MG, Shows TB.
The genes for the lipopolysaccharide binding protein (LBP) and the bactericidal permeability increasing protein (BPI) are encoded in the same region of human chromosome 20.
Genomics 1993 Jan;15(1):188-90
44.
Griselli M, Herbert J, Hutchinson WL, Taylor KM, Sohail M, Krausz T, Pepys MB.
C-reactive protein and complement are important mediators of tissue damage in acute myocardial infarction.
J Exp Med. 1999 Dec 20;190(12):1733-40.
45.
Grunwald U, Fan X, Jack RS, Workalemahu G, Kallies A, Stelter F, Schutt C.
Monocytes can phagocytose Gram-negative bacteria by a CD14-dependent mechanism.
J Immunol 1996 Nov 1;157(9):4119-25
46.
Hailman E, Lichenstein HS, Wurfel MM, Miller DS, Johnson DA, Kelley M, Busse LA, Zukowski MM, Wright SD.
Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14.
J Exp Med 1994 Jan 1;179(1):269-77
47.
Hassell AB, Davis MJ, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth ME, et al.
The relationship between serial measures of disease activity and outcome in rheumatoid arthritis.
QJM. 1993;86:601-7

48.
 Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB.
 Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group.
 Lancet. 1997 Feb 15;349(9050):462-6.
49.
 Herrmann M, Voll RE, Kalden JR.
 Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus.
 Immunol Today. 2000 Sep;21(9):424-6.
50.
 Hettenkofer H.-J.
 Rheumatologie: Diagnostik – Klinik – Therapie. 3. Auflage
 Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1998; 52-70
51.
 Heumann D, Bas S, Gallay P, Le Roy D, Barras C, Mensi N, Glauser MP, Vischer T.
 Lipopolysaccharide binding protein as a marker of inflammation in synovial fluid of patients with arthritis: correlation with interleukin 6 and C-reactive protein.
 J Rheumatol. 1995 Jul;22(7):1224-9.
52.
 Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Skaarup B, Hansen TM, Podenphant J, Halberg P.
 A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. II. Disease mortality and clinical factors of prognostic value.
 Clin Rheumatol. 1998;17(6):478-84.
53.
 Jansen LM, van Schaardenburg D, van Der Horst-Bruinsma IE, Bezemer PD, Dijkmans BA.
 Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis.
 Ann Rheum Dis. 2000 Mar;59(3):223-6.
54.
 Jiang SL, Samols D, Rzewnicki D, Macintyre SS, Greber I, Sipe J, Kushner I.
 Kinetic modeling and mathematical analysis indicate that acute phase gene expression in Hep 3B cells is regulated by both transcriptional and posttranscriptional mechanisms.
 J Clin Invest. 1995 Mar;95(3):1253-61.

55.
Kaplan MH, Volanakis JE.
Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin.
J Immunol. 1974 Jun;112(6):2135-47.
56.
Kasitanon N, Louthrenoo W, Sukitawut W, Vichainun R.
Causes of death and prognostic factors in Thai patients with systemic lupus erythematosus.
Asian Pac J Allergy Immunol. 2002 Jun;20(2):85-91.
57.
Kim WU, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY.
Causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a single center retrospective study.
Clin Exp Rheumatol. 1999 Sep-Oct;17(5):539-45.
58.
Kirschning CJ, Au-Young J, Lamping N, Reuter D, Pfeil D, Seilhamer JJ, Schumann RR.
Similar organization of the lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and phospholipid transfer protein (PLTP) genes suggests a common gene family of lipid-binding proteins.
Genomics 1997 Dec 15;46(3):416-25
59.
Kirschning CJ, Unbehaun A, Fiedler G, Hallatschek W, Lamping N, Pfeil D, Schumann RR.
The transcriptional activation pattern of lipopolysaccharide binding protein (LBP) involving transcription factors AP-1 and C/EBP beta.
Immunobiology 1997 Dec;198(1-3):124-35
60.
Kirschning C, Unbehaun A, Lamping N, Pfeil D, Herrmann F, Schumann RR.
Control of transcriptional activation of the lipopolysaccharide binding protein (LBP) gene by proinflammatory cytokines.
Cyt Cell Mol Ther. 1997. Vol 3: 59-62.
61.
Klein RD, Su GL, Aminlari A, Alarcon WH, Wang SC.
Pulmonary LPS-binding protein (LBP) upregulation following LPS-mediated injury.
J Surg Res 1998 Jul 15;78(1):42-7

62.
Klein RD, Su GL, Schmidt C, Aminlari A, Steintraesser L, Alarcon WH, Zhang HY, Wang SC.
Lipopolysaccharide-binding protein accelerates and augments Escherichia coli phagocytosis by alveolar macrophages.
J Surg Res 2000 Dec;94(2):159-66
63.
Klippel J H, Dieppe PA
Rheumatology
Mosby, 1994; 6.27.1
64.
Klippel JH.
Systemic lupus erythematosus: demographics, prognosis, and outcome.
J Rheumatol Suppl. 1997 May;48:67-71.
65.
Kushner I.
C-reactive protein in rheumatology.
Arthritis Rheum. 1991 Aug;34(8):1065-8.
66.
Kushner I.
Regulation of the acute phase response by cytokines.
Perspect Biol Med. 1993 Summer;36(4):611-22.
67.
Lamping N, Dettmer R, Schroder NW, Pfeil D, Hallatschek W, Burger R, Schumann RR.
LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria.
J Clin Invest 1998 May 15;101(10):2065-71
68.
Lamping N, Hoess A, Yu B, Park TC, Kirschning CJ, Pfeil D, Reuter D, Wright SD, Herrmann F, Schumann RR.
Effects of site-directed mutagenesis of basic residues (Arg 94, Lys 95, Lys 99) of lipopolysaccharide (LPS)-binding protein on binding and transfer of LPS and subsequent immune cell activation.
J Immunol 1996 Nov 15;157(10):4648-56
69.
Larsen A, Dale K, Eek M.
Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films.
Acta Radiol Diagn (Stockh). 1977 Jul;18(4):481-91.

70.
Larsen A.
The relation of radiographic changes to serum acute-phase proteins and rheumatoid factor in 200 patients with rheumatoid arthritis.
Scand J Rheumatol. 1988;17(2):123-9.
71.
Lengacher S, Jongeneel CV, Le Roy D, Lee JD, Kravchenko V, Ulevitch RJ, Glauser MP, Heumann D.
Reactivity of murine and human recombinant LPS-binding protein (LBP) within LPS and gram negative bacteria.
J Inflamm 1995-96;47(4):165-72
72.
Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh A, Rubin AL.
In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein.
Proc Natl Acad Sci U S A 1993 Dec 15;90(24):12040-4
73.
Lindqvist AK, Alarcon-Riquelme ME.
The genetics of systemic lupus erythematosus.
Scand J Immunol. 1999 Dec;50(6):562-71.
74.
Listing J, Rau R, Muller B, Alten R, Gromnica-Ihle E, Hagemann D, Zink A.
HLA-DRB1 genes, rheumatoid factor, and elevated C-reactive protein: independent risk factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis.
J Rheumatol 2000 Sep;27(9):2100-9
75.
Lloyd W, Schur PH.
Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE).
Medicine (Baltimore). 1981 May;60(3):208-17.
76.
Lluberas-Acosta G, Schumacher HR Jr.
Markedly elevated erythrocyte sedimentation rates: consideration of clinical implications in a hospital population.
Br J Clin Pract. 1996 Apr-May;50(3):138-42.
77.
Lynn WA, Golenbock DT.
Lipopolysaccharide antagonists.
Immunol Today 1992 Jul;13(7):271-6

78.
Macintyre SS, Kushner I, Samols D.
Secretion of C-reactive protein becomes more efficient during the course of the acute phase response.
J Biol Chem. 1985 Apr 10;260(7):4169-73.
79.
Mallya RK, de Beer FC, Berry H, Hamilton ED, Mace BE, Pepys MB.
Correlation of clinical parameters of disease activity in rheumatoid arthritis with serum concentration of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate.
J Rheumatol. 1982 Mar-Apr;9(2):224-8.
80.
Marnell LL, Mold C, Volzer MA, Burlingame RW, Du Clos TW.
C-reactive protein binds to Fc gamma RI in transfected COS cells.
J Immunol. 1995 Aug 15;155(4):2185-93.
81.
Martin TR, Mathison JC, Tobias PS, Leturcq DJ, Moriarty AM, Maunder RJ, Ulevitch RJ.
Lipopolysaccharide binding protein enhances the responsiveness of alveolar macrophages to bacterial lipopolysaccharide. Implications for cytokine production in normal and injured lungs.
J Clin Invest 1992 Dec;90(6):2209-19
82.
Martin TR, Rubenfeld GD, Ruzinski JT, Goodman RB, Steinberg KP, Leturcq DJ, Moriarty AM, Raghu G, Baughman RP, Hudson LD.
Relationship between soluble CD14, lipopolysaccharide binding protein, and the alveolar inflammatory response in patients with acute respiratory distress syndrome.
Am J Respir Crit Care Med 1997 Mar;155(3):937-44
83.
Mathison JC, Tobias PS, Wolfson E, Ulevitch RJ.
Plasma lipopolysaccharide (LPS)-binding protein. A key component in macrophage recognition of gram-negative LPS.
J Immunol 1992 Jul 1;149(1):200-6
84.
Matsuda Y, Yamanaka H, Higami K, Kashiwazaki S.
Time lag between active joint inflammation and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis.
J Rheumatol 1998 Mar;25(3):427-32

85.
McLaughlin J, Gladman DD, Urowitz MB, Bombardier C, Farewell VT, Cole E.
Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. II. Survival analyses according to biopsy results.
Arthritis Rheum. 1991 Oct;34(10):1268-73.
86.
Mirzayan MJ, Schmidt RE, Witte T.
Prognostic parameters for flare in systemic lupus erythematosus.
Rheumatology (Oxford). 2000 Dec;39(12):1316-9.
87.
Morrison DC, Ryan JL.
Endotoxins and disease mechanisms.
Annu Rev Med 1987;38:417-32
88.
Mortensen RF, Osmand AP, Lint TF, Gewurz H.
Interaction of C-reactive protein with lymphocytes and monocytes: complement-dependent adherence and phagocytosis.
J Immunol. 1976 Sep;117(3):774-81.
89.
Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA.
Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades.
Ann Rheum Dis. 2002 May;61(5):409-13.
90.
Moutsopoulos HM, Mavridis AK, Acritidis NC, Avgerinos PC.
High C-reactive protein response in lupus polyarthritis.
Clin Exp Rheumatol. 1983 Jan-Mar;1(1):53-5.
91.
Opal SM, Palardy JE, Marra MN, Fisher CJ Jr, McKelligon BM, Scott RW.
Relative concentrations of endotoxin-binding proteins in body fluids during infection.
Lancet 1994 Aug 13;344(8920):429-31
92.
Opal SM, Scannon PJ, Vincent JL, White M, Carroll SF, Palardy JE, Parejo NA, Pribble JP, Lemke JH.
Relationship between plasma levels of lipopolysaccharide (LPS) and LPS-binding protein in patients with severe sepsis and septic shock.
J Infect Dis. 1999 Nov;180(5):1584-9.

93.
Ory PA.
Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis. 2003 Jan; 597-604
94.
Otterness IG.
The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis.
Semin Arthritis Rheum. 1994 Oct;24(2):91-104.
95.
Paimela L, Palosuo T, Leirisalo-Repo M, Helve T, Aho K.
Prognostic value of quantitative measurement of rheumatoid factor in early rheumatoid arthritis.
Br J Rheumatol. 1995 Dec;34(12):1146-50.
96.
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 Rheum 2000 Jul;43(7):1473-7
97.
Prevo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL.
Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum. 1995 Jan;38(1):44-8.
98.
Pugin J, Schurer-Maly CC, Leturcq D, Moriarty A, Ulevitch RJ, Tobias PS.
Lipopolysaccharide activation of human endothelial and epithelial cells is mediated by lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14.
Proc Natl Acad Sci U S A 1993 Apr 1;90(7):2744-8
99.
Raetz CR.
Biochemistry of endotoxins.
Annu Rev Biochem 1990;59:129-70
100.
Rau R, Wassenberg S, Herborn G, Stucki G, Gebler A.
A new method of scoring radiographic change in rheumatoid arthritis.
J Rheumatol. 1998 Nov;25(11):2094-107.

101.
Rau R, Wassenberg S.
Scoring methods.
J Rheumatol. 2002 Apr;29(4):653-5.
102.
Reinhart WH.
Die Blutsenkung – ein einfacher und nützlicher Test?
Schweiz Med Wochenschr. 1988 Jun 4;118(22):839-44
103.
Rietschel ET, Brade H, Holst O, Brade L, Muller-Loennies S, Mamat U, Zahringer U, Beckmann F, Seydel U, Brandenburg K, Ulmer AJ, Mattern T, Heine H, Schletter J, Loppnow H, Schonbeck U, Flad HD, Hauschildt S, Schade UF, Di Padova F, Kusumoto S, Schumann RR.
Bacterial endotoxin: Chemical constitution, biological recognition, host response, and immunological detoxification.
Curr Top Microbiol Immunol 1996;216:39-81
104.
Rogers JT, Bridges KR, Durmowicz GP, Glass J, Auron PE, Munro HN.
Translational control during the acute phase response. Ferritin synthesis in response to interleukin-1.
J Biol Chem. 1990 Aug 25;265(24):14572-8.
105.
Saadeh C.
The erythrocyte sedimentation rate: old and new clinical applications.
South Med J. 1998 Mar;91(3):220-5.
106.
Schafer K, Schumann RR, Stoteknuel S, Bohler J, Schollmeyer P, Dobos GJ.
Lipopolysaccharide binding protein: a marker for intraperitoneal bacterial infection in patients with CAPD peritonitis.
Adv Perit Dial 1997;13:210-3
107.
Schmidt K.L.
unter Mitarbeit von Hellmich B., Manger B., Tillmann K., Truckenbrodt H.
Checkliste Rheumatologie. 2. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2000; 101-117
108.
Schumann RR, Kirschning CJ, Unbehauen A, Aberle HP, Knope HP, Lamping N, Ulevitch RJ, Herrmann F.
The lipopolysaccharide-binding protein is a secretory class 1 acute-phase protein whose gene is transcriptionally activated by APRF/STAT/3 and other cytokine-inducible nuclear proteins.
Mol Cell Biol 1996 Jul;16(7):3490-503

109.
Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, Gray PW, Wright SD, Mathison JC, Tobias PS, Ulevitch RJ.
Structure and function of lipopolysaccharide binding protein.
Science 1990 Sep 21;249(4975):1429-31
110.
Schumann RR, Zweigner J
A Novel Acute Phase Marker: Lipopolysaccharide Binding Protein (LBP)
Clin Chem Lab Med 1999; 37(3):271-274
111.
Scott DL.
Prognostic factors in early rheumatoid arthritis.
Rheumatology (Oxford) 2000 Jun;39 Suppl 1:24-9
112.
Shrive AK, Cheetham GM, Holden D, Myles DA, Turnell WG, Volanakis JE, Pepys MB, Bloomer AC, Greenhough TJ.
Three dimensional structure of human C-reactive protein.
Nat Struct Biol. 1996 Apr;3(4):346-54.
113.
Spronk PE, Limburg PC, Kallenberg CG
Serological markers of disease activity in systemic lupus erythematoses.
Lupus. 1995 Apr;4(2): 86-94.
114.
Steel DM, Whitehead AS.
The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein.
Immunol Today. 1994 Feb;15(2):81-8.
115.
Suh CH, Jeong YS, Park HC, Lee CH, Lee J, Song CH, Lee WK, Park YB, Song J, Lee SK.
Risk factors for infection and role of C-reactive protein in Korean patients with systemic lupus erythematosus.
Clin Exp Rheumatol. 2001 Mar-Apr;19(2):191-4.
116.
Swaak AJ, Aarden LA, Staius van Eps LW, Feltkamp TE.
Anti-dsDNA and complement profiles as prognostic guides in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum. 1979 Mar;22(3):226-35.

117.
Swaak AJ, Groenwold J, Bronsveld W.
Predictive value of complement profiles and anti-dsDNA in systemic lupus erythematoses.
Ann Rheum Dis. 1986 May;45(5):359-66.
118.
Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE.
C-reactive protein: structural biology and host defense function.
Clin Chem Lab Med. 1999 Mar;37(3):265-70.
119.
Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, RothfieldNF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ.
The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25:1271-1277, 1982
120.
Tanaka E, Yamanaka H, Matsuda Y, Urano W, Nakajima H, Taniguchi A, Saito T, Kamatani N.
Comparison of the Rau method and the Larsen method in the evaluation of radiographic progression in early rheumatoid arthritis.
J Rheumatol. 2002 Apr;29(4):682-7.
121.
ter Borg EJ, Horst G, Limburg PC, van Rijswijk MH, Kallenberg CG.
C-reactive protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus: a prospective longitudinal study.
J Rheumatol. 1990 Dec;17(12):1642-8.
122.
ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CG.
Measurement of increase in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematoses. A long-term, prospective study.
Arthritis Rheum. 1990 May;33(5):634-43.
123.
Thomas L
Labor und Diagnose : Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.
TH-Books-Verl.-Ges., 1998; 5. Auflage
124.
Tillett WS, Francis T.
Serological reaction in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus.
J Exp Med. 1930; 52:561-571

125.
Tobias PS, Soldau K, Gegner JA, Mintz D, Ulevitch RJ.
Lipopolysaccharide binding protein-mediated complexation of lipopolysaccharide with soluble CD14.
J Biol Chem 1995 May 5;270(18):10482-8
126.
Tobias PS, Soldau K, Ulevitch RJ.
Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum.
J Exp Med 1986 Sep 1;164(3):777-93
127.
Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J.
C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Sep;20(9):2094-9.
128.
Ulevitch RJ, Johnston AR, Weinstein DB.
New function for high density lipoproteins. Their participation in intravascular reactions of bacterial lipopolysaccharides.
J Clin Invest 1979 Nov;64(5):1516-24
129.
van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB.
Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients.
Br J Rheumatol 1992 Aug;31(8):519-25
130.
van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, Theunisse LA, Lubberts EW, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB.
Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score.
Ann Rheum Dis. 1990 Nov;49(11):916-20.
131.
van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, Limburg PC.
Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants.
J Rheumatol. 1994 Mar;21(3):425-9

132.
van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB, Pepys MB, Limburg PC.
Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system.
J Rheumatol 1997 Jan;24(1):20-7
133.
van Zeben D, Breedveld FC.
Prognostic factors in rheumatoid arthritis.
J Rheumatol Suppl. 1996 Mar;44:31-3.
134.
Vesy CJ, Kitchens RL, Wolfbauer G, Albers JJ, Munford RS.
Lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein release lipopolysaccharides from gram-negative bacterial membranes.
Infect Immun. 2000 May;68(5):2410-7.
135.
Volanakis JE, Kaplan MH.
Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide.
Proc Soc Exp Biol Med. 1971 Feb;136(2):612-4.
136.
Volanakis JE.
Human C-reactive protein: expression, structure, and function.
Mol Immunol. 2001 Aug;38(2-3):189-97.
137.
Wang SC, Klein RD, Wahl WL, Alarcon WH, Garg RJ, Remick DG, Su GL.
Tissue coexpression of LBP and CD14 mRNA in a mouse model of sepsis.
J Surg Res 1998 Apr;76(1):67-73
138.
Ward MM, Pyun E, Studenski S.
Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort.
Arthritis Rheum. 1995 Oct;38(10):1492-9.
139.
Ward MM, Pyun E, Studenski S.
Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus.
Arch Intern Med. 1996 Jun 24;156(12):1337-44.

140.
Witte DL, Angstadt DS, Davis SH, Schrantz RD.
Predicting bone marrow iron stores in anemic patients in a community hospital using ferritin and erythrocyte sedimentation rate.
Am J Clin Pathol. 1988 Jul;90(1):85-7.
141.
Wolfe F.
Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis.
J Rheumatol. 1997 Aug;24(8):1477-85
142.
Wolfe F, Sharp JT.
Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression.
Arthritis Rheum 1998 Sep;41(9):1571-82
143.
Woo P, Korenberg JR, Whitehead AS.
Characterization of genomic and complementary DNA sequence of human C-reactive protein, and comparison with the complementary DNA sequence of serum amyloid P component.
J Biol Chem. 1985 Oct 25;260(24):13384-8.
144.
Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC.
CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein.
Science 1990 Sep 21;249(4975):1431-3
145.
Wurfel MM, Kunitake ST, Lichenstein H, Kane JP, Wright SD.
Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein is carried on lipoproteins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS.
J Exp Med 1994 Sep 1;180(3):1025-35
146.
Yang RB, Mark MR, Gray A, Huang A, Xie MH, Zhang M, Goddard A, Wood WI, Gurney AL, Godowski PJ.
Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling.
Nature 1998 Sep 17;395(6699):284-8
147.
Yu B, Wright SD.
Catalytic properties of lipopolysaccharide (LPS) binding protein. Transfer of LPS to soluble CD14.
J Biol Chem 1996 Feb 23;271(8):4100-5

8. Anhang

Lebenslauf

Name: Matthias Thun

Geburtsdatum: 07. Januar 1970

Geburtsort: Elmshorn

Eltern: Dieter Thun, Diplom-Ingenieur
Brigitte Thun (geb. Steffen), Textilingenieurin

Geschwister: Andreas Thun, Jurist

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Schulbildung: Aug. 1976 – Juli 1980,
Grundschule Hafenstraße, Elmshorn
Sept. 1980 – Juni 1990,
Gymnasium Bismarckschule, Elmshorn

Schulabschluß: Abitur, Juni 1990

Zivildienst: Sept. 1990 – Dez. 1991, Rettungsdienst des Kreises
Pinneberg, Ausbildung zum Rettungssanitäter

Fortbildung: Jan 1992 – April 1992, Ausbildung zum
Rettungsassistenten beim ASB Hamburg

Studium: April 1992 – Nov. 1999, Medizinstudium an der
Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am
Main

Prüfungen: April 1994, Ärztliche Vorprüfung
März 1995, 1. Staatsexamen
Sept. 1998, 2. Staatsexamen
Nov. 1999, 3. Staatsexamen

Auslandsaufenthalte: Nov. 1987 – Juni 1988, Ventura High-School, USA
Sept. 1995 – Dez. 1996, Beijing
Fremdsprachenuniversität und Beijing Traditional
Chinese Medical University, China
Juni 1999 – Sept. 1999, Universitätsklinik G'Mangia,
Malta

Berufstätigkeit: Dez. 1999 – Mai 2001, Arzt im Praktikum am
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main, Zentrum der Inneren Medizin ,
Med. Klinik III, Bereich Rheumatologie
01.06.2001, Approbation als Arzt
seit 01.06.2001 wissenschaftlicher Angestellter

Frankfurt am Main, den 29.03.2004

Matthias Thun

Danksagung

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Wigand für die Überlassung des Themas dieser Dissertation und der stets sehr hilfreichen Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Ohne seine Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich freue mich ferner über die Hartnäckigkeit meiner Freundin Claudia Heitkemper und von Herrn Sanitätsrat Dr. med. U. Pratje, welche mir Ausdauer bei der Erstellung des Manuskriptes gab.

Ich bedanke mich herzlich bei den Mitarbeitern des Rheumalabors der Medizinischen Klinik III für Ihre freundliche Unterstützung und dem Vermitteln der angewandten Methoden.

Die tatkräftige Unterstützung und großzügige Materialbereitstellung der Firma DPC-Biermann hat diese Arbeit erst möglich gemacht, so dass ich Ihnen meinen besonderen Dank aussprechen möchte.

Vielen Dank !

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichten Arbeit mit dem Titel

Evaluierung der Serumkonzentration von
Lipopolysaccharid-binding Protein (LBP)
mittels Immunoassay in einem Normalkollektiv und in
Patientenkollektiven mit rheumatoider Arthritis
und systemischem Lupus erythematodes

in der Medizinischen Klinik III (Schwerpunkte Hämatologie, Onkologie, Infektiologie u. Rheumatologie) des Zentrums der Inneren Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität (Direktor: Prof. Dr. med. D. Hoelzer) im Bereich Rheumatologie unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Wigand ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 29.03.2004

Matthias Thun