

## Labordiagnostik von Kollagenosen unter besonderer Berücksichtigung neurologischer Manifestationen

Laboratory diagnosis of connective tissue diseases with a focus on neurological manifestations

Christian Jacobi<sup>1,\*</sup> und Brigitte Wildemann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neurologische Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

<sup>2</sup> Universitätsklinik Heidelberg, Sektion Molekulare Neuroimmunologie, Heidelberg, Deutschland

### Zusammenfassung

Kollagenosen sind systemische Autoimmunerkrankungen. Die Diagnose erfolgt nach klinischen Klassifikationskriterien unter Berücksichtigung laborchemischer Parameter. Die größte Relevanz haben der Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA) mittels Immunfluoreszenzassay und die anschließende ANA-Feinspezifizierung mittels Immunoblot und ELISA. Eine Beteiligung des zentralen und peripheren Nervensystems bei systemischen Kollagenosen ist in bis zu 60% der Fälle beschrieben. Verschiedene Autoantikörper werden mit neuropsychiatrischen Manifestationen in Zusammenhang gebracht. Auch liquordiagnostisch wurden zahlreiche Parameter gemessen, um eine Beteiligung des Zentralnervensystems im Rahmen der Grunderkrankung nachzuweisen. Einen diagnostischen Goldstandard, der eine Beteiligung des Nervensystems belegt, gibt es bislang nicht. Die immunserologische Labordiagnostik und Liquordiagnostik einzelner Kollagenosen (systemischer Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, systemische Sklerodermie, Mischkollagenose) werden dargestellt und ihre Wertigkeit für die Diagnostik wird interpretiert.

**Schlüsselwörter:** ANA; antinukleäre Antikörper; Kollagenosen; Liquor; Peripheres Nervensystem; PNS; Serologie; Zentralnervensystem; ZNS.

### Abstract

Connective tissue diseases (CTD) are systemic autoimmune diseases. The diagnosis is based on established clinical classification criteria in association with labora-

tory tests. Of important relevance is the detection of positive antinuclear antibodies by immunofluorescence (IFA) testing, followed by the measurement of ANA fine specificities measured with immunoblot or ELISA. Involvement of the central and peripheral nervous system occurs in up to 60% of patients with CTD. Some autoantibodies have been implicated as markers of neuropsychiatric manifestations and various parameters were assessed in the cerebrospinal fluid for their diagnostic implication in patients with central nervous system involvement. Thus far, a diagnostic gold standard for nervous system manifestations has not become available. In this review, we describe immunoserological markers and cerebrospinal fluid findings in CTD (systemic lupus erythematoses, Sjögren's syndrome, scleroderma, antiphospholipid syndrome, mixed connective tissue disease) and discuss their importance for diagnostic use.

**Keywords:** ANA; antinuclear antibodies; central nervous system; cerebrospinal fluid; CNS; connective tissue diseases; immunoserology; peripheral nervous system; PNS.

### Einleitung

Kollagenosen sind systemische Autoimmunerkrankungen, bei denen es zu immunreaktiven Gefäßentzündungen sowie einer Bindegewebsbeteiligung kommt. Zu den Kollagenosen zählen der systemische Lupus erythematoses (SLE), die rheumatoide Arthritis (RA), das Sjögren-Syndrom (SS), die Sklerodermie sowie Mischkollagenosen ("mixed connective tissue disease" [MCTD], Synonym: Sharp-Syndrom). Bei nahezu allen Erkrankungen kann es zu einer neurologischen Beteiligung im Rahmen der Grunderkrankung kommen. Es werden dabei Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und des peripheren Nervensystems (PNS) unterschieden. Die Häufigkeit der Beteiligung des ZNS bei SLE wird mit 40–60%, bei MCTD mit 10–30% und bei SS mit 5% angegeben [1–5]. Bei Sklerodermie und RA kommt es nur äußerst selten zu ZNS-Symptomen. Pathogenetisch ist die Ursache der ZNS-Beteiligung in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Angiitis der neu-

\*Korrespondenz: Dr. med. Christian Jacobi, Neurologische Klinik, Rupert-Karls-Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Deutschland  
E-mail: christian\_jacobi@med.uni-heidelberg.de

ralen Gefäße. Eine Ausnahme bildet hierbei der SLE, bei dem nur in weniger als 10% der Fälle eine Angiitis auftritt. Sehr viel häufiger wird eine Vaskulopathie der kleinen Gefäße, eine direkte Wirkung von Antikörpern (Ak) oder eine antikörperassoziierte thrombophile Diathese als Ursache neurologischer Symptome angenommen. Bei allen Kollagenosen kann es zu einem zusätzlichen Antiphospholipidantikörpersyndrom (APS) kommen, welches auch als eigene Krankheitsentität (primäres APS) beschrieben ist. Eine Beteiligung des PNS wird bei SLE mit 10–20%, bei SS mit 10–20%, bei RA mit 1–10% und bei Sklerodermie mit ca. 14% angegeben. Dabei handelt es sich zumeist um Neuropathien. Typische Manifestation ist die Mononeuritis multiplex, die durch eine Vasculitis der vasa nervorum erzeugt wird. Bei MCTD kommt es nur äußerst selten zu einer Beteiligung des PNS [1–6]. Zur Diagnostik der Beteiligung des ZNS und PNS dienen der klinische Untersuchungsbefund und technische Untersuchungsmethoden. Bei den technischen Untersuchungsbefunden handelt es sich vorwiegend um die cerebrale Bildgebung (Computertomographie und Kernspintomographie), Positronenemissionstomographie, Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Angiographie der hirnversorgenden Gefäße, elektrophysiologische (Elektromyographie und Nervenleitgeschwindigkeiten, evozierte Potentiale) sowie labor-diagnostische Methoden. Die folgende Übersichtsarbeit zeigt die Labormethoden zur Diagnostik von Kollagenosen unter besonderer Berücksichtigung ihres Stellenwerts für den Nachweis von Neuromanifestationen [2–6].

## Allgemeines zur Labordiagnostik

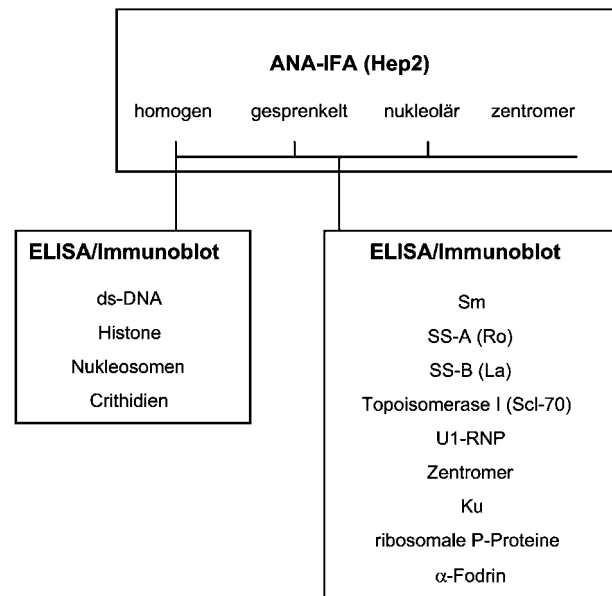
### Routinelabor, Komplementfaktoren, Rheumafaktor und Kryoglobuline

Grundsätzlich sollten bei Patienten mit Verdacht auf eine Kollagenose die folgenden Routinelaboruntersuchungen erfolgen: Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), CRP, Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Kreatinin-Clearance, IgG, IgA, IgM und Immunelektrophorese.

Des Weiteren ist die Bestimmung der Komplementfaktoren C3 und C4 sowie des Rheumafaktors mittels Immunnephelometrie oder ELISA notwendig. Bei Patienten mit Vasculitis und Neuropathien sollten auch Kryoglobuline bestimmt werden [1, 7].

### Spezielle Laboruntersuchungen

**Antinukleäre Antikörper** Antinukleäre Antikörper (ANA) binden an Zellkernantigene, die an Zellteilungsprozessen beteiligt sind. Zielantigene sind Nukleinsäuren (DNA, RNA), Ribonukleo-Protein-Komplexe und Proteine. Der Nachweis von ANA gilt als labordiagnostische Screeningmethode in der Kollagenosediagnostik. Als Methode dient ein indirekter Immunfluoreszenzassay (IFA). Auf einem Objektträger sind auf mehreren Testfeldern als Sub-



**Abbildung 1** Flussdiagramm zum stufenweisen Vorgehen in der ANA-Diagnostik. Die Vordifferenzierung erfolgt mittels ANA-Immunfluoreszenzassay, die anschließende Feindifferenzierung mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay und Immunoblot.

strat humane Epitheliomzellen Typ 2 eines Larynxkarzinoms (HEp-2-Zellen) oder Gefrierschnitte (Leber/Niere/Magen von Ratte/Maus/Affe) aufgetragen. Die Patientenproben werden in unterschiedlichen Verdünnungen auf die HEp-2-Zellen gegeben. Aber auch anderes Probenmaterial wie Liquor, Pleurapunktat, Synovialflüssigkeit und Plasma können analysiert werden. Die Detektion der ANA erfolgt anschließend mit Fluoreszein (FITC)-gekoppelten antihumanen Ak (IgG, IgA, IgM). Fluoreszenzmikroskopisch werden vier Hauptmuster unterschieden: homogen, granulär, nukleolär und zentromer. In den meisten Labors sind Titer > 1:80 pathologisch. Mit dem IFA ist eine erste Vordifferenzierung bezüglich dem Vorliegen pathologischer antinukleärer Ak-Konzentrationen möglich. So finden sich bei homogenem Muster häufiger Ak gegen Doppelstrang-DNA (ds-DNA) und Histone, bei granulärem Muster Ak gegen SS-A (Ro) und SS-B (La) und bei nukleolärem Muster Ak gegen PM-Scl. Das zentromere Muster ist ein Indikator für das Vorliegen eines CREST-Syndroms (eine Erkrankung aus dem Formenkreis der Sklerodermien mit Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagusmotilitätsstörung, Sklerodaktylie und Teleangiektasien). Daher sollte bei pathologischem ANA-Titer im IFA eine ANA-Feindifferenzierung mittels Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay (ELISA) und/oder Immunoblot erfolgen (siehe Abbildung 1). Hierbei können neben den oben genannten Ak zahlreiche weitere gemessen werden (z.B. U1-RNP, Topoisomerase I [Scl-70], Ku, ribosomale P-Proteine, α-Fodrin). Nahezu alle beschriebenen Ak treten jedoch bei vielen der Kollagenosen überlappend auf (siehe Tabelle 1). Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass ANA auch

**Tabelle 1** Häufigkeiten einzelner Autoantikörperspezifitäten, Antikörper mit einer besonderen Bedeutung für die Differentialdiagnostik der Kollagenosen sind fettgedruckt.

Autoantikörper Häufigkeit in %	SLE	Primäres SS	Systemische Sklerose	CREST	RA	MCTD
ANA	80–100	50–95	85–98	95	10–60	100
ds-DNA	<b>30–90</b>				<1	
Sm	10–39					7
ribosomale P-Proteine	6–46					
SsDNA	70					
Histon	50–80		16–30		5–14	
U1-snRNP	25–40		2–12			<b>95</b>
SS-A (Ro)	24–50	<b>70–100</b>	5–7		5–7	15–30
SS-B (La)	9–35	<b>40–90</b>				5–15
Ku	1–19	bis 20	1–14	5–25		
PCNA (Cyclin)	3					
Phospholipid	15–70					
Topoisomerase I (Scl-70)			<b>20–76</b>			
RNA-Polymerase I			5			
To/Th			4–10			
Zentromer			8	<b>50–87</b>		
Rheumafaktor					<b>60–80</b>	
CCP					<b>42–47</b>	
Pm-Scl			1–16			

bei Gesunden (Titer 1:40 bei 30% und Titer 1:320 bei 3% der Untersuchten) und zahlreichen anderen Erkrankungen nachgewiesen werden können. So finden sich ANA auch bei zirka 25% der Patienten mit Multipler Sklerose (MS). Die Häufigkeit von ANA nimmt mit dem Alter zu [1, 7–10].

**Phospholipidantikörper** Zum Nachweis von Phospholipid-Ak werden ELISA und der Lupus-Antikoagulans (LAK)-Test verwendet. Diese Ak sind gegen negativ geladene Phospholipide gerichtet. Sie führen zu einem falsch-positiven erregerunspezifischen Luessuchtest (VDRL, Cardiolipin-KBR). Unterschieden werden Ak gegen Cardiolipin, die sich in Gegenwart von Beta-2-Glykoprotein I als Kofaktor nachweisen lassen, und das LAK (Ak gegen Phospholipid-Protein-Komplexe). In der klinischen Diagnostik werden Cardiolipin-IgG und -IgM verwendet (Nachweis über ELISA). Cardiolipin-IgA spielt in der klinischen Diagnostik bisher keine Rolle. Der LAK-Test basiert auf der Messung der Gerinnungszeit mit einem phospholipidabhängigen Test (z.B. aPTT). Wenn in der Probe (Citrat-Plasma) LAK vorhanden ist, wird die Gerinnungszeit verlängert [7, 8].

## Labordiagnostik ausgewählter Erkrankungen

### Antiphospholipidsyndrom (APS)

**Klinik** Das APS kann als primäres APS oder in Verbindung mit anderen Erkrankungen als sekundäres APS (SS, SLE, MCTD, Sklerodermie und andere) auftreten. Zu den Klassifikationskriterien gehören thromboembolische Ereignisse und Schwangerschaftskomplikationen (Abor-

te) sowie der laborchemische Nachweis von Phospholipid-Ak [11, 12].

**Serologische Diagnostik** Cardiolipin-Ak der Klasse IgG und/oder IgM müssen zweimalig in einem Abstand von mindestens sechs Wochen in mittlerer Höhe oder hochtitrig nachgewiesen werden. Alternativ muss der LAK-Test, ebenfalls zweimalig im Abstand von sechs Wochen, positiv sein. Der Nachweis der Ak wird mit thromboembolischen Ereignissen in Zusammenhang gebracht. Phospholipid-Ak sind jedoch bei zahlreichen Erkrankungen und bei 2–5% der Normalbevölkerung nachweisbar. Auch bei Infektionen, Neoplasien und nach Einnahme von Medikamenten können Phospholipid-Ak transient nachweisbar sein [7, 11, 12]. Sie werden als ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall kontrovers diskutiert. In den meisten Studien wurden Phospholipid-Ak bei Patienten mit Schlaganfällen jedoch nur einmalig nachgewiesen, so dass hier formal ein APS nicht zweifelsfrei vorlag [13–15]. Eine prospektive Studie ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko erneuter thromboembolischer Ereignisse bei Schlaganfallpatienten mit erhöhten Phospholipid-Ak, die entweder mit Warfarin oder ASS behandelt wurden [16]. Bei der Multiplen Sklerose sind bei 2–44% der Patienten Phospholipid-Ak nachweisbar [10, 17].

**Liquordiagnostik** Eine intrathekale Synthese von IgG bzw. der Nachweis von positiven oligoklonalen Banden kann beim APS normalerweise nicht erbracht werden, schließt die Diagnose jedoch nicht aus. Beim sekundären APS ist der Liquorbefund abhängig von der jeweiligen Grunderkrankung [10, 17].

**Tabelle 2** Beschriebene Liquorveränderungen bei ausgewählten Kollagenosen mit neuropsychiatrischen Symptomen.

Erkrankung	Pleozytose	Blut-Liquor-Schranken-funktionsstörung	IgG-Synthese	IgA-Synthese	IgM-Synthese	Oligoklonale Banden	Surrogatmarker (erhöhte Konzentration)	Intrathekale Synthese anderer Parameter
SLE	+	+	+	+	+	+	GFAP, Tau-Protein, Neurofilamente	C3, C4, IL-6 ds-DNA-Ak MRZH*
SS	+	+	+	+	+	+	n.b.	MRZH*
Sklerodermie	n.b.	(+)	(+)	n.b.	n.b.	(+)	n.b.	n.b.
RA	(+)	(+)	(+)	n.b.	n.b.	(+)	n.b.	n.b.
MCTD	(+)	(+)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

\*MRZH: Polyspezifische Immunreaktion gegen neurotrope Viren (Masern, Röteln, Varizella-Zoster-Virus, Herpes simplex-Virus). GFAP: gliales fibrilläres saures Protein. n.b. = nicht beschrieben, (+) = in Einzelfällen beschrieben, + = in Studien beschrieben.

### Sjögren-Syndrom (SS)

**Klinik und technische Untersuchungsbefunde** Beim SS kommt es primär zu einer autoimmun-vermittelten Entzündung exokriner Drüsen, die eine verminderte Sekretion der Drüsen verursacht. Klinisch finden sich eine Sicca-Symptomatik der Augen und des Mundes, die so genannte Xerophthalmie und Xerostomie. Ein SS kann primär (isoliert) oder sekundär in Verbindung mit anderen Autoimmunerkrankungen (RA, SLE, SS, MCTD, primäre Vaskulitiden und andere) auftreten. 1993 und in revidierter Form 2002 wurden von einer europäischen Studien-gruppe klinische Klassifikationskriterien publiziert, die international akzeptiert sind. In diese Klassifikationskriterien gehen okuläre und orale Symptome, augenärztliche Befunde (Schirmertest zur Messung der Tränen-sekretion), Histopathologie, Messung der Speicheldrüsenbeteiligung (Speichelflussmessung, Speicheldrüsen-szintigraphie) und die Messung von Auto-Ak mit ein [18, 19]. Neurologische Symptome können beim SS vorkommen, wobei ZNS-Symptome sehr viel seltener sind als Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Bei den ZNS-Beteiligungen sind unter anderem die aseptische Meningoenzephalitis, Epilepsie, Vaskulitis und Enzephalopathie beschrieben. An peripheren Symptomen können unter anderem eine sensible Trigemino-neuropathie sowie Beteiligung anderer Hirnnerven (N. facialis, N. steatoacusticus), Polyneuropathie und Mononeuritis multiplex auftreten [2–4, 20–26].

**Serologische Diagnostik** In der ANA-Feinspezifizierung sind in der überwiegenden Anzahl der Fälle SSA (Ro)-Ak bei 70–100% und SSB (La)-Ak bei 40–90% der Patienten mit primärem SS vorhanden. Bei sekundärem SS sind SSA (Ro)-Ak bei 60–90% und SSB (La)-Ak bei 30–60% der Fälle nachweisbar. Hierbei handelt es sich um Ak, die gegen das SSA-60 kD-Antigen gerichtet sind. Es gibt darüber hinaus diagnostisch weniger gut evaluierte Ak gegen das SSA-52 kD-Antigen. Ku-Ak kommen in ca. 20% der Fälle vor (Tabelle 1) [1, 8].  $\alpha$ -Fodrin-Ak wurden als Differenzierungsmarker zwischen SLE und SS postuliert. Zwischenzeitlich wurde jedoch eine Detektion

dieses Antikörpers bei beiden Erkrankungen beschrieben [27, 28].

**Liquordiagnostik** Liquordiagnostisch können bei Patienten mit ZNS-Beteiligung unspezifische Veränderungen, z.B. eine geringfügige Funktionsstörung der Blut-liquorschranke, sowie eine lymphozytäre Pleozytose vorliegen oder auch eine intrathekale IgG-, IgA- und IgM-Synthese. Oligoklonale Banden sind beschrieben und können unter der Therapie rückläufig sein. Eine polyspezifische Immunreaktion gegen Virusantigene in Zusammenhang mit positiven oligoklonalen Banden konnte nachgewiesen werden (Tabelle 2) [20, 21, 23, 24, 26, 29, 30].

### Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

**Klinik und technische Untersuchungsbefunde** Der SLE tritt zumeist im Alter von 15–30 Jahren auf und betrifft Frauen zehnmal häufiger als Männer. Bei der Erkrankung besteht eine gestörte T- und B-Zellregulation. Die 1982 erstellten Klassifikationskriterien gelten bis heute. Klinisch kommt es zu Haut- und Schleimhautveränderungen, Arthritiden, Serositiden, Nieren- und Muskelbeteiligung, Lungenbeteiligung, Leberbeteiligung, kardialer Beteiligung und multiplen neurologischen Manifestationen (Enzephalopathie, Epilepsie, zerebrovaskuläre Syndrome, Chorea, Ataxie, Polyneuropathie, Mononeuritis multiplex) [2, 3, 5, 10, 31–34]. Eine Klassifikation der neurologischen Syndrome zur Diagnosestellung des neuropsychiatrischen Lupus erythematoses (NP-SLE) wurde 1999 von einem Ad-Hoc-Komitee des American College of Rheumatology (ACR) vorgenommen [35]. Dieser Vorschlag wird kontrovers diskutiert, da es sich bei den definierten Syndromen (z.B. Migräne) vielfach um Erkrankungen handelt, die unabhängig vom SLE häufig vorkommen und koinzidentell auftreten können [32]. Während Neuropathien in der Regel durch eine Vaskulitis der vasa nervorum erzeugt werden, liegen den ZNS-Manifestationen ursächlich meist thrombotische Vaskulopathien und Antikörpereffekte, aber nur selten eine Vaskulitis zerebraler Gefäße zugrunde [33]. In der Diffe-

rentialdiagnose unbedingt zu berücksichtigen sind sekundäre neurologische Komplikationen, z.B. metabolischer Ätiologie, oder Infektionen des Nervensystems bei Patienten unter Immunsuppression [36].

**Serologische Diagnostik** Im Routinelabor finden sich bei 30–50% der SLE-Patienten eine beschleunigte BSG sowie ein erhöhter CRP-Wert. Bei aktivem SLE ist meistens nur die BSG erhöht und das CRP allenfalls leicht erhöht. Daher sollte bei erhöhten CRP-Werten immer nach einer differentialdiagnostisch relevanten Infektion gesucht werden [1, 8, 36]. Im Blutbild können eine Leukopenie, Thrombopenie und/oder Anämie gefunden werden (30–50% der Fälle). Bei mehr als 95% (80–100%) der SLE-Patienten, bei aktivem SLE in >99% der Fälle können ANA in pathologischer Konzentration nachgewiesen werden. Die ANA-Feindifferenzierung ergibt Ak gegen ds-DNA (Sensitivität 30–90%), Histone (50–80%), Sm (10–39%), SS-A (Ro) (24–50%), SS-B (La) (9–35%), U1-RNP (25–40%) und Ku (1–19%) (siehe Tabelle 1). Ds-DNA-Ak haben neben der diagnostischen Bedeutung auch eine prognostische Relevanz [1, 8]. Ak gegen Oberflächenantigene von Neuronen (Neuroblastom-Zelllinien) können bei Patienten mit SLE im Serum gemessen werden, sind jedoch kein spezifischer Parameter zur Verifizierung einer neurologischen Manifestation [37–40]. Bei ca. 20% der Patienten finden sich Ak gegen ribosomale P-Proteine. Diese Ak wurden erstmalig 1987 in Zusammenhang mit Lupus-assoziierten Psychosen gebracht, wobei nachfolgende Studien kontroverse Ergebnisse erbrachten [41, 42]. Bei ungefähr 25% der SLE-Patienten liegt ein sekundäres APS vor [1, 8, 43].

**Liquordiagnostik** Die Liquordiagnostik bei Patienten mit SLE und zentralnervösen Symptomen ist entscheidend zum Ausschluss (opportunistischer) ZNS-Infektionen unter immunsuppressiver Therapie [36]. Bei neuropsychiatrischen Manifestationen finden sich Pleozytose (10–27%), Funktionsstörungen der Blutliquorschranke (5–85%), intrathekale IgG- (17–75%), IgA- und/oder IgM-Synthese (24–100%) und positive oligoklonale Banden (8–97%). Die Angaben der Häufigkeiten variieren in Abhängigkeit von der Definition einer ZNS-Manifestation [40, 44–46]. Die intrathekale Synthese von Immunglobulinen scheint durch die Therapie beeinflusst zu werden und bei erfolgreicher Behandlung abzunehmen [45–47]. Bei einigen Patienten mit positiven oligoklonalen Banden konnte eine polyspezifische intrathekale Ak-Synthese gegen neurotrope Viren (Masern, Röteln, Varizella-Zoster-Virus, Herpes simplex-Virus) nachgewiesen werden [30, 44]. Vereinzelt besteht eine intrathekale Synthese von anti-ds-DNA-Ak, die sich jedoch auch bei MS-Patienten findet [30, 48]. Auch wurden im Vergleich zu Kontrollkollektiven erhöhte Liquorkonzentrationen einzelner ANA-Feinspezifitäten gefunden (u. a. Ak gegen ribosomale P-Proteine, Sm/RNP, SS-A [Ro], SS-B [La]), wobei eine eindeutige intrathekale Synthese bisher nicht gefunden wurde [30, 42, 48, 49]. Hingegen scheint eine

intrathekale Synthese von C3 und C4 bei einigen Patienten nachweisbar zu sein [50]. Antineuronale Ak (Neuroblastom-Zelllinien) sind im Liquor von SLE-Patienten mit hohen Serumkonzentrationen messbar, finden sich jedoch auch bei SLE-Patienten ohne Verdacht auf eine ZNS-Manifestation [37–39, 49]. Des Weiteren wurden im Liquor von SLE-Patienten erhöhte Konzentrationen von Chemokinen (CXCL16, CX3CL1, CCL2/MCP-1), Matrix-Metalloproteinasen (MMP-9), Zytokinen (IFN- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10 und IL-8) gemessen, wobei die Aussagekraft dieser Untersuchungen eingeschränkt ist, da eine Korrelation der Messparameter mit der jeweiligen Funktion der Blutliquorschranke in den meisten Fällen nicht vorgenommen wurde. So wurden häufig isoliert erhöhte Liquorkonzentrationen der oben genannten Parameter als Marker für eine neurologische Manifestation gewertet. Bei einigen Patienten mit Verdacht auf NP-SLE scheinen eine intrathekale Synthese von IL-6 und möglicherweise auch Prolaktin vorzuliegen [51–60]. Des Weiteren zeigten sich im Liquor von NP-SLE-Patienten erhöhte Konzentrationen neuronaler und astrozytärer Destruktionsmarker (Neurofilamente, Tau-Protein, gliales fibrilläres saures Protein [GFAP]) sowie verminderte  $\beta$ -Amyloid-Protein-Werte (siehe auch Tabelle 2) [61, 62]. Einen diagnostischen Goldstandard gibt es jedoch bislang nicht. Problematisch ist die äußerst unterschiedliche Definition neuropsychiatrischer Manifestationen (u. a. Kriterien des ACR oder selbst definierte Kriterien). Zusammenfassend gestaltet sich die Suche nach einem Parameter, der einen neuropsychiatrischen SLE beweist, weiterhin als äußerst schwierig.

### Sklerodermie

**Klinik und technische Untersuchungsbefunde** Der Begriff "Sklerodermie" impliziert eine gemeinsame Bezeichnung verschiedener, wahrscheinlich autoimmuner Erkrankungen, die zu einer "Verhärtung der Haut" und einer Beteiligung innerer Organe führen können. Zunächst werden eine diffuse und eine limitierte Form (CREST-Syndrom) der Erkrankung unterschieden. Des Weiteren gibt es die lokale Form der Erkrankung (Sklerodermie en coup de sabre, Morphea). Bei der systemischen Sklerose sind mindestens zwei Organsysteme betroffen, wobei regelmäßig eine Entzündung und Fibrose von Haut und Blutgefäßen auftritt. In den Diagnosekriterien der ACR ist als Hauptkriterium eine proximale Sklerodermie der Fingergrundgelenke aufgeführt. Nebenkriterien sind unter anderem Sklerodaktylie und eine bilaterale basale Lungenfibrose. Neben der Lunge können jedoch auch Magen-Darm-Trakt und seltener Niere und Herz mit betroffen sein. Beim CREST-Syndrom kommt es zu den folgenden Symptomen: Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ösophagusmotilitätsstörung, Sklerodaktylie, Teleangiektasien. Eine neurologische Beteiligung bei diesen Erkrankungen ist äußerst selten und kann zu Symptomen des ZNS (unter anderem Enzephalopathie, Demenz, Psychose, Vaskulitis, Myelitis,

migräneartigen Kopfschmerzen, Epilepsie, Optikusneuropathie) und des PNS (Myopathie, Neuropathie) führen [2, 3, 25, 43, 63, 64].

**Serologische Diagnostik** Ein serologischer Nachweis von ANA gelingt bei der Systemischen Sklerose in mehr als 85% der Fälle. Bei Sklerodermie finden sich u. a. Ak gegen DNS-Topoisomerase I (Scl-70), Th/To (ca. 4–10%) und Ku (1–14%). Auch Ak gegen SS-A (Ro) und RNA-Polymerase I (ca. 5%) und III (2–51%) sowie gegen SS-A (La) (5–7%) kommen vor. Viele dieser Ak scheinen mit bestimmten Verläufen der Sklerodermie vergesellschaftet zu sein. So soll z.B. der Nachweis von SS-A (La)-Ak mit einem rascheren Progress sowie renaler und pulmonaler Manifestation einhergehen. Gleiches gilt für die Topoisomerase I- und RNA-Polymerase I-Ak. Bei Patienten mit CREST-Syndrom, der limitierten, weniger schwer verlaufenden Form der Sklerodermie, finden sich zumeist schon im IFA Zentromer-Ak (50–87% der Fälle). Diese Ak finden sich in der Regel nicht zusammen mit DNS-Topoisomerase I-Ak. Ku-Ak können bei 5–25% der Patienten gefunden werden (Tabelle 1) [7, 8]. Bei der lokalisierten Sklerodermie sind die serologischen Werte meistens unauffällig.

**Liquordiagnostik** Über Liquorbefunde bei Patienten mit Sklerodermie und ZNS-Beteiligung ist wenig bekannt. Eine Funktionsstörung der Blutliquorschranke und in Einzelfällen eine intrathekale IgG-Synthese sowie positive oligoklonale Banden sind beschrieben [6, 64–66].

## Rheumatoide Arthritis (RA)

**Klinik und technische Untersuchungsbefunde** Die RA ist in erster Linie eine entzündliche Gelenkerkrankung. Sie verläuft meist chronisch, kann jedoch auch einen schubweisen Verlauf haben. Es kommt zu schmerzhaften Schwellungen der Gelenke. Im Verlauf treten Gelenkdeformierungen und -deviationen auf. Auch können Halswirbelsäule und Sehnensehnen mit betroffen sein. Die zuletzt 1988 revidierten ACR-Diagnosekriterien umfassen Morgensteifigkeit, Arthritis, Rheumaknoten, Rheumafaktor im Serum und radiologische Veränderungen [67]. An neurologischen Symptomen kommen bei der RA hauptsächlich Erkrankungen des PNS, wie durch Kompression bedingte Engpasssyndrome (z.B. Karpaltunnelsyndrom), und Neuropathien (Mononeuritis multiplex, sensomotorische Polyneuropathien) vor. Als schwerwiegende Komplikation kann es zu einer Densbeteiligung mit Kompression des Rückenmarks kommen. Die Häufigkeit der vaskulitisch bedingten Neuropathien wird bei der RA mit 1% angegeben. Bei Patienten mit rheumatoider Vaskulitis haben 40–50% der Patienten auch eine vaskulitische Neuropathie. In Einzelfällen sind als Komplikationen aseptische Meningitis sowie zerebrale Vaskulitiden beschrieben [2, 3, 25, 68–70].

**Serologische Diagnostik** An auffälligen Befunden im Routinelabor finden sich bei Patienten mit RA u. a. eine normozytäre normochrome Anämie im Blutbild und eine Thrombozytose, die mit der Krankheitsaktivität korrelieren. Die BSG und das CRP sind bei Patienten mit RA in den meisten Fällen mittel bis stark erhöht. Nur 15% der Erkrankten haben Normalwerte [7, 8, 71].

Zu den wichtigsten Laborparametern bei der RA zählt der Nachweis von Rheumafaktor (RF) (60–80% der Erkrankten) und Ak gegen zyklische citrullinierte Peptide (CPP) (42–47%). Beim RF handelt es sich um den Fc-Anteil von IgG. Der Nachweis ist jedoch nicht spezifisch. Auch bei Gesunden kann ein RF nachgewiesen werden (5% der Fälle). Wie bei den ANA steigt die Häufigkeit des RF mit zunehmendem Alter. Die Spezifität des RF liegt bei 84% und diejenige des CPP-Aks bei 96–99%. Die Kombination von RF und CPP erhöht die Spezifität auf 100%. Auch ANA (10–60%), Ak gegen SS-A (Ro) (5–7%), Histone (5–14%) und ds-DNA (<1%) sind nachweisbar (Tabelle 1) [7, 8, 71].

**Liquordiagnostik** Bei Patienten mit RA und aseptischer Meningitis können eine Pleozytose und eine Funktionsstörung der Blutliquorschranke nachgewiesen werden (Tabelle 2). Bei einem Patienten mit Neuropathie zeigte sich eine intrathekale Immunglobulinsynthese [69, 72].

## Mischkollagenose (MCTD)

**Klinik und technische Untersuchungsbefunde** Diese Erkrankung ist ein Overlap-Syndrom, bei dem klinische Symptome verschiedener Kollagenosen (wie SLE, Sklerodermie, RA, Polymyositis) auftreten können. So können neben Sklerodermie-artigen Symptomen wie Kalzifizierungen der Haut und Teleangiectasien auch mukokutane Merkmale des SLE (Schmetterlingserythem) vorkommen. Weitere Symptome sind unter vielen anderen Raynaud-Phänomen, geschwollene Hände, Arthralgien, Arthritis und Myalgien. Manche Autoren sehen die MCTD als Unterform des SLE, andere als Sklerodermie an. Die häufigste neurologische Komplikation bei Mischkollagenosen (MCTD) ist die Myositis. Andere neurologische Symptome des ZNS (unter anderem aseptische Meningitis, Vaskulitis) und PNS (Mononeuritis multiplex, Neuropathien) sind selten [2, 3, 7].

**Serologische Diagnostik** Für die Diagnosestellung wegweisend ist der Nachweis von U1-RNP-Ak (95% der Patienten). Darüber hinaus finden sich zahlreiche andere Auto-Ak (SS-A [Ro] in 15–30%, SS-B [La] in 5–15%, Sm in 7% der Fälle). Im Routinelabor zeigen sich häufig eine Anämie und eine Hypergammaglobulinämie [7, 8].

**Liquordiagnostik** Bei Patienten mit MCTD und ZNS-Beteiligung (vor allem bei aseptischer Meningoencephalitis) können eine Funktionsstörung der Blut-

liquorschranke und eine Pleozytose nachgewiesen werden [73, 74].

## Kommentar und Schlussfolgerung

Die immunserologische Labordiagnostik ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Diagnosestellung von Kollagenosen. Bei Verdacht auf eine Kollagenose sollte als Screeningtest der ANA-IFA veranlasst werden. Anschließend sollte eine ANA-Feinspezifizierung erfolgen (Abbildung 1). Diese Untersuchungen helfen, in Verbindung mit der klinischen Diagnostik die verschiedenen Kollagenosen voneinander zu unterscheiden. Eine isolierte labordiagnostische, von der Klinik unabhängige Unterteilung der rheumatologischen Erkrankungen ist aufgrund der Überlappung zahlreicher Antikörperspezifitäten nicht möglich. Alle Erkrankungen können nur anhand der jeweiligen bestehenden Klassifikationskriterien, in die die Labordiagnostik mit eingeht, diagnostiziert werden.

Bei zahlreichen Kollagenosen sind neurologische und psychiatrische Symptome beschrieben. Die immunserologische Labordiagnostik und die Liquordiagnostik können das Vorliegen einer Neuromanifestation stützen, aber nicht beweisen. Ist eine Infektion ausgeschlossen, kann der Nachweis einer Pleozytose und/oder einer intrathekalen Immunglobulinsynthese im Liquor, bei begründetem klinischem Verdacht auf eine neurologische Beteiligung im Rahmen der Grunderkrankung, der ausschlaggebende Befund sein.

Die Schwierigkeit der Diagnosestellung einer ZNS-Beteiligung und der Interpretation pathologischer Liquorbefunde beruht vor allem auf einem fehlenden internen Goldstandard. Eine hundertprozentige Diagnosesicherheit im Falle einer Kollagenose-assoziierten ZNS-Vaskulitis gibt nur die Biopsie. Die zahlreichen Versuche, mittels Nachweis von Zytokinen, Chemokinen, Komplementfaktoren und Matrix-Metalloproteinasen im Liquor eine sichere Diagnose einer neuropsychiatrischen Beteiligung zu stellen, sind mit Vorsicht zu interpretieren, da häufig die Abhängigkeit der Liquorkonzentrationen von Serumkonzentrationen und der Funktion der Blutliquorschranke nicht beachtet wurde. In den meisten Studien wurden die Liquorkonzentrationen von Patientengruppen mit neuropsychiatrischen Symptomen und ohne solche verglichen. Waren die Konzentrationen in der Gruppe der Kollagenose-Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen höher, wurde es als ein hilfreicher Parameter interpretiert. Einige Parameter, wie z.B. der Nachweis neurodegenerativer Surrogatmarker, könnten jedoch in Zukunft für die Diagnostik des NP-SLE von Bedeutung sein.

Zusammenfassend erfordert die Diagnosestellung einer Kollagenose und einer krankheitsassoziierten neurologischen Beteiligung immer eine genaue klinische Evaluation sowie technische Zusatzuntersuchungen. Die serologische Labordiagnostik und die Liquordiagnostik

stellen wichtige und oft extrem hilfreiche Zusatzkriterien dar.

## Literatur

1. Wildemann B. Nicht erregerbedingte Entzündungen vom Autoimmuntyp. In: Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, eds. Neurologische Labordiagnostik. Heidelberg (Germany): Thieme 2006:89–102.
2. Berlit P. Vaskulitiden, rheumatoide Arthritis und Kollagenosen. In: Berlit P, ed. Klinische Neurologie. Berlin (Germany): Springer 1999:1208–24.
3. Berlit P. Neurologische Manifestationen von Kollagenosen und Vaskulitiden. *Akt Neurol* 2000;27:405–11.
4. Hietaharju A, Jääntti V, Korpela M, Frey H. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome and scleroderma. *Acta Neurol Scand* 1993; 88:299–308.
5. Moore PM, Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:10–22.
6. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol* 1992;49:1292–5.
7. Wildemann B. Autoantikörper. In: Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, eds. Neurologische Labordiagnostik. Heidelberg (Germany): Thieme 2006:89–94.
8. Messinger M. Autoantikörper bei systemischen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. In: Thomas L, ed. Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Frankfurt/Main (Germany): TH-Books Verlagsgesellschaft mBH 2005:1139–61.
9. Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, et al. Range of antinuclear antibodies in healthy individuals. *Arthritis Rheumatism* 1997;40: 1601–11.
10. Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:290–5.
11. Levine JS, Ware Branch D, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:752–63.
12. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999;353:1348–53.
13. Van Goor MPJ, Alblas CL, Leebeek FWG, Koudstaal PJ, Dippel DWJ. Do antiphospholipid antibodies increase the long-term risk of thrombotic complications in young patients with a recent TIA or ischemic stroke? *Acta Neurol Scand* 2004;109:410–5.
14. Tuhim S, Rand JH, Wu XX, Weinberger J, Horowitz DR, Goldman ME, et al. Elevated anticardiolipin antibody titer is a stroke risk factor in a multiethnic population independent of isotype or degree of positivity. *Stroke* 1999;30:1561–5.
15. Brey RL, Stallworth CL, McGlasson DL, Wozniak MA, Wityk RJ, Stern BJ, et al. Antiphospholipid antibodies and stroke in young woman. *Stroke* 2002;33:2396–400.
16. Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *J Am Med Assoc* 2004;291:576–84.
17. Ferreira S, D'Cruz DP, Hughes GRV. Multiple sclerosis, neuropsychiatric lupus and antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Rheumatology* 2005;44:434–42.
18. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classifica-

- tion criteria for Sjögren syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective study. The European Study Group of Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116–21.
19. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554–8.
  20. Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, Alexander GE. Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 1986;104:323–30.
  21. Alexander EL. Neurologic disease in Sjögren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:869–908.
  22. Mauch E, Völk C, Kratzsch G, Krapf H, Kornhuber HH, Laufen H, Hummel KJ. Neurological and neuropsychiatric dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;89:31–5.
  23. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2001;248:577–84.
  24. Reske D, Petereit HF. Differenzialdiagnose chronisch-entzündlicher ZNS-Erkrankungen des Zentralnervensystems. *Liquordiagnostik und immunologische Parameter. Nervenarzt* 2004;75:945–52.
  25. Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998;245:766–76.
  26. Hietarjahu A, Yli-Kerttula U, Häkkinen V, Frey H. Nervous system manifestations in Sjögren's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1990;81:144–52.
  27. Watanabe T, Tsuchida T, Kanda N, Mori K, Hayashi Y, Tamaki K. Anti-alpha-Fodrin antibodies in Sjögren syndrome and Lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1999;135:535–9.
  28. Zandbelt MM, Vogelzangs J, van de Putte LPA, van Veenrooij WJ, van den Hoogen FHJ. Anti-alpha-fodrin does not add much to the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R33–8.
  29. Vrethem M, Ernerudh J, Lindstrom F, Skogh T. Immunoglobulins within the central nervous system in primary Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 1990;100:186–92.
  30. Graef I, Henze T, Reiber H. Polyspezifische Immunreaktion im ZNS bei Autoimmunerkrankungen mit ZNS-Beteiligung. *Z ärztl Fortbild* 1994;88:587–91.
  31. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
  32. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:605–18.
  33. Jennekens FGI, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002;41:619–30.
  34. Ainiola H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietarjahu A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2001;57:496–500.
  35. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. *Arthritis Rheum* 1999;42:599–608.
  36. Hung JJ, Ou LS, Lee WI, Huang JL. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005;32:40–3.
  37. Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD. Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells: Association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1981;70:240–6.
  38. Kelly MC, Denburg JA. Cerebrospinal fluid immunoglobulins and neuronal antibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and related conditions. *J Rheumatol* 1987;14:740–4.
  39. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995;99:153–63.
  40. Wurster U, Sailer M, Deicher H. Beteiligung des zentralen Nervensystems beim Lupus erythematosus: Eine diagnostische Herausforderung. *J Lab Med* 1996;20:497–9.
  41. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987;317:265–71.
  42. Yoshio T, Hirata D, Onda K, Nara H, Minota S. Antiribosomal P Protein antibodies in cerebrospinal fluid are associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2005;32:34–9.
  43. Chin RL, Latov N. Central nervous system manifestations of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:91–9.
  44. Ernerudh J, Olsson T, Lindström F, Skogh T. Cerebrospinal fluid abnormalities in systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:807–13.
  45. Hirohata S, Hirose S, Miyamoto H. Cerebrospinal fluid IgM, IgA and IgG indexes in systemic lupus erythematosus. Their use as estimates of central nervous system disease activity. *Arch Intern Med* 1985;145:1843–6.
  46. McLean BN, Miller D, Thompson EJ. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease involving the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:548–54.
  47. Hirohata S, Taketani T. A serial study of changes in intrathecal immunoglobulin synthesis in a patient with central nervous system systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1987;14:1055–7.
  48. Baraczka K, Lakos G, Sipka S. Immunoserological changes in the cerebrospinal fluid and serum in systemic lupus erythematosus patients with demyelinating syndrome and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2002;105:378–83.
  49. Ishii K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P-Protein antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:1819–27.
  50. Jongen PJH, Doesburg WH, Ibrahim-Stappers JLM, Lemmens WAJG, Hommes OR, Lamers KJB. Cerebrospinal fluid C3 and C4 indexes in immunological disorders of the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 2000;101:116–21.
  51. Hirohata S, Tanimoto K, Ito K. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in patients with vasculitides and central nervous system involvement. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;66:225–9.
  52. Tsai CY, Wu TH, Tsai ST, Chen KH, Thajeb P, Lin WM, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6, prostaglandin E2 and autoantibodies in patients with neuropsychiatric systemic

- lupus erythematosus and central nervous system infections. *Scand J Rheumatol* 1994;23:57–63.
53. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM, Alcalá M, Alvarez-Nemegyei J. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:748–56.
  54. Svenungsson E, Andersson M, Brundin L, van Vollenhoven R, Khademi M, Tarkowski A, et al. Increased levels of pro-inflammatory cytokines and nitric oxide metabolites in neuropsychiatric lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001;60:372–9.
  55. Jonsen A, Bengtsson AA, Nived O, Ryberg B, Truedsson L, Ronnblom L, et al. The heterogeneity of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is reflected in lack of association with cerebrospinal fluid profiles. *Lupus* 2003;12:846–50.
  56. Baraczka K, Nékám K, Pozsonyi T, Szüts I, Ormos G. Investigation of cytokine (tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, interleukin-10) concentrations in the cerebrospinal fluid of female patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Eur J Neurol* 2004;11:37–42.
  57. Yajima N, Kasama T, Isozaki T, Odai T, Matsunawa M, Negishi M, et al. Elevated levels of Fraktalkine in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatism* 2005;52:1670–5.
  58. Le Blanc LM, van Lieshout AW, Adema GJ, van Riel PL, Verbeek MM, Radstake TR. CXCL 16 is elevated in the cerebrospinal fluid versus serum and in inflammatory conditions with suspected and proved central nervous system involvement. *Neurosci Lett* 2006;397:145–8.
  59. Trysberg E, Blennow K, Zachrisson O, Tarkowski A. Intrathecal levels of matrix metalloproteinases in systemic lupus erythematosus with central nervous system engagement. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R551–6.
  60. Iikuni N, Okamoto H, Yosjio T, Sato E, Kamitsuji S, Iwamoto T, et al. Raised monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1)/CCL2 in cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:253–6.
  61. Trysberg E, Höglund K, Svenungsson E, Blennow K, Tarkowski A. Decreased levels of soluble amyloid- $\beta$ -protein precursor and  $\beta$ -amyloid protein in cerebrospinal fluid of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R129–36.
  62. Trysberg E, Nylén K, Rosengren LE, Tarkowski A. Neuronal and astrocytic damage in systemic lupus erythematosus patients with nervous system involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:2881–7.
  63. Hietaharju A, Jaaskelainen S, Kalimo H, Hietarinta M. Peripheral neuromuscular manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *Muscle Nerve* 1993;16:1204–12.
  64. Torabi AM, Patel RK, Wolfe GI, Hughes CS, Mendelsohn DB, Trivedi J. Transverse myelitis in systemic sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:126–8.
  65. Luer W, Jöckel D, Henze T, Schipper HI. Progressive inflammatory lesions of the brain parenchyma in localized scleroderma of the head. *J Neurol* 1990;237:379–81.
  66. Müller N, Gizycki-Nienhaus B, Günther W, Meurer M. Depression as a cerebral manifestation of scleroderma: Immunological findings in serum and cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry* 1992;31:1151–6.
  67. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mc Shane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
  68. Cruikshank B. The arteriitis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1954;13:136.
  69. Kato T, Hoshi K, Sekijima Y, Matsuda M, Hashimoto T, Otani M, et al. Rheumatoid meningitis: an autopsy case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2003;22:475–80.
  70. Puechal X, Said G, Hilliquin P, Coste J, Job-Deslandre C, Lacroix C, et al. Peripheral neuropathy with necrotizing vasculitis in rheumatoid arthritis. A clinicopathologic and prognostic study of thirty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1618–29.
  71. Willburger RE, Müller K, Knorth H. Pharmakologische Therapie der rheumatoiden Arthritis. *Deutsches Ärzteblatt* 2006;103:A48–57.
  72. Sena A, Ferret-Sena V, Sousa A, Goncalves LP, Proenca R. Intrathecal immunoglobulin synthesis in rheumatoid neuropathy. *Clin Chem* 1992;38:1512.
  73. Bennett RM, Bong DM, Spargo BH. Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1978;65:955–62.
  74. Okada J, Hamana T, Kondo H. Anti U1RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue diseases. *Scand J Rheumatol* 2003;32:247–52.