

Prävalenz von zirkulierenden Autoantikörpern bei gesunden Individuen

Andreas Teubner¹, Hans L. Tillmann², Detlef Schuppan³, Gitta Gericke¹, Michael P. Manns², Ulrich Stölzel¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund und Fragestellung:** Zirkulierende Autoantikörper sind diagnostische Marker für Autoimmunität z.B. bei rheumatoider Arthritis, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, systemischem Lupus erythematoses oder autoimmuner Hepatitis. Da es nur wenige aussagekräftige Daten über ihr Vorkommen bei nicht Erkrankten gibt, wurde eine Auswahl häufig verwendeter Autoantikörper bei „gesunden Personen“ im Rahmen einer epidemiologischen Studie analysiert.

□ **Patienten und Methodik:** Es wurden 111 Individuen (43 Frauen, 68 Männer; Durchschnittsalter 58 ± 13 Jahre, Median 58, Altersverteilung 22–89) eingeschlossen, die anamnestisch, klinisch und laborchemisch keine Hinweise für eine innere oder autoimmun bedingte Erkrankung zeigten. Die Bestimmungen von antinukleären Antikörpern (ANA) und Antikörpern gegen glatte Muskulatur (ASMA) erfolgten mit Immunfluoreszenz an Gewebeschnitten und Hep-2-Zellen. Seren mit einem Titer $\geq 1 : 40$ wurden positiv bewertet. Zur Untersuchung der Antikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen (Anti-LKM-1) und mitochondriale Antikörper (AMA) fanden Immunfluoreszenz, ELISA und Western-Blot sowie zur Quantifizierung der Antikörper gegen lösliche Leberantigene (Anti-SLA) ELISA Verwendung.

□ **Ergebnisse und Schlussfolgerungen:** In Seren gesunder Personen ließen sich unerwartet häufig ANA und ASMA $\geq 1 : 40$ (28/111, 25%, bzw. 48/111, 43%) nachweisen. Während ANA bei Frauen häufiger als bei Männern gefunden wurden ($p < 0,01$), waren die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Vorkommen der ASMA statistisch nicht signifikant. Da jede dritte bis vierte Person eines Normalkollektivs ANA- bzw. ASMA-positiv ist, erlauben diese Antikörper nur im Kontext klinischer Daten weiterführende Interpretationen.

Schlüsselwörter: Autoantikörper · ANA · ASMA · Systemischer Lupus erythematoses · Hepatitis C · Referenzwert

Med Klin 2002;97:645–9.
DOI 10.1007/s00063-002-1207-z

Antinukleäre Antikörper (ANA) gelten als etablierte diagnostische Marker für zahlreiche Autoimmunerkrankungen wie die rheumatoide Arthritis, Sklerodermie, „mixed connective tissue diseases“ (MCTD) und das Sjögren-Syndrom [1]. Sie sind als grundlegende Kriterien für den systemischen Lupus erythematoses und die autoimmune Hepatitis anerkannt [1, 4, 6, 13, 23]. Zahlreiche Untersuchungen belegen das gehäufte Vorkommen einiger Autoantikörper bei der Porphyria cutanea tarda (PCT) sowie der chronischen Virushepatitis, insbesondere der Hepatitis C [8, 15, 17]. Obwohl Autoantikörper seit mehr als 30 Jahren bestimmt und die Methoden ständig weiterentwickelt werden, gibt es nur wenige aussagekräftige Untersuchungen über Vorkommen und Bewertung der ANA bei gesunden Personen. Tan et al. [24] stellten kürzlich in einer vom „ANA Subcommittee of the International Union of Immunological Societies (IUIS) Standardization Committee“ unterstützten multizentrischen Studie eine hohe Prävalenz (32%) von zirkulierenden ANA mit einem Titer $\geq 1 : 40$ bei gesunden Individuen fest. Andere Autoren [3] bestätigten diese Befunde. Ferner gibt es Hinweise für ein vermehrtes Vorkommen von ANA mit zunehmendem Alter, bei Frauen sowie Besonderheiten im Verteilungsmuster in unterschiedlichen geographischen Populationen [16].

Da der ANA-Nachweis wesentlich zur Definition einer Reihe von Autoimmunerkrankungen beiträgt, sind Informationen über die Prävalenz von ANA und anderen Autoantikörpern bei gesunden und auch älteren Personen von besonderem klinischen und labormedizinischen Interesse [7]. Im Rahmen eines epidemiologischen Projekts zur Autoimmunität bei PCT wurden deshalb bei gesunden Individuen ANA und die Verteilungsmuster weiterer zirkulierender Autoantikörper (Antikörper gegen glatte Muskulatur [ASMA],

¹ Klinik für Innere Medizin II, Klinikum Chemnitz gGmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig, Chemnitz,

² Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Hochschule Hannover,

³ Abteilung Gastroenterologie/Infektiologie und Hepatologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen.

ORIGINALARBEIT

mitochondriale Antikörper [AMA], Antikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen [Anti-LKM-1], Antikörper gegen lösliche Leberantigene [Anti-SLA]) analysiert.

Patienten und Methodik

In die Studie wurden 111 konsekutive Probanden aus Sachsen eingeschlossen (43 Frauen, 68 Männer; Durchschnittsalter 58 ± 13 Jahre, Median 58, Altersverteilung 22–89 Jahre), deren Familien mindestens seit zwei Generationen in Deutschland leben. Als Ausschlusskriterien galten nach gründlicher Anamnese und klinischer Untersuchung das Vorliegen einer Schwangerschaft, akute oder chronische Erkrankungen, stationäre Behandlungen oder Bettlägerigkeit. Entnommene Blutproben wurden zentrifugiert und die Seren bis zur Analyse bei -20°C gelagert.

Die Bestimmungen von ANA und ASMA erfolgten mit Immunfluoreszenz an Gewebeschnitten (Rattenmagen, -leber, -niere) und zusätzlich für ANA bei allen Probanden mit Hep-2-Zellen (Innogenetics, Heiden; H.L.T. & M.P.M., Hannover) [18]. ASMA wurden nur als positiv bewertet, wenn ein „ASMA vom Aktintyp“ in der Immunfluoreszenz mit typischer Anfärbung der Glomeruli vorlag.

Anti-LKM-1 und AMA wurden semiquantitativ mit Immunfluoreszenz an Organschnitten (Ratte) erfasst und zusätzlich bei allen Probanden mit ELISA und Western-Blot bestimmt [18, 20]. Entsprechend den Standardkriterien galt ein Titer $\geq 1 : 40$ als positiv.

Mit ELISA erfolgte die Quantifizierung von Anti-SLA [19]. Bei der Bestimmung vom Antikörpern gegen Hepatitis-C-Virus (Anti-HCV) fand ein ELISA der zweiten Generation (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) Verwendung. Positive Ergebnisse mussten durch den RIBA-II-HCV-Test (Ortho Diagnostics und Chiron Corp., Emeryville, CA, USA) bestätigt werden.

Die Entscheidung über positive bzw. negative Immunfluoreszenz bei fortlaufender Verdünnung der Seren erfolgte gemeinsam durch zwei erfahrene medizinisch-technische Assistentinnen ohne Kenntnis der klinischen Situation.

Zum Ausschluss einer hepatozellulären Schädigung oder einer systemi-

ABSTRACT

Prevalence of Circulating Autoantibodies in Healthy Individuals

□ Background and Aim: Circulating autoantibodies are diagnostic markers for a variety of autoimmune diseases including rheumatoid arthritis, scleroderma, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, and autoimmune hepatitis. Since only few studies exist on individuals without known diseases, we analyzed the prevalence of frequently determined autoantibodies in "healthy" individuals.

□ Patients and Methods: 111 individuals (43 female, 68 male; mean age 58 ± 13 years, median 58, range 22–89), in whom either known or actual clinical evidence for autoimmune or internal disease was found, were included. Antinuclear and anti-smooth muscle antibodies (ANA and ASMA, respectively) were detected by immunofluorescence on rat organ sections and Hep 2 cells. Antibodies to liver-kidney-microsomes-1 (anti-LKM-1) and antimitochondrial antibodies (AMA) were detected and semiquantified by immunofluorescence. Additionally, anti-LKM-1 and AMA were determined by ELISA and Western blot. Antibodies against soluble liver antigens (anti-SLA) were quantified by ELISA. Sera with a titer of $1 : 40$ or higher were classified as positive.

□ Results and Conclusions: Sera of "healthy" adults displayed high frequencies of ANA and ASMA (28/111, 25%, and 48/111, 43%, respectively). Although no sex differences were found for ASMA, sera of healthy women tested more often positive for ANA ($p < 0,01$). Since at least one in three or four healthy individuals tested positive for ANA or ASMA, the positive predictive value of these autoantibodies is low, and clinical interpretation should include additional information.

Key Words: Antibodies · ANA · ASMA · Reference values · Hepatitis, autoimmune · Lupus erythematosus, systemic · Hepatitis C

Med Klin 2002;97:645–9.
DOI 10.1007/s00063-002-1207-z

schen Entzündungsreaktion erfolgte die Bestimmung der Serumaminotransferasen (ALT/AST) und des C-reaktiven Proteins (CRP; Analyzer Super Z Mitsubishi). Alle Seren wurden auf Antikörper gegen Hepatitis-B-Core-Antigen (Anti-HBcAg) untersucht (ELISA; Abbott Laboratories). Bei anti-HBc-positiven Befunden resultierte die Bestimmung von Antikörpern gegen Hepatitis-B-Surface- (Anti-HBsAg) und -Envelope-Antigen (Anti-HBeAg; ELISA; beide Abbott Laboratories).

Zum Vergleich stetiger Variablen kam der Mann-Whitney-U-Test, für kategorielle Variablen der χ^2 - oder Fisher's exact Test mit den Programmen Microsoft Excel 97 und StatView® SE+Graphics zum Einsatz. Die Prävalenz der Autoantikörper in verschiedenen Altersgruppierungen wurde entsprechend den Vorgaben des „IUIS Standardization Committee“ [24] analysiert. Die statistische Validitätskontrolle

führte Dr. U. Mansmann, Institut für Medizinische Statistik und Informationsverarbeitung UKBF Berlin (Leiterin: Prof. Dr. Dr. Guggenmoos-Holzmann), durch.

Ergebnisse

Mittels Immunfluoreszenz an Gewebeschnitten ließen sich bei den 111 untersuchten Personen unerwartet häufig positive ANA $\geq 1 : 40$ und ASMA $\geq 1 : 40$ (28/111, 25%, bzw. 48/111, 43%) nachweisen. Bei 24/111 Probanden zeigte sich das Fluoreszenzmuster (Hep-2-Zellen) überwiegend homogen und war nur in einer Probe grob gesprenkelt. Weitere klinische, virologische und laborchemische Befunde sind in Tabelle 1 angegeben.

Keine Person hatte Antikörper gegen HCV, und 4/111 (4%) zeigten Anti-HBc-IgG-Antikörper ohne HBsAg. Die Serumaminotransferasen (ALT,

AST) und das CRP lagen nur bei sehr wenigen Probanden oberhalb des Normwerts. Erhöhungen des AST- bzw. CRP-Werts über das Zweifache der Norm fanden sich bei nur einer bzw. zwei Personen (1/111, 1%, bzw. 2/111, 2%). Zweifach erhöhte ALT-Werte ließen sich nicht nachweisen. Dies belegt, dass die Mehrheit der Untersuchten weder Hinweise für eine floride hepatozelluläre Schädigung noch für eine systemische Entzündungsreaktion zeigte.

Da Immunphänomene bei Frauen häufiger auftreten, wurden Autoantikörper, virologische Marker und Serumaminotransferasen (ALT, AST) in unserem Kollektiv bei Frauen und Männern getrennt analysiert (Tabelle 1). Während ANA $\geq 1 : 40$ und ANA $\geq 1 : 80$ bei Frauen signifikant häufiger als bei Männern vorkamen (Abbildung 1), waren die Unterschiede für ASMA, für virologische Marker (Anti-HCV und Anti-HBc) und Serumaminotransferasen zwischen den Geschlechtern nicht signifikant.

Für Frauen über dem Altersmedian (55 Jahre) lag der Titer von ANA $\geq 1 : 40$ bei 11/22 (50%), darunter bei 6/21 (29%). Obwohl bei älteren Frauen tendenziell häufiger ANA $\geq 1 : 40$ gefunden wurden, ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen

Tabelle 1. Zirkulierende Autoantikörper, klinische, virologische und laborchemische Charakteristika bei 111 klinisch gesunden Probanden. n.s.: nicht signifikant.

Charakteristika	Gesamt (n = 111)	Frauen (n = 43)	Männer (n = 68)	Signifikanz ^b
Alter (Jahre) ^a	58 ± 13	58 ± 15	58 ± 12	n.s.
ANA				
≥ 1 : 40	28 (25%)	17 (40%)	11 (16%)	< 0,01
≥ 1 : 80	21 (19%)	14 (32%)	7 (10%)	< 0,01
≥ 1 : 160	11 (10%)	7 (16%)	4 (6%)	n.s.
ASMA				
≥ 1 : 40	48 (43%)	21 (49%)	27 (40%)	n.s.
≥ 1 : 80	7 (6%)	1 (1%)	6 (9%)	n.s.
≥ 1 : 160	0	0	0	n.s.
Anti-LKM-1	0	0	0	n.s.
SLA	2 (2%)	1 (2%)	1 (1%)	n.s.
AMA	1 (1%)	0	1 (1%)	n.s.
CRP > normal	5 (5%)	1 (2%)	4 (6%)	n.s.
CRP > 2fach	2 (2%)	0	2 (3%)	n.s.
ALT > normal	2 (2%)	0	2 (3%)	n.s.
ALT > 2fach	0	0	0	n.s.
AST > normal	7 (6%)	0	7 (10%)	n.s.
AST > 2fach	1 (1%)	0	1 (1%)	n.s.
Anti-HCV	0	0	0	n.s.
Anti-HBc	4 (4%)	3 (7%)	1 (1%)	n.s.

^aMittelwert ± SD; ^bstatistische Unterschiede zwischen Frauen und Männern

($p > 0,05$). Zwischen Frauen über und unter dem Altersmedian war der Unterschied der Titer von ANA $\geq 1 : 80$, ANA $\geq 1 : 160$, ASMA $\geq 1 : 40$, ASMA $\geq 1 : 80$ und ASMA $\geq 1 : 160$ ebenfalls nicht signifikant (Tabelle 2).

Beim Vergleich der Männer über und unter dem Altersmedian (59 Jahre) fanden sich bei den Titern von ANA $\geq 1 : 40$, ANA $\geq 1 : 80$, ANA $\geq 1 : 160$, ASMA $\geq 1 : 40$, ASMA $\geq 1 : 80$ und ASMA $\geq 1 : 160$ keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 2).

Die nach Vorgaben des „IUIS Standardization Committee“ modifizierte Analyse der Prävalenz von Autoantikörpertitern in verschiedenen Altersgruppierungen (20–40, 41–60, 61–80 Jahre) ergab gleichsam nur tendenziell erhöhte ANA und ASMA bei älteren Personen ($p > 0,05$).

DISKUSSION

Mit Immunfluoreszenz lassen sich mehr als 30 bislang definierte nukleäre Antigen-Antikörper-Systeme erfassen [11]. Modernere Techniken wie ELISA oder Western-Blot mit gereinigten oder auch kombinierten Antigenen können die Immunfluoreszenz auf Geweben oder Zellen derzeit nicht ersetzen, da die Präsentation einer Vielzahl antigenen Determinanten auf Schnitten als besonderer Vorteil bei der Diagnostik von Autoimmunerkrankungen angesehen wird [24]. Zur Immunfluoreszenzbestimmung der ANA sind Gewebe-

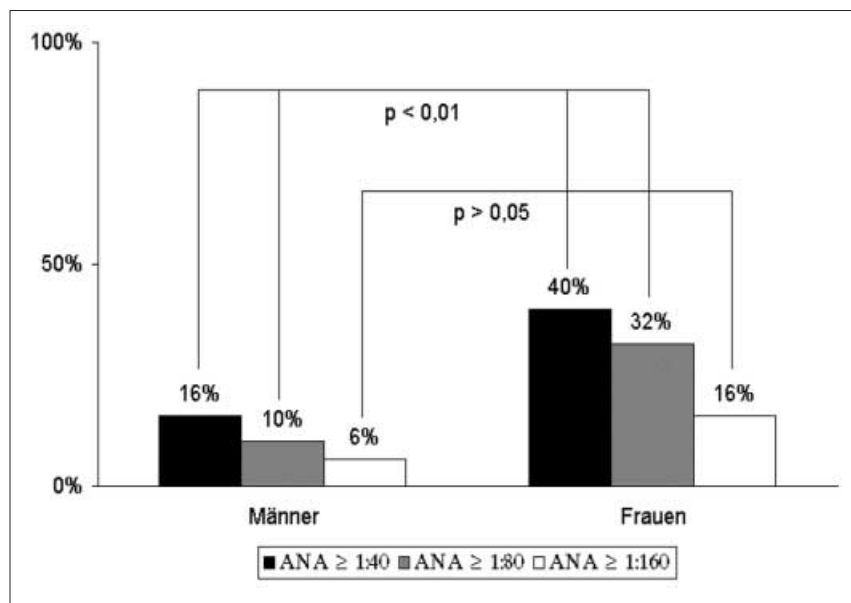


Abbildung 1. Prozentuale Häufigkeit der ANA-Titer bei klinisch gesunden Männern (n = 68) und Frauen (n = 43).

ORIGINALARBEIT

Tabelle 2. Altersabhängigkeit von ANA und ASMA bei Frauen und Männern.

	Frauen (n = 43) Altersmedian: 55 Jahre				Männer (n = 68) Altersmedian: 59 Jahre			
	< 55 Jahre ^a		> 55 Jahre ^a		< 59 Jahre ^a		> 59 Jahre ^a	
ANA								
≥ 1 : 40	6/21	29%	11/22	50%	4/34	12%	7/34	21%
≥ 1 : 80	5/21	24%	9/22	41%	2/34	6%	5/34	15%
≥ 1 : 160	3/21	14%	5/22	23%	1/34	3%	2/34	6%
ASMA								
≥ 1 : 40	13/21	62%	8/22	36%	16/34	47%	11/34	32%
≥ 1 : 80	0/21	0%	1/22	5%	3/34	9%	3/34	9%
≥ 1 : 160	0/21	0%	0/22	0%	0/34	0%	0/34	0%
^a altersabhängige signifikante Unterschiede nicht nachweisbar (p > 0,05)								

schnitte an Rattenleber und Hep-2-Zellen als antigenes Substrat geeignet. Die Bestimmung mit Hep-2-Zellen wird bei geringeren Konzentrationen sensitiver [9], ist jedoch nicht an allen Zentren verfügbar.

Die Ermittlung eines Normal- bzw. Grenzwerttiters bei der Bestimmung von Autoantikörpern setzt u.a. die Definition gesunder Kontrollpersonen voraus [7]. Grundsätzlich ist der Begriff „gesunde Person“ relativ, und eine subklinische Autoimmunität kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Gesunde Personen werden mitunter pragmatisch mit erhaltener Arbeitsfähigkeit definiert [24]. Da dies nicht für Personen im Rentenalter gelten kann, wurden in dieser Studie die „gesunden Personen“ durch fehlende Symptome, fehlende körperliche Befunde und fehlende bekannte innere Erkrankungen bei im Wesentlichen normalen klinisch-chemischen Routineparametern definiert.

Das hohe Vorkommen von ANA bzw. ASMA bei 25% bzw. 43% der untersuchten Probanden kann nicht durch eine hepatische Autoimmunität erklärt werden, da bei nur einer Person die Aktivität der Aminotransferase AST im Serum mehr als zweifach erhöht war und nur in 2% bzw. 6% ALT- bzw. AST-Erhöhungen über das Einfache der Norm gemessen wurden.

Darüber hinaus zeigten sich keine Hinweise für vermehrte akute oder chronisch-entzündliche Erkrankungen, die durch erhöhte CRP-Konzentrationen im Serum charakterisiert sind, da einfach bzw. zweifach erhöhte Kon-

zentrationen des CRP im Serum nur bei 2% bzw. 5% gefunden wurden [11, 21]. Keine Person erfüllte Kriterien, die für die Diagnose von Autoimmunerkrankungen herangezogen werden [1, 13].

Die von Tan et al. [24] vorgelegten Befunde des „IUIS Standardization Committee“ sind im Zusammenhang mit den Daten der vorliegenden Studie von besonderem Interesse: 15 international ausgewiesene Laboratorien wurden in die Analyse von 125 durch die „Centers for Disease Control and Prevention“ (Atlanta, GA, USA) randomisierte Seren „gesunder Individuen“ einbezogen. Die Ergebnisse zeigten, dass bei etwa einem Drittel gesunder Personen ANA ≥ 1 : 40 gefunden werden. Das vergleichsweise niedrigere Vorkommen von ANA ≥ 1 : 40 bei lediglich 25% der Individuen in der vorliegenden Studie ist durch den geringeren Anteil an Frauen (43/68, 39%) im Vergleich zu den Daten der IUIS (82/43, 66%) gut erklärbar, da in beiden Untersuchungen ANA ≥ 1 : 40 und ANA ≥ 1 : 80 bei Frauen signifikant häufiger als bei Männern gefunden wurden (17/43, 40%, vs. 11/68, 16%, p < 0,01, und 14/43, 32%, vs. 7/68, 10%, p < 0,01). Auch in anderen Untersuchungen ließen sich übereinstimmend ANA häufiger bei Frauen nachweisen [2, 3, 12, 24, 25]. Eine höhere Prävalenz der ANA bei Frauen tritt offenbar erst nach dem 20. Lebensjahr auf [3]. Obwohl Zusammenhänge mit der hormonalen geschlechtlichen Differenzierung in der Pubertät angenommen werden, persistieren die Unterschiede postmenopausal und nehmen tendenziell weiter zu. Der Einfluss

ovarieller Hormone auf die Prävalenz von ANA wird somit durch ein anhaltend höheres Vorkommen dieser Antikörper postmenopausal relativiert. Die Unterschiede im Vorkommen von ASMA waren bei Frauen und Männern dagegen nicht signifikant.

Es gibt Hinweise, dass Autoimmunphänomene mit dem Alter zunehmen [3, 10]. In Übereinstimmung mit den Daten der IUIS und im Gegensatz zu Befunden von Craig et al. [3] und de Vlam et al. [5] konnte ein signifikant erhöhtes Vorkommen von ANA bei älteren Frauen in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Obwohl sich in Seren von älteren Individuen beiderlei Geschlechts häufiger zirkulierende ANA ≥ 1 : 40 nachweisen ließen, war der Unterschied zu jüngeren Probanden nicht signifikant. Bei einer höheren Fallzahl könnten möglicherweise statistische Unterschiede erreicht werden.

Das Spektrum der in dieser Arbeit untersuchten Autoantikörper findet in der Praxis u.a. zur Diagnostik der autoimmunen Hepatitis Verwendung. Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass diese Autoantikörper auch bei viralen (z.B. chronische Hepatitis B sowie C [15, 17]) oder metabolischen Lebererkrankungen (z.B. PCT [8]) gefunden werden. Die klinische Signifikanz dieser Befunde wird jedoch erst nach einer Gegenüberstellung mit im Hinblick auf Alter und Geschlecht vergleichbaren Kontrollen deutlich.

Autoantikörper können Marker von pathologischen Prozessen sein. Den Nachweis von Autoantikörpern als Beweis für eine Autoimmunkrankheit zu

betrachten stellt jedoch eine nicht gerechtfertigte Verallgemeinerung eines physiologischen Phänomens dar [22].

Zusammengefasst belegen die erhobenen Befunde ein unerwartet hohes Vorkommen von zirkulierenden ANA bei im Mittel älteren, besonders weiblichen gesunden Individuen in Sachsen. Deshalb sollten klinische und wissenschaftliche Bewertungen dieser Autoantikörper ausschließlich vor dem Hintergrund alters- und geschlechtsbezogener Daten „gesunder Personen“ betrachtet werden. Die Diagnosen systemischer Lupus erythematoses oder autoimmune Hepatitis können nur im Zusammenhang mit klinischen Daten bzw. Scores, wie sie vom „American College of Rheumatology“ und von der „International Autoimmune Hepatitis Group“ erarbeitet wurden, gestellt werden [4, 13, 14, 23]. Ob der darin empfohlene Grenzwert für ANA $\geq 1:40$ gerechtfertigt ist oder ob die Diagnosen eher mit höheren Titern (ANA $\geq 1:80$ oder $\geq 1:160$) sicherer zu stellen sind, bleibt weiteren Studien vorbehalten [24].

Literatur

1. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–38.
2. Baig MM, Shere SJ. Prevalence of autoantibodies in Saudi population. *J Med* 1989;20:286–90.
3. Craig WY, Ledue TB, Johnson AM, Ritchie RF. The distribution of antinuclear antibody titers in “normal” children and adults. *J Rheumatol* 1999;26:914–9.
4. Czaja AJ. Behavior and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;30:394–401.
5. de Vlam K, De Keyser F, Verbruggen G, Vandebossche M, Vanneville B, D’Haese D, Veys EM. Detection and identification of antinuclear autoantibodies in the serum of normal blood donors. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:393–7.
6. Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000;53:424–32.
7. Emlen W, O’Neill L. Clinical significance of antinuclear antibodies: comparison of detection with immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assays. *Arthritis Rheum* 1997;40:1612–8.
8. Ferri C, Baicchi U, la Civita L, Greco F, Longombardo G, Mazzoni A, Carecchia G, Bombardieri S, Pasero G, Zignego AL. Hepatitis C virus-related autoimmunity in patients with porphyria cutanea tarda. *Eur J Clin Invest* 1993;23: 851–5.
9. Høglid J, Heigl Z, Jonsson J, Scheynius A. The prevalence of antinuclear antibodies in healthy young persons and adults, comparing rat liver tissue sections with Hep-2 cells as antigen substrate. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:137–41.
10. Fritzler MJ, Pauls JD, Kinsella TD, Bowen TJ. Antinuclear, anticytoplasmic, and anti-Sjogren’s syndrome antigen A (SS-A/Ro) antibodies in female blood donors. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;36:120–8.
11. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
12. Hawkins BR, O’Connor KJ, Dawkins RL, Dawkins B, Rodger B. Autoantibodies in an Australian population. I. Prevalence and persistence. *J Clin Lab Immunol* 1979;2:211–5.
13. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
14. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993;18:998–1005.
15. Lenzi M, Bellentani S, Saccoccio G, Muratori P, Masutti F, Muratori L, Cassani F, Bianchi FB, Tiribelli C. Prevalence of non-organ-specific autoantibodies and chronic liver disease in the general population: a nested case-control study of the Dionysos cohort. *Gut* 1999;45:435–41.
16. Lenzi M, Johnson PJ, McFarlane IG, Ballardini G, Smith HM, McFarlane BM, Bridger C, Vergani D, Bianchi FB, Williams R. Antibodies to hepatitis C virus in autoimmune liver disease: evidence for geographical heterogeneity. *Lancet* 1991;338:277–80.
17. Lohse AW, Gerken G, Mohr H, Lohr HF, Treichel U, Dienes HP, Meyer zum Buschenfelde KH. Relation between autoimmune liver diseases and viral hepatitis: clinical and serological characteristics in 859 patients. *Z Gastroenterol* 1995;33:527–33.
18. Manns MP. Autoantibodies in chronic hepatitis: diagnostic reagents and scientific tools to study etiology, pathogenesis, and cell biology. In: Boyer JL, Ockner RK, eds. *Progress in liver disease*. Philadelphia: Saunders, 1994:137–56.
19. Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Buschenfelde KH. Characterisation of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;1:292–4.
20. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991;88:1370–8.
21. Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. *Clin Rheum Dis* 1982;8:91–103.
22. Storch WB. Autoantikörper und ihre diagnostische Bedeutung. *Dtsch Med Wochenschr* 1998;123: 1213–6.
23. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
24. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin JA, Kalden JR, Lahita RG, Maini RN, McDougal JS, Rothfield NF, Smeenk RJ, Takasaki Y, Wiik A, Wilson MR, Koziol JA. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. *Arthritis Rheum* 1997;40:1601–11.
25. Vrethem M, Skogh T, Berlin G, Ernerudh J. Autoantibodies versus clinical symptoms in blood donors. *J Rheumatol* 1992;19:1919–21.

Korrespondenzanschrift

Priv.-Doz. Dr. Ulrich Stölzel
Klinik für Innere Medizin II
Flemmingstraße 2
09116 Chemnitz
Telefon (+49/371) 333-33232
Fax -33224
E-Mail: ulrichstoelzel@t-online.de