

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

DISSERTATION

**Klinische Bedeutung von Anti-Sm-Antikörpern beim  
Systemischen Lupus erythematodes**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexandra Flechsig

aus Hoyerswerda

Datum der Promotion: 07. Dezember 2018

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Zusammenfassung.....	3
1.1. Abstrakt .....	3
1.2. Abstract.....	4
1.3. Einführung .....	5
1.4. Methodik.....	6
1.5. Ergebnisse.....	8
1.6. Diskussion .....	15
1.7. Literaturverzeichnis .....	18
2. Eidesstattliche Versicherung.....	19
3. Anteilserklärung.....	20
4. Ausgewählte Publikationen, die in die Publikationspromotion einfließen .....	22
5. Lebenslauf.....	54
6. Publikationsliste.....	56
7. Danksagung.....	57

## **1. Zusammenfassung**

### **1.1. Abstrakt**

**EINLEITUNG:** Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die klinische Bedeutung von Anti-Sm-Antikörpern für 1.) die Diagnosestellung, 2.) die Verlaufsbeurteilung der Krankheitsaktivität und 3.) der Prädiktion von Krankheitsschüben im Vergleich zu anti-dsDNA-Antikörpern und Komplement C3 bei dem Systemischen Lupus erythematodes (SLE) zu evaluieren.

**METHODEN:** Es wurden Antikörper gegen das Smith-Antigen (Sm) und doppelsträngige DNA (dsDNA) in Seren von Patienten mit SLE (n=232), Myositis (n=26), Systemischer Sklerose (n=81), Sjögren-Syndrom (n=88) und Rheumatoider Arthritis (n=165) sowie von gesunden Kontrollen (n=400) mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA, von Euroimmun) bestimmt und mit vielfältigen klinischen Daten verglichen.

**ERGEBNISSE:** Bei einer Spezifität von 99 % zeigten sich Sensitivitäten von 25,9 % für Anti-Sm-Antikörper (Grenzwert: 3,6 relative units/ml) und 30,2 % für anti-dsDNA-Antikörper (Grenzwert: 157,4 international units/ml). 14,8 % der anti-dsDNA-negativen Patienten waren positiv für anti-Sm und über die Hälfte (51,4 %) der anti-dsDNA-positiven Patienten zeigten ebenfalls positive Anti-Sm-Antikörper. Darüber hinaus waren Anti-Sm-Antikörper assoziiert mit dem Alter (p=0,0174), der Anzahl der erfüllten ACR Kriterien (p=0,0242), den ACR Kriterien „Nierenbeteiligung“ (p=0,0350) und „neurologische Defizite“ (p=0,0239), der BILAG Kategorie „Allgemeinsymptome“ (p=0,0227), Fatigue (p=0,0311) und der Krankheitsaktivität im Querschnitt (r=0,2519, p=0,0224). Obwohl in der Longitudinal- und der Prognose-Studie keine Korrelation zur Krankheitsaktivität dargestellt werden konnte, zeigte sich doch eine herausragende Korrelation zwischen Anti-Sm-Antikörpern und Proteinurie (p=0,0035).

**SCHLUSSFOLGERUNG:** Anti-Sm-Antikörper können auch bei anti-dsDNA-negativen SLE-Patienten nachweisbar sein und sind daher aufgrund ihrer hohen Spezifität vor allem für die Diagnosestellung hilfreich. Patienten mit erhöhten Anti-Sm-Antikörpern haben ein höheres Risiko für eine Nierenbeteiligung.

## 1.2. Abstract

**OBJECTIVES:** To investigate the clinical value of anti-Sm antibodies in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus (SLE) and their ability to predict lupus flares compared with that of anti-dsDNA antibodies and complement (C3) assays.

**METHODS:** Autoantibodies against Smith antigen (Sm) and double-stranded DNA (dsDNA) in sera from SLE (n=232), myositis (n=26), systemic sclerosis (n=81), Sjögren's syndrome (n=88), and rheumatoid arthritis patients (n=165) and healthy donors (n=400) were determined by using enzyme-linked immunosorbent assays (both from Euroimmun). New thresholds for both autoantibodies were calculated by receiver operating characteristics (ROC) curve analysis. Cross-sectional, longitudinal and predictive analysis of anti-Sm and disease activity were also performed.

**RESULTS:** Sensitivities of 25.9% for anti-Sm (cutoff: 3.6 relative units/ml) and 30.2% for anti-dsDNA (cutoff 157.4 international units/ml) were obtained at a specificity of 99%. 14.8% of anti-dsDNA-negative patients were positive for anti-Sm, and more than half (51.4%) of anti-dsDNA-positive patients were also positive for anti-Sm. Anti-Sm antibodies were associated with age ( $p=0.0174$ ), the number of ACR criteria ( $p=0.0242$ ), the ACR criteria renal ( $p=0.0350$ ) and neurologic disorder ( $p=0.0239$ ), the BILAG category constitutional symptoms ( $p=0.0227$ ), fatigue ( $p=0.0311$ ) and cross-sectional disease activity ( $r=0.2519$ ,  $p=0.0224$ ). Although no correlations with lupus activity were observed in the longitudinal and predictive analysis, a remarkable correlation was found between anti-Sm and proteinuria.

**CONCLUSIONS:** Anti-Sm antibodies are essential for diagnosis of SLE, especially in anti-dsDNA-negative patients. However, our data suggest that anti-Sm monitoring is only helpful in SLE patients with active lupus nephritis.

### 1.3. Einführung

Der Systemische Lupus erythematodes ist eine multifaktorielle Autoimmunerkrankung, die durch verschiedene Autoantikörper charakterisiert ist, welche sich vornehmlich gegen nukleäre Proteine und Nukleinsäuren richten [1]. Dass der SLE mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von nur 90 % gehäuft junge Frauen betrifft, zeigt die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung mit nachfolgendem Therapiebeginn. Hierzu kann die Bestimmung von hochspezifischen Autoantikörpern maßgeblich beitragen.

In den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und den Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) sind neben den Anti-dsDNA-Antikörpern, welche bereits im Fokus zahlreicher Arbeiten standen, auch die für den SLE hoch-spezifischen Anti-Sm-Antikörper zu finden [2, 3]. In bisherigen Analysen traten diese in ähnlicher Häufigkeit bei Patienten mit und ohne Anti-dsDNA-Antikörper auf [4]. Ihr zusätzlicher Nutzen zur Diagnosestellung vor allem bei anti-dsDNA-negativen Patienten ist jedoch bisher nicht abschließend geklärt.

In der aktuellen Literatur liegen die Prävalenzen der Anti-Sm-Antikörper zwischen 5 und 30 % [5]. Diese großen Unterschiede können am ehesten auf die unterschiedliche Häufigkeit bei verschiedenen ethnischen Rassen zurückgeführt werden. Vor allem Afroamerikaner und Asiaten zeigen eine deutlich höhere Prävalenz von Anti-Sm-Antikörpern als Kaukasier.

Bezüglich der Assoziation zwischen Anti-Sm-Antikörpern und SLE-Manifestationen oder Krankheitsaktivität ergaben bisherige Studien unterschiedlichste Ergebnisse. Unter anderem wurden Verbindungen zu Lupus Nephritis und Proteinurie [6], juvenilem SLE, Serositis und ZNS-Beteiligung beschrieben. Weiterhin imponierten Assoziationen zur Krankheitsaktivität im Querschnitt als auch in der longitudinalen Analyse und in der Vorhersage zukünftiger Krankheitsschübe [7, 8].

Im Vergleich zu anderen Standardbiomarkern wie Anti-dsDNA-Antikörpern und Komplement C3 bleibt die Nützlichkeit der Anti-Sm-Antikörper jedoch recht unklar. Daher ist das Ziel der vorliegenden Studie, die klinische Bedeutung der Anti-Sm-Antikörper im Vergleich zu Anti-dsDNA-Antikörpern und Komplement C3 bei der Diagnosestellung, in der Verlaufsbeurteilung und der Vorhersage kommender SLE-Schübe zu evaluieren.

Wir können im Folgenden darstellen, dass Anti-Sm-Antikörper einen wesentlichen Teil zur frühzeitigen Diagnosestellung als auch zur weiteren Betreuung von Patienten mit Lupus-Nephritis beitragen können.

## 1.4. Methodik

### Das Studiendesign

Die Studie ist in vier Teile gegliedert (Abbildung 1). Zum einen wurden die optimalen Grenzwerte für Anti-Sm- und Anti-dsDNA-Antikörper mittels Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurvenanalyse definiert. Zum anderen wurde mit Hilfe dieser neu bestimmten Grenzwerte die Rolle der Anti-Sm-Antikörper bei der Diagnosestellung des SLE untersucht. Weiterhin wurden Anti-Sm-positive und Anti-Sm-negative Patienten hinsichtlich ihrer klinischen Daten verglichen. Abschließend wurden die Beziehungen zwischen der Krankheitsaktivität und Anti-Sm-, Anti-dsDNA-Antikörpern und Komplement C3 im Querschnitt (n=82) und Längsschnitt (n=26) untersucht. Zudem wurden 33 Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität über 180 Tage im Hinblick auf das Auftreten von Lupus-Schüben nachbeobachtet, um den prognostischen Wert von Anti-Sm-Antikörper zu ermitteln.

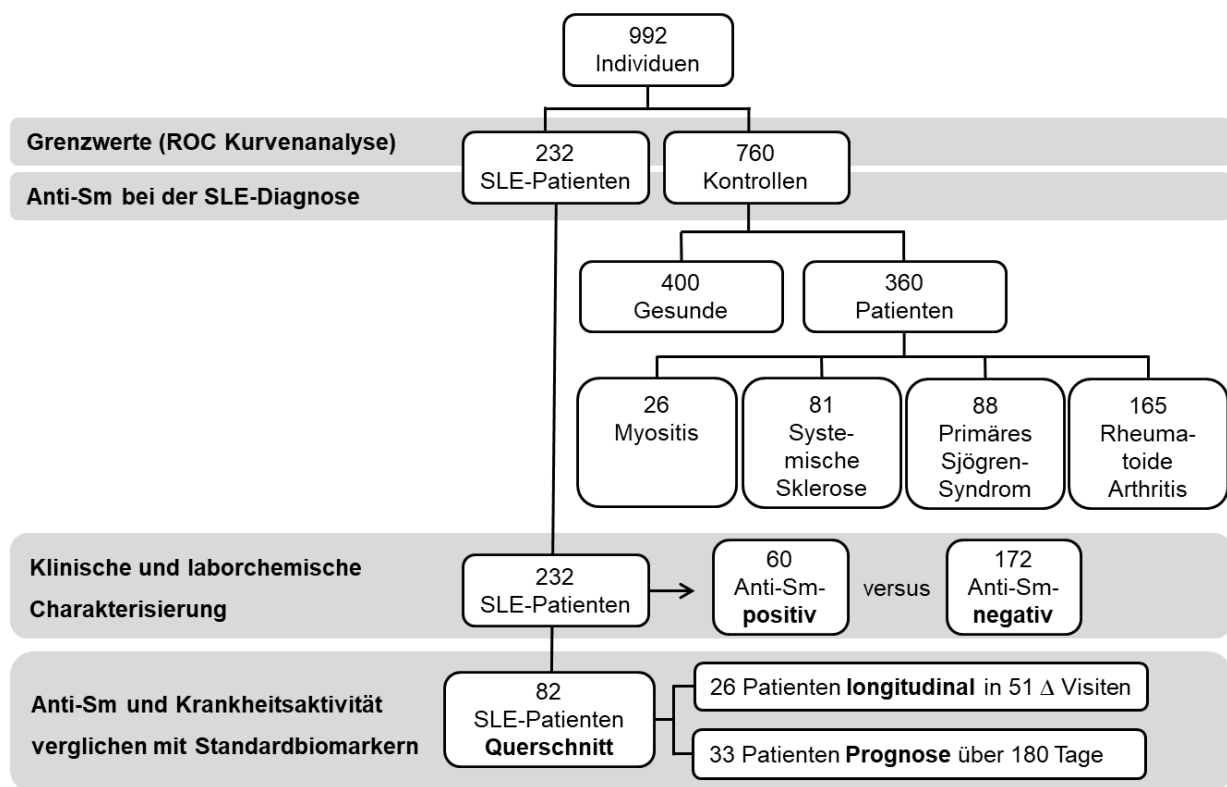


Abbildung 1. Das Studiendesign.

Insgesamt wurden 992 Serumproben von 232 SLE-Patienten gewonnen, welche die ACR-Kriterien zur Diagnosestellung des SLE erfüllten. Die 760 Kontrollen setzten sich aus 400 gesunden Spendern und 360 Patienten mit verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen zusammen: Myositis (n=26), Systemische Sklerose (n=81), primäres Sjögren-Syndrom (n=88)

und Rheumatoide Arthritis (n=165). Der Patienteneinschluss erfolgte zwischen August 2003 und Dezember 2009 in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, Deutschland. Von allen Teilnehmern der Studie wurde eine Einverständniserklärung unterzeichnet.

### **Krankheitsaktivität**

Zur Bestimmung der Krankheitsaktivität wurde neben einem modifizierten Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (mSLEDAI-2000) ohne Einbeziehung der Autoantikörper und des Komplementlevels auch der British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index (BILAG-2004) verwendet. Ein Lupusschub lag vor, wenn in den neun Kategorien des BILAG-2004 ein neues „A“ oder „B“ auftrat. Diejenigen Patienten, welche im BILAG-2004 kein „A“ oder „B“ angaben, wurden als klinisch inaktiv bezeichnet.

### **Bestimmung der Biomarker**

Anti-Sm- und Anti-dsDNA-Autoantikörper wurden mittels ELISA (von Euroimmun) bestimmt. Der verwendete Anti-Sm-ELISA erlaubt nachweislich eine monospezifische und quantitative Bestimmung der Antikörper. Hierfür wurde das Sm-Antigen mittels Affinitätschromatographie aus Kalbsthymus extrahiert und via Massenspektrometrie sichergestellt, dass es aus allen 7 Kernproteinen (B/B', D1, D2, D3, E, F, G) besteht. Um zu gewährleisten, dass kein RNP Protein enthalten ist, erfolgte weiterhin ein ELISA mit Humansera, welche gegen RNP 68 kD, A und C reagieren. Komplement C3 wurde im lokalen Labor mittels Nephelometrie bestimmt. Die vom Hersteller empfohlenen Grenzwerte wurden verwendet.

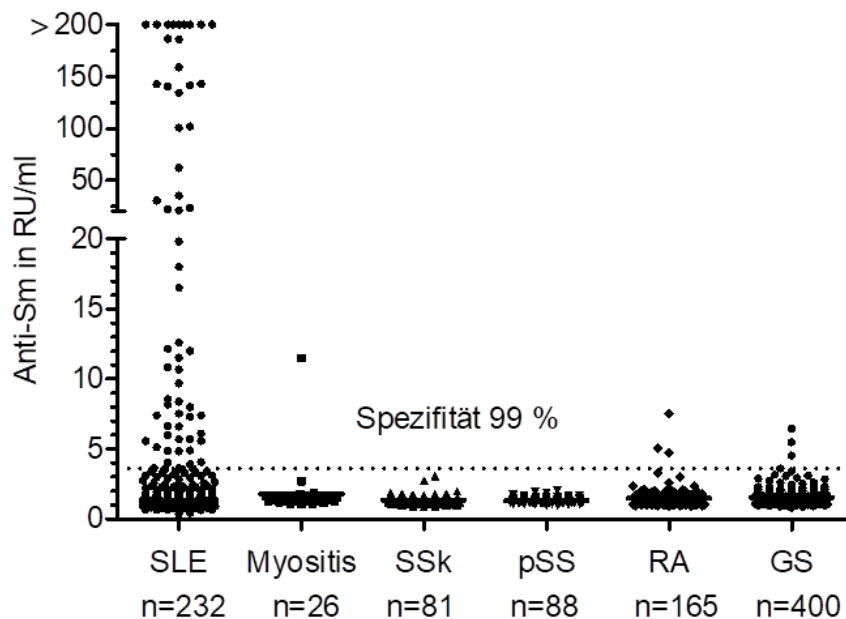
### **Statistische Analyse**

Die statistischen Analysen wurden mit GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA) durchgeführt. Um Vergleichbarkeit sicherzustellen wurden für Anti-Sm- und Anti-dsDNA-Antikörper neue Grenzwerte mittels ROC Kurvenanalyse bestimmt. In der Querschnittsanalyse wurde hierfür eine Spezifität von 99 % festgelegt. Um Patienten mit positiven und negativen Biomarkern zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, für die Korrelation zwischen Biomarkern und metrischen Variablen die Rangkorrelation nach Spearman. Der Exakte Test nach Fisher wurde zur Analyse der Biomarkerpositiven und –negativen Patienten und kategorischen Variablen angewandt. Die Beziehung zwischen Autoantikörpern und der Lupus-Nephritis wurde mittels Odds Ratio und einem Konfidenzintervall von 95 % untersucht. P-Werte < 0,05 wurden als signifikant definiert.

## 1.5. Ergebnisse

### Bestimmung optimaler Grenzwerte

Die Reaktivität gegen Anti-Sm wurde mittels Anti-Sm-ELISA in 232 SLE-Patienten, 400 gesunden Spendern und 360 Kontrollpatienten mit anderen rheumatologischen Erkrankungen bestimmt (Abbildung 2).



**Abbildung 2.** Das Streudiagramm zeigt die Verteilung der Anti-Sm-Antikörper bestimmt mittels ELISA bei insgesamt 992 Proben von SLE-Patienten, Patienten mit anderen rheumatologischen Erkrankungen und Gesunden. Die gepunktete Linie stellt den Grenzwert (3,6 RU/ml) basierend auf einer ROC Kurvenanalyse bei einer Spezifität von 99 % dar. Zur besseren Darstellung wurden Werte >200 RU/ml als 200 RU/ml angegeben. SSk, systemische Sklerose; pSS, primäres Sjögren-Syndrom; RA, rheumatoide Arthritis; GS, gesunde Spender.

Um einen Vergleich zwischen Anti-Sm- und Anti-dsDNA-Antikörpern zu ermöglichen, wurden neue Grenzwerte mittels ROC Kurvenanalyse der 992 Individuen erstellt (Tabelle 1). Eine Spezifität von 100 % wurde bereits bei einem Grenzwert von 11,5 RU/ml erreicht. Die bereits niedrige Sensitivität von 13,8 % sank bei dem vom Hersteller empfohlenen Grenzwert von 20 RU/ml noch weiter auf 10,8 %. Für alle nachfolgenden Analysen legten wir den Grenzwert für Anti-Sm- und Anti-dsDNA-Antikörper bei einer vergleichbaren Spezifität von 99 % fest. Hierbei stellten sich drei gesunde Kontrollen und vier Patientenkontrollen als falsch-positiv im Anti-Sm-ELISA heraus (Abbildung 2). Bei keinem der Individuen konnte die Diagnose eines SLE gestellt werden und alle waren negativ für Anti-dsDNA-Antikörper im ELISA, Radioimmunoassay und *Crithidia luciliae* Immunfluoreszenztest.



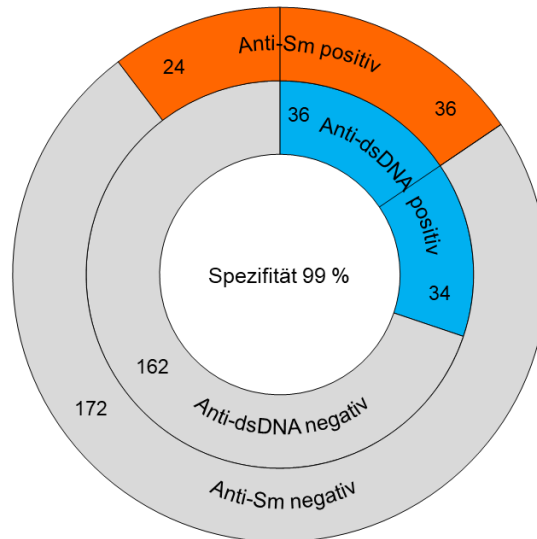
**Tabelle 1.** Ergebnisse der ROC Kurvenanalyse bei Anti-Sm- und Anti-dsDNA-Antikörpern

<b>Kriterien</b>	<b>Anti-Sm</b>	<b>Anti-dsDNA</b>
Area under curve	0,6452	0,7986
95 % KI	0,59 bis 0,70	0,76 bis 0,84
P Wert	<0,0001	<0,0001
Sensitivität bei 95 % Spezifität (Grenzwert)	41,0 (2,1)	48,7 (58,8)
Sensitivität bei 98 % Spezifität (Grenzwert)	32,3 (3,0)	36,6 (104,8)
Sensitivität bei 99 % Spezifität (Grenzwert)	25,9 (3,6)	30,2 (157,4)
Maximale Summe von Spezifität und Sensitivität	136,9	153,3

Die Testkriterien für Anti-Sm- und Anti-dsDNA-ELISA wurden mittels ROC Kurvenanalyse basierend auf 992 Proben von 232 SLE-Patienten, 360 Patientenkontrollen und 400 gesunden Kontrollen bestimmt. Der Endpunkt für die ROC Kurvenanalyse war Diagnose versus keine Diagnose eines SLE.

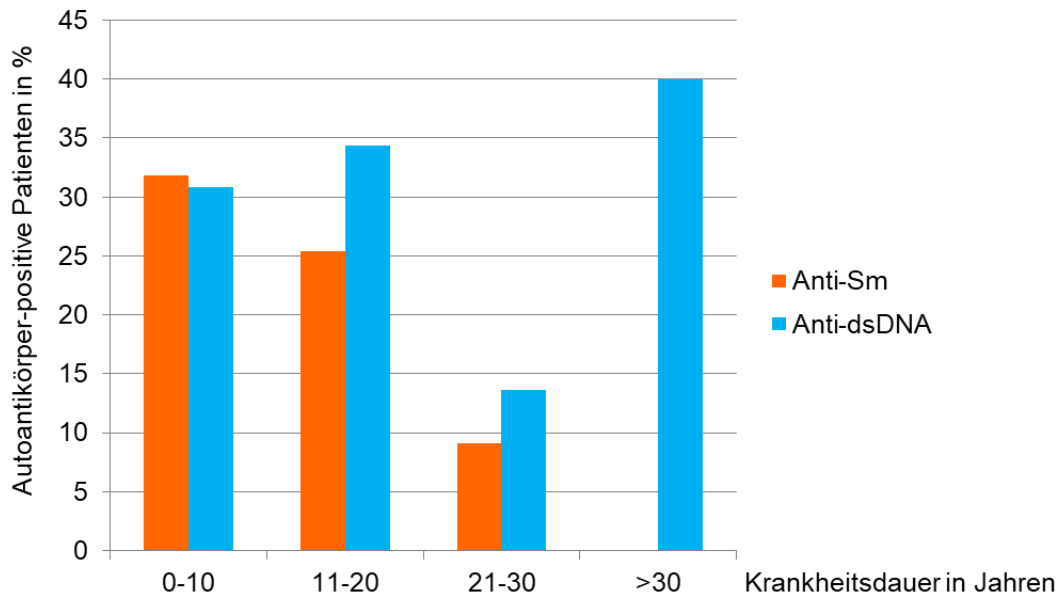
### **Anti-Sm-Antikörper – Zusätzlicher Nutzen bei der SLE Diagnosestellung**

Anti-Sm-Antikörper stellen neben Anti-dsDNA-Antikörpern einen wichtigen Teil der ACR Klassifikationskriterien dar. Nichtsdestotrotz ist bisher nur wenig über die Häufigkeit der Anti-Sm-Antikörper bei Patienten mit und ohne Anti-dsDNA-Antikörper bekannt. Anhand der vorher bestimmten neuen Grenzwerte bei einer vergleichbaren Spezifität von 99 % erzielte der Anti-Sm-ELISA eine Sensitivität von 25,9 % (Grenzwert 3,6 RU/ml) während der Anti-dsDNA-ELISA eine nur geringfügig höhere Sensitivität von 30,2 % (Grenzwert 157,4 IU/ml) erreichte. Um die Verteilung der Reaktivität beider Autoantikörper darzustellen, wurde ein Ringdiagramm erstellt (Abbildung 3). Es ergeben sich verschiedene Sichtweisen, aus welcher die Daten interpretiert werden können. Erstens, 14,8 % der Anti-dsDNA-negativen Proben (n=162) waren positiv für Anti-Sm-Antikörper (n=24). Von der anderen Seite betrachtet, waren 40,0 % aller Anti-Sm-positiven Proben (n=60) negativ für Anti-dsDNA-Antikörper. Bei diesen 10,3 % aller SLE-Patienten war es möglich, die Diagnose ausschließlich anhand der Anti-Sm-Antikörper zu sichern. Weiterhin waren nur 19,8 % der Anti-Sm-negativen Patienten (n=172) positiv für Anti-dsDNA-Antikörper (n=34).



**Abbildung 3.** Das Ringdiagramm zeigt den zusätzlichen diagnostischen Nutzen der Anti-Sm-Antikörper bei Anti-dsDNA-positiven und –negativen SLE-Patienten. Der Grenzwert für beide Testsysteme wurde bei einer Spezifität von 99 % gewählt um Vergleichbarkeit herzustellen (vgl. Tabelle 1 für Grenzwerte).

In weiterführenden Analysen zeigte sich, dass Anti-Sm-Antikörper häufiger in den ersten Jahren nach Diagnosestellung auftreten. Dies unterstreicht ebenfalls die Wichtigkeit der Anti-Sm-Antikörper und ihren zusätzlichen Nutzen für die Diagnosestellung des SLE (Abbildung 4).



**Abbildung 4.** In der Darstellung der Beziehung zwischen Krankheitsdauer und dem Auftreten von Autoantikörpern bei insgesamt 232 SLE-Patienten aufgeteilt nach ihrer Krankheitsdauer, zeigt sich ein vermehrtes Auftreten der Anti-Sm-Antikörper in den ersten Jahren nach Diagnosestellung.

## **Vergleich klinischer Daten bei Anti-Sm-positiven vs. -negativen SLE-Patienten**

Um die Anti-Sm-positiven SLE-Patienten näher zu charakterisieren, wurden klinische und allgemeine Angaben, ACR-Kriterien, SLEDAI-2000-Kriterien, Laborparameter und SLE-Medikation evaluiert und mit den Ergebnissen der Anti-Sm-negativen Patienten verglichen. Nachfolgend wurden die Resultate denen der Standardbiomarker Anti-dsDNA-Antikörper und Komplement C3 gegenüber gestellt, um einen zusätzlichen Nutzen der Anti-Sm-Antikörper zu untersuchen.

Im Gegensatz zu den Anti-Sm-negativen Patienten waren die Anti-Sm-positiven jünger ( $p=0,0174$ ), hatten eine kürzere Krankheitsdauer ( $p=0,0279$ ) und eine höhere Anzahl an ACR-Kriterien ( $p=0,0242$ ). Weiterhin waren die ACR-Kriterien Nierenbeteiligung ( $p=0,0350$ ) und ZNS-Beteiligung ( $p=0,0239$ ) häufiger in der Anti-Sm-positiven Subgruppe zu finden. Auffällig war des Weiteren ein gehäuftes Auftreten der Anti-Sm-Antikörper bei der kleinen Anzahl eingeschlossener asiatischer Patienten im Vergleich zu Kaukasiern ( $p=0,0004$ ). Entgegen der Ergebnisse bei Anti-dsDNA-Antikörpern und erniedrigtem Komplement C3 konnte bei den Anti-Sm-positiven Patienten keine signifikant höhere Krankheitsaktivität gemessen am mSLEDAI-2000 festgestellt werden.

Aufgrund der Assoziation der Anti-Sm-Antikörper zur Nierenbeteiligung untersuchten wir Zusammenhänge zum Ausmaß der Proteinurie. Diese war in der Anti-Sm-positiven Subgruppe signifikant höher ( $p=0,0340$ ). Während erniedrigtes Komplement C3 ähnliche Ergebnisse erbrachte ( $p=0,0171$ ), zeigte sich bei Anti-dsDNA-Antikörpern überraschenderweise keine Assoziation. Eine ausgeprägte Proteinurie  $> 500$  mg in 24 h trat ebenfalls in der Anti-Sm-positiven Gruppe (48,5 %) häufiger auf als in der Anti-Sm-negativen (23,1 %). Obwohl die Untersuchung für Anti-dsDNA-Antikörper ähnliches ergab, war die Odds Ratio (OR) für Anti-Sm-Antikörper höher (OR (Anti-dsDNA)=2,48; OR (Anti-Sm)=3,13). Weiterhin zeigte sich, dass Patienten mit beiden Autoantikörpern signifikant häufiger an einer schweren Proteinurie litten als Patienten ohne beide Autoantikörper (OR=4,97;  $p=0,0009$ ).

## **Anti-Sm und Krankheitsaktivität**

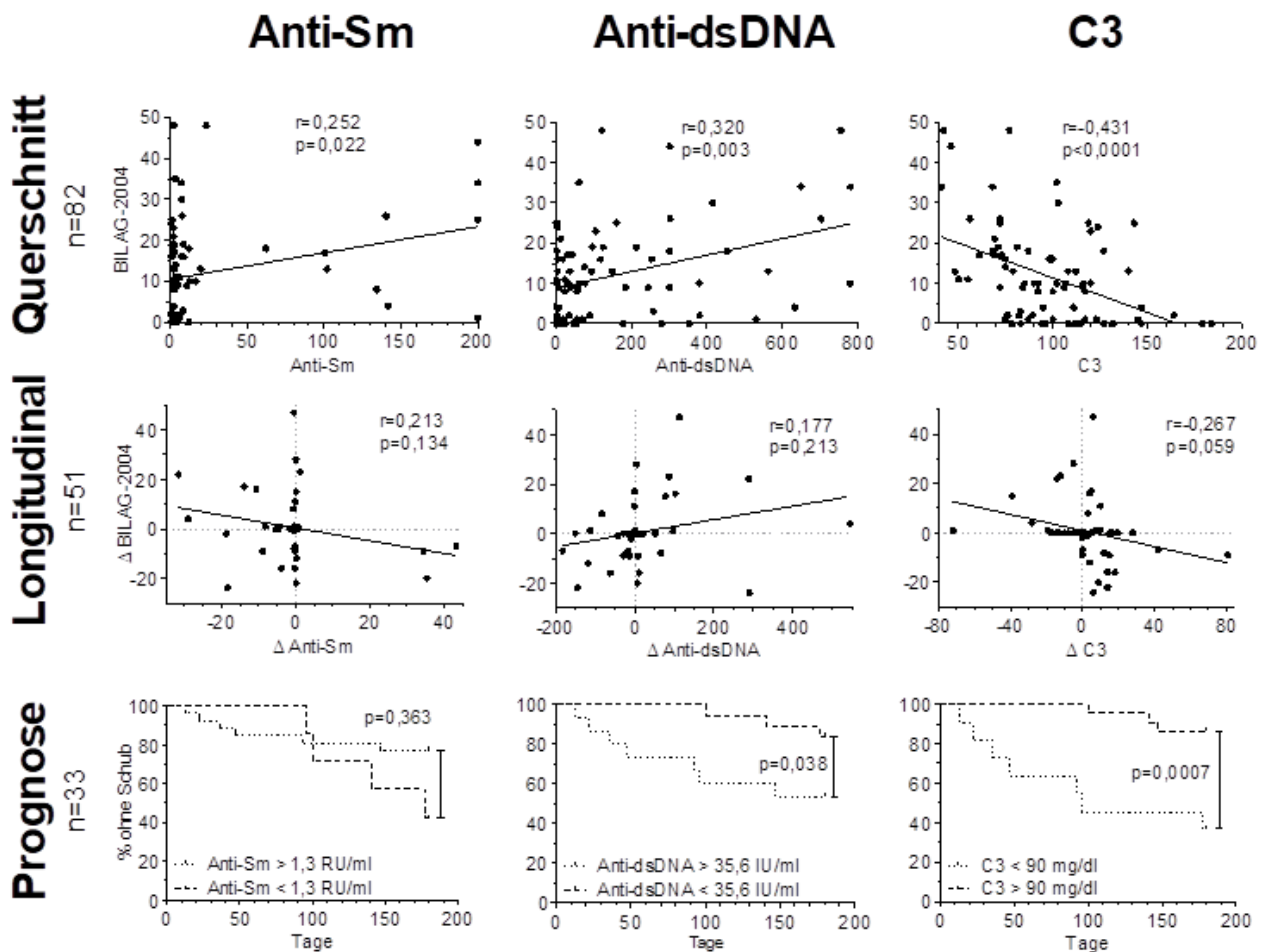
Im Folgenden sollen Zusammenhänge der Anti-Sm-Antikörper zur Lupus Krankheitsaktivität im Querschnitt, longitudinal und bezüglich der prognostischen Aussagekraft untersucht werden. Die Resultate aller drei Zeitebenen wurden erneut mit denen der Standardbiomarker verglichen, um eine größere Aussagekraft zu erreichen (Abbildung 5).

Im Querschnitt fiel eine starke Korrelation der Anti-dsDNA-Antikörper ( $r=0,320$ ;  $p=0,0034$ ) und noch deutlicher des erniedrigten Komplements C3 ( $r=0,431$ ;  $p<0,0001$ ) mit dem BILAG-2004

Gesamtscore auf, wohingegen Anti-Sm-Antikörper eine schwächere Korrelation zeigten ( $r=0,252$ ;  $p=0,0224$ ). In einer Subanalyse der einzelnen BILAG-Kategorien imponierte eine signifikante Assoziation der Anti-Sm-Antikörper zur Unterkategorie Allgemeinsymptome ( $p=0,0227$ ), welche bei näherer Untersuchung auf eine Assoziation zu Fatigue zurückzuführen war ( $p=0,0099$ ). Zwar zeigten auch Anti-dsDNA-Antikörper und erniedrigtes Komplement C3 eine Korrelation, jedoch deutlich schwächer (anti-dsDNA:  $p=0,0209$ ; C3:  $p=0,0242$ ).

Die Verlaufsbeobachtung und Einschätzung der Krankheitsaktivität stellt einen elementaren Baustein im Management der SLE-Patienten dar. Um die Beziehung der Anti-Sm-Antikörper zur Krankheitsaktivität im Krankheitsverlauf zu untersuchen, wurden Veränderungen im BILAG-2004 sowie die Anti-Sm-Titer zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Die Daten wurden bei 51 Differenz-Visiten von 26 SLE-Patienten erhoben und für die Anzahl der Visiten gewichtet. Weder eine Veränderung der Anti-Sm-Antikörper noch der Standardbiomarker zeigten eine Korrelation zur Veränderung der SLE-Aktivität im Krankheitsverlauf (Anti-Sm:  $p=0,134$ ; Anti-dsDNA:  $p=0,213$ ; C3:  $p=0,059$ ). Zum Ausschluss einer verdeckten Verbindung durch die niedrige Prävalenz der Anti-Sm-Antikörper wurden gesondert Veränderungen im Anti-Sm-Titer  $> 5$  RU/ml untersucht. Erneut konnte keine signifikante Assoziation zur Veränderung des BILAG-2004 beobachtet werden.

Um den prädiktiven Wert der Anti-Sm-Antikörper näher zu definieren, wurden 33 Lupuspatienten mit inaktiver oder milder Krankheitsaktivität über einen Zeitraum von 180 Tagen bezüglich einer Krankheitsexazerbation nachverfolgt. Zehn dieser Patienten erlitten einen SLE-Schub, definiert als neue Bewertung mit A oder B in einer der BILAG-Kategorien. Mittels ROC Kurvenanalyse wurde der optimale Grenzwert für die Anti-Sm-Antikörper bestimmt (1,3 RU/ml; Sensitivität 40 % und Spezifität 85,7 %). Im Beobachtungszeitraum zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines Schubes zwischen der Anti-Sm-positiven und –negativen Gruppe. Demgegenüber hatten Patienten mit positiven Anti-dsDNA-Antikörpern (Grenzwert: 35,5 IU/ml) oder erniedrigtem Komplement C3 häufiger einen Lupusschub (Anti-dsDNA:  $p=0,0378$ ; C3:  $p=0,0007$ ). Anti-Sm-Antikörper sind demnach nicht in der Lage, SLE-Schübe vorherzusagen im Gegensatz zu den Standardbiomarkern.

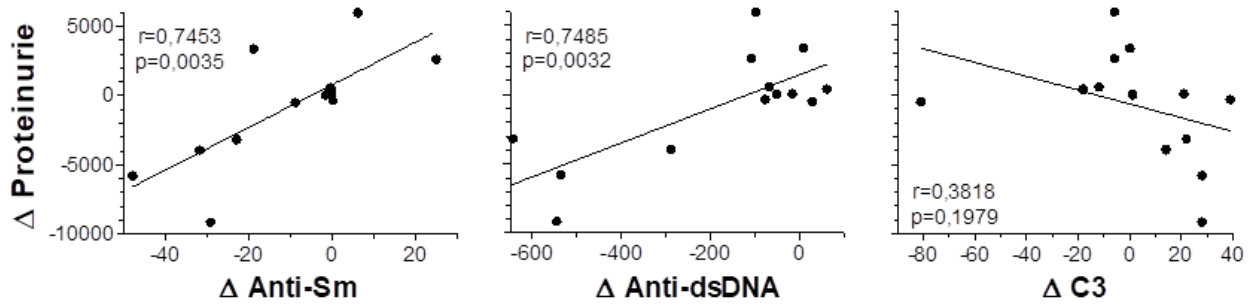


**Abbildung 5.** Anti-Sm-Antikörper im Querschnitt, longitudinal und in Analyse des prognostischen Werts im Vergleich zu Anti-dsDNA-Antikörpern und Komplement C3 bei SLE-Patienten. Die Querschnittstudie basiert auf 82 SLE-Patienten. Die Autoantikörpergrenzwerte wurden bei einer Spezifität von 99 % gewählt (vgl. Tabelle 1) und die p-Werte wurden mittels Rangkorrelation nach Spearman bestimmt. In der Longitudinalstudie wurden 26 SLE-Patienten mit insgesamt 51 Visiten eingeschlossen. Die Deltawerte wurden durch Subtraktion eines definierten Parameters bei der aktuellen Visite vom Parameter bei der vorherigen Visite bestimmt. Die p-Werte wurden mittels linearer Regression mit Wichtung nach Anzahl der Visiten bestimmt. Zur Untersuchung des prognostischen Werts bei 33 SLE-Patienten wurden die Grenzwerte erneut mittels ROC-Kurvenanalyse bestimmt und die p-Werte wurden anhand des Mantel-Cox-Tests ermittelt.

### Longitudinale Veränderungen der Anti-Sm-Antikörper und der Proteinurie

In unserer Analyse waren Anti-Sm-Antikörper assoziiert mit einer Nierenbeteiligung des SLE (ACR-Kriterien) und Anti-Sm-positive Patienten hatten häufiger eine ausgeprägte Proteinurie als Patienten ohne Anti-Sm-Antikörper. Unabhängig von der fehlenden longitudinalen Korrelation zur Krankheitsaktivität untersuchten wir daher, ob Anti-Sm-Antikörper mit dem Ausmaß der Proteinurie im Längsschnitt korrelieren. Tatsächlich wurden Veränderungen im Anti-Sm-Titer

von Veränderungen der Proteinurie in je zwei aufeinander folgenden Visiten bei 13 Patienten mit aktiver Lupus-Nephritis begleitet ( $p=0,0035$ ), wie dargestellt in Abbildung 6. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für Anti-dsDNA-Antikörper ( $p=0,0032$ ), jedoch nicht für Komplement C3 ( $p=0,1979$ ).



**Abbildung 6.** Veränderung der Proteinurie versus Veränderung der Anti-Sm-Antikörper im Vergleich zu Anti-dsDNA-Antikörpern und Komplement C3 bei Patienten mit aktiver Lupus-Nephritis basierend auf 13 Differenz-Visiten. Die Deltawerte wurden durch Subtraktion eines definierten Parameters bei der aktuellen Visite vom Parameter bei der vorherigen Visite bestimmt. Die p-Werte wurden mittels linearer Regression ermittelt.

## 1.6. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die klinische Bedeutung der Anti-Sm-Antikörper im Vergleich zu Anti-dsDNA-Antikörpern und Komplement C3 bei Lupus-Patienten untersucht. Zunächst wurde der optimale Anti-Sm-Grenzwert für die Diagnosestellung eines SLE anhand einer großen Kohorte mit 232 SLE-Patienten und 400 Gesunden sowie 360 Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen bestimmt.

Hierbei fiel auf, dass der vom Hersteller empfohlenen Grenzwert für den Anti-Sm-ELISA von 20 RU/ml zu hoch angesetzt ist, da sich in der ROC Kurvenanalyse bereits bei 11,5 RU/ml eine Spezifität von 100 % (Sensitivität 13,8 %) erreichen ließ. Beim empfohlenen Grenzwert verringert sich die Sensitivität auf 10,8 %, sodass mindestens 3 % der Anti-Sm-positiven Patienten nicht erkannt werden.

Als wir die Ergebnisse unserer ROC Kurvenanalyse mit bisherigen Studienergebnissen vergleichen wollten, konnten wir keine entsprechenden Studien definieren. Nur von einigen Untersuchern wurde angegeben, welche Grenzwerte überhaupt für den Anti-Sm-ELISA verwendet wurden [9]. Obwohl in wenigen Studien Sensitivitäten und Spezifitäten erwähnt wurden, waren diese Ergebnisse nicht aus einer ROC Kurvenanalyse [4]. Im Großteil der bisherigen Literatur wurden weder Grenzwerte noch Testkriterien genannt [6, 7, 10, 11]. Dies war für uns unerwartet, da Anti-Sm-Antikörper bereits seit 1982 in den Klassifikationskriterien für SLE verwendet werden [2]. Daher ist dies zu unserem Erstaunen die erste Studie, in welcher optimale Grenzwerte des Anti-Sm-ELISA für die Diagnosestellung des SLE anhand einer ROC Kurvenanalyse ermittelt wurden.

Bei einer Spezifität von 99 % ergab sich in unserer kaukasischen Kohorte eine Sensitivität von 25,9 %. Diese liegt im oberen Bereich der bisher angegebenen Sensitivitäten von 5-30 % [2, 12]. Weitere Vergleiche mit der Literatur wurden aufgrund der meist fehlenden Angaben zu den Testkriterien erschwert, nicht zuletzt aber auch mangels Kontrollen mit Gesunden und Patienten. Es ist bekannt, dass Patienten anderer Ethnizität, vor allem Afrikaner und Afroamerikaner aber auch Asiaten, im Vergleich zu Kaukasiern eine höhere Prävalenz der Anti-Sm-Antikörper haben. Letzteres konnten wir in unserer Analyse bestätigen, wobei jedoch nur 10 Asiaten eingeschlossen wurden.

Anti-dsDNA- als auch Anti-Sm-Antikörper wurden 1982 erstmals in die SLE-Klassifikationskriterien eingeschlossen. Ihre Einbeziehung wurde als essentiell empfunden, da sich durch die Einbeziehung der Autoantikörper die Leistungsmerkmale deutlich verbessert ließen [2]. Indes wurden jedoch keine Daten dargestellt, welche diese Entscheidung stützen.

Daher sollte in der vorliegenden Studie der diagnostische Wert der Antikörper gegen Sm im Vergleich zu Anti-dsDNA-Antikörpern anhand vergleichbarer Grenzwerte untersucht werden. Es konnte gezeigt werden, dass nicht nur 51,4 % der Anti-dsDNA-positiven Patienten sondern vor allem auch 14,8 % der Anti-dsDNA-negativen Patienten Anti-Sm-Antikörper aufwiesen. Im Gegensatz dazu fand Sanchez-Guerrero et al. [4] eine fast identische Prävalenz der Anti-Sm-Antikörper von 33 % und 34 % bei Patienten mit und ohne Anti-dsDNA-Antikörper. Diese Diskrepanz lässt sich am ehesten auf die unterschiedlichen Spezifitäten der beiden Testsysteme und Differenzen in der Ethnizität der eingeschlossenen Patienten zurückführen. Unsere Analyse konnte zeigen, dass der diagnostische Wert der Anti-Sm-Antikörper annähernd gleichwertig zu dem der Anti-dsDNA-Antikörper ist. Zudem haben wir erstmals darstellen können, dass beide Autoantikörper essentiell für die Klassifikation und Diagnose des SLE sind.

Bezüglich der Assoziation der Anti-Sm-Antikörper zu klinischen und serologischen Aspekten des SLE kommen bisherige Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen. Wie andere zuvor [10] fanden auch wir ähnliche Häufigkeiten der Anti-Sm-Antikörper bei Männern und Frauen. Es ist bekannt, dass Alter einen Einfluss auf das Antikörperprofil bei Lupus-Patienten hat. Wir stimmen Arroyo-Ávila et al. [13] zu, dass Anti-Sm-positive Patienten eher jünger sind und eine kürzere Krankheitsdauer haben.

Des Weiteren untersuchten Isenberg et al. [7] die Beziehung der Anti-Sm-Antikörper zur Krankheitsaktivität des SLE gemessen am BILAG. Obwohl sie im Gegensatz zu uns keine Verbindung der Anti-Sm-Antikörper zum Gesamtscore zeigen konnten, kamen sie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Anti-Sm-Antikörper assoziiert sind mit der BILAG-Unterkategorie Allgemeinsymptome. Wir konnten dies auf die starke Korrelation der Antikörper zur Fatigue zurückführen. Eine ähnliche Verbindung wurde bisher nur für Fatigue und Komplement C3 beschrieben.

Obwohl unsere Querschnittsanalyse eine schwache Korrelation der Anti-Sm-Antikörper zu BILAG-2004 zeigte, konnte in der Longitudinalstudie keine Assoziation zur Krankheitsaktivität beobachtet werden, obwohl dies zuvor beschrieben wurde [14]. Weiterhin konnten wir die Ergebnisse von Barada et al. [8] nicht bestätigen, dass Antikörper gegen Sm in 50 % der Fälle Lupusschübe vorhersagen können.

Weiterhin fanden wir höhere Anti-Sm-Titer bei Patienten mit Nierenbeteiligung. Diese Assoziation wurden zuvor von Alba et al. [6] und Arroyo-Ávila et al. [13] beschrieben. Darüber hinaus hatten unsere Anti-Sm-positiven Patienten häufiger eine Proteinurie als Patienten ohne Anti-Sm-Antikörper. Dies wurde zuvor von Homma et al. [15] diskutiert. Interessanterweise trat eine starke Proteinurie > 500 mg pro Tag gehäuft bei Patienten mit Anti-Sm- als auch Anti-



dsDNA-Antikörpern auf. Im Gegenteil zu Bastian et al. [11], welcher prädiktive Faktoren für neue oder verstärkte Proteinurie bei 529 SLE-Patienten im Rahmen der LUMINA Studie untersuchte, konnten wir erstmals zeigen, dass Anti-Sm-Antikörper mit der Proteinurie longitudinal korrelieren.

Bei vergleichbaren Grenzwerten mit einer Spezifität von 99 % hatten ca. 15 % unserer Anti-dsDNA-negativen Lupus-Patienten auch Anti-Sm-Antikörper. Da wir jedoch vorbehandelte Patienten mit einer relativ langen Krankheitsdauer eingeschlossen haben, spiegeln diese Ergebnisse nicht die Umstände zum Zeitpunkt der Diagnose wieder. Dies stellt einen Schwachpunkt unserer Studie dar. Daher ist es möglich, dass die Prävalenz der Anti-dsDNA-Antikörper bei Diagnosestellung und unbehandelten Patienten höher ist. Anhand unserer Ergebnisse bei behandelten SLE-Patienten ist es jedoch nicht nur nachvollziehbar sondern sogar notwendig, Anti-Sm-Antikörper in die ACR-Kriterien zu integrieren. Da der genaue Einfluss der SLE-Medikation auf das Auftreten der Anti-Sm-Antikörper jedoch bisher noch nicht ausreichend bekannt ist, sollte dies in nachfolgenden Studien an unbehandelten Patienten weiter untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Anti-Sm-Antikörper immer bestimmt werden sollten, wenn ein SLE vermutet wird, zumal sie auch bei Anti-dsDNA-negativen Patienten auftreten. Die Wahrscheinlichkeit eines SLE steigt mit dem Titer der Anti-Sm-Antikörper. Die Spezifität eines individuellen Testergebnisses kann anhand unserer ROC Kurvenanalyse (Tabelle 1) abgeschätzt werden. Im Gegensatz zu Anti-dsDNA-Antikörpern und Komplement C3 ist jedoch eine wiederholte Bestimmung der Anti-Sm-Antikörper nur bei Patienten mit aktiver Lupus-Nephritis sinnvoll. In dieser Unterkategorie korrelieren Anti-Sm-Antikörper mit der Proteinurie als Indikator für renale Entzündung im Querschnitt wie auch longitudinal.

## 1.7. Literaturverzeichnis

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-39. doi:10.1056/NEJMra071297.
2. 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(11):1271-7.
3. Tan EM, Kunkel HG. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1966;96(3):464-71.
4. Sanchez-Guerrero J, Lew RA, Fossel AH, Schur PH. Utility of anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro/SS-A, and anti-La/SS-B (extractable nuclear antigens) detected by enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(6):1055-61.
5. Mahler M. Sm peptides in differentiation of autoimmune diseases. *Adv Clin Chem*. 2011;54:109-28.
6. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, Tungekar MF, Abbs I, Khamashta MA, D'Cruz D, Hughes GR. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):556-60.
7. Isenberg DA, Garton M, Reichlin MW, Reichlin M. Long-term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. *Br J Rheumatol*. 1997;36(2):229-33.
8. Barada FA, Jr., Andrews BS, Davis JSt, Taylor RP. Antibodies to Sm in patients with systemic lupus erythematosus. Correlation of Sm antibody titers with disease activity and other laboratory parameters. *Arthritis Rheum*. 1981;24(10):1236-44.
9. Mahler M, Fritzler MJ, Bluthner M. Identification of a SmD3 epitope with a single symmetrical dimethylation of an arginine residue as a specific target of a subpopulation of anti-Sm antibodies. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(1):R19-29. doi:10.1186/ar1455.
10. Feng JB, Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, Pan FM, Xu SQ, Ye DQ. Gender and age influence on clinical and laboratory features in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: 1,790 cases. *Rheumatol Int*. 2010;30(8):1017-23. doi:10.1007/s00296-009-1087-0.
11. Bastian HM, Alarcon GS, Roseman JM, McGwin G, Jr., Vila LM, Fessler BJ, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA) XL II: factors predictive of new or worsening proteinuria. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):683-9. doi:10.1093/rheumatology/kel347.
12. Artim-Esen B, Cene E, Sahinkaya Y, Ertan S, Pehlivan O, Kamali S, Gul A, Ocal L, Aral O, Inanc M. Cluster Analysis of Autoantibodies in 852 Patients with Systemic Lupus Erythematosus from a Single Center. *J Rheumatol*. 2014. doi:10.3899/jrheum.130984.
13. Arroyo-Avila M, Santiago-Casas Y, McGwin G, Jr., Cantor RS, Petri M, Ramsey-Goldman R, Reveille JD, Kimberly RP, Alarcon GS, Vila LM, Brown EE. Clinical associations of anti-Smith antibodies in PROFILE: a multi-ethnic lupus cohort. *Clin Rheumatol*. 2015;34(7):1217-23. doi:10.1007/s10067-015-2941-y.
14. Gripenberg M, Teppo AM, Friman C. Antibodies to Sm and SS-A demonstrated by enzyme immunoassay. Correlation to clinical manifestations and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 1991;11(4-5):209-13.
15. Homma M, Mimori T, Takeda Y, Akama H, Yoshida T, Ogasawara T, Akizuki M. Autoantibodies to the Sm antigen: immunological approach to clinical aspects of systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology Supplement*. 1987;14 Suppl 13:188-93.

## **2. Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Alexandra Flechsig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klinische Bedeutung von Anti-Sm-Antikörpern beim Systemischen Lupus erythematoses“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 16.01.2018

Alexandra Flechsig  
Promovendin

### 3. Anteilserklärung

Die Promovendin Alexandra Flechsig hatte folgenden Anteil an den Publikationen:

**Publikation 1:** Flechsig A, Rose T, Barkhudarova F, Strauss R, Klotsche J, Dähnrich C, Schlumberger W, Enghard P, Burmester GR, Hiepe F, Biesen R. What is the clinical significance of anti-Sm antibodies in SLE? A comparison with anti-dsDNA antibodies and C3. Clin Exp Rheumatol. 2017 Jul-Aug;35(4):598-606

Beitrag im Einzelnen:

Erarbeitung des Studiendesigns, Zusammentragen klinischer Daten aus Patientenakten, statistische Auswertung und Interpretation der Laborergebnisse und klinischen Daten, Konzeption und Erstellung der Graphiken, Entwurf und Anfertigung der Publikation.

**Publikation 2:** Strauß R, Rose T, Flint SM, Klotsche J, Häupl T, Peck-Radosavljevic M, Yoshida T, Kyogoku C, Flechsig A, Becker AM, Dao KH, Radbruch A, Burmester GR, Lyons PA, Davis LS, Hiepe F, Grützkau A, Biesen R. Type I interferon as a biomarker in autoimmunity and viral infection: a leukocyte subset-specific analysis unveils hidden diagnostic options. J Mol Med (Berl). 2017 Jul;95(7):753-765

Beitrag im Einzelnen:

Diskussion des Studiendesigns, Diskussion und Interpretation der Daten, Entwurf und Anfertigung der Publikation.

**Publikation 3:** Rose T, Grützkau A, Klotsche J, Enghard P, Flehsig A, Keller J, Riemekasten G, Radbruch A, Burmester GR, Dörner T, Hiepe F, Biesen R. **Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study.** Rheumatology (Oxford). 2017 Sep 1;56(9):1618-1626

Beitrag im Einzelnen:

Diskussion des Studiendesigns, Diskussion und Interpretation der klinischen Daten und Laborergebnisse, Diskussion der Graphiken, Entwurf und Anfertigung der Publikation.

Berlin, den 16.01.2018

Prof. Dr. Falk Hiepe  
Betreuender Hochschullehrer

Alexandra Flehsig  
Promovendin

#### 4. Ausgewählte Publikationen, die in die Publikationspromotion einfließen

1. Flechtsig A, Rose T, Barkhudarova F, Strauss R, Klotsche J, Dähnrich C, Schlumberger W, Enghard P, Burmester GR, Hiepe F, Biesen R. **What is the clinical significance of anti-Sm antibodies in SLE? A comparison with anti-dsDNA antibodies and C3.** Clin Exp Rheumatol. 2017 Jul-Aug;35(4):598-606

Impact Factor: 2,634

2. Strauß R, Rose T, Flint SM, Klotsche J, Häupl T, Peck-Radosavljevic M, Yoshida T, Kyogoku C, Flechtsig A, Becker AM, Dao KH, Radbruch A, Burmester GR, Lyons PA, Davis LS, Hiepe F, Grützkau A, Biesen R. **Type I interferon as a biomarker in autoimmunity and viral infection: a leukocyte subset-specific analysis unveils hidden diagnostic options.** J Mol Med (Berl). 2017 Jul;95(7):753-765

Impact Factor: 4,686

3. Rose T, Grützkau A, Klotsche J, Enghard P, Flechtsig A, Keller J, Riemekasten G, Radbruch A, Burmester GR, Dörner T, Hiepe F, Biesen R. **Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study.** Rheumatology (Oxford). 2017 Sep 1;56(9):1618-1626

Impact Factor: 4,818

Flehsig A, Rose T, Barkhudarova F, Strauss R, Klotsche J, Dähnrich C, Schlumberger W, Enghard P, Burmester GR, Hiepe F, Biesen R.

**What is the clinical significance of anti-Sm antibodies in SLE?  
A comparison with anti-dsDNA antibodies and C3.**

Clin Exp Rheumatol. 2017 Jul-Aug;35(4):598-606

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:

<http://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=10916>



















Strauß R, Rose T, Flint SM, Klotsche J, Häupl T, Peck-Radosavljevic M, Yoshida T, Kyogoku C, Flechsig A, Becker AM, Dao KH, Radbruch A, Burmester GR, Lyons PA, Davis LS, Hiepe F, Grützkau A, Biesen R.

**Type I interferon as a biomarker in autoimmunity and viral infection:  
a leukocyte subset-specific analysis unveils hidden diagnostic options.**

J Mol Med (Berl). 2017 Jul;95(7):753-765

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:

<https://doi.org/10.1007/s00109-017-1515-7>





























Rose T, Grützkau A, Klotsche J, Enghard P, Flechsig A, Keller J, Riemekasten G, Radbruch A, Burmester GR, Dörner T, Hiepe F, Biesen R.

**Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study.**

Rheumatology (Oxford). 2017 Sep 1;56(9):1618-1626

Der Artikel ist unter folgender URL zu finden:

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex220>



















## **5. Lebenslauf**

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

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

## 6. Publikationsliste

- Teilnahme mit Poster und Vortrag zum Thema „Clinical significance of anti-Sm antibodies“ beim „11th Dresden Symposium on Autoantibodies“ in Dresden, Deutschland, 01. - 04.09.2013
- Strauß R, Rose T, Flint SM, Klotsche J, Häupl T, Peck-Radosavljevic M, Yoshida T, Kyogoku C, Flehsig A, Becker AM, Dao KH, Radbruch A, Burmester GR, Lyons PA, Davis LS, Hiepe F, Grützkau A, Biesen R. Type I interferon as a biomarker in autoimmunity and viral infection: a leukocyte subset-specific analysis unveils hidden diagnostic options. *J Mol Med (Berl)*. 2017 Jul;95(7):753-765
- Flehsig A, Rose T, Barkhudarova F, Strauss R, Klotsche J, Dährnich C, Schlumberger W, Enghard P, Burmester GR, Hiepe F, Biesen R. What is the clinical significance of anti-Sm antibodies in SLE? A comparison with anti-dsDNA antibodies and C3. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Jul-Aug;35(4):598-606
- Rose T, Grützkau A, Klotsche J, Enghard P, Flehsig A, Keller J, Riemekasten G, Radbruch A, Burmester GR, Dörner T, Hiepe F, Biesen R. Are interferon-related biomarkers advantageous for monitoring disease activity in systemic lupus erythematosus? A longitudinal benchmark study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(9):1618-1626



## **7. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich die Möglichkeit nutzen, einigen Personen meinen Dank auszusprechen, ohne deren Hilfe die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Mein außerordentlicher Dank gilt Dr. med. Robert Biesen für die exzellente Betreuung meiner Arbeit, die stets freundliche und produktive Zusammenarbeit sowie die fachliche und persönliche Unterstützung. Durch unsere zahlreichen Gespräche wurde die Arbeit kontinuierlich bereichert, verbessert und ergänzt, sodass am Ende eine interessante und klinisch relevante Dissertation entstehen konnte.

Danken möchte ich zudem meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Falk Hiepe für die Möglichkeit, mich mit diesem spannenden Thema der Rheumatologie beschäftigen zu dürfen. Die fortlaufende Unterstützung sowie konstruktive und überaus hilfreiche Diskussionen und Anregungen habe ich sehr geschätzt.

Weiterhin richtet sich mein Dank an meinen Ehemann Hannes Flechsig. Du warst immer rücksichtsvoll, nachsichtig, aber auch konsequent. Zudem hattest du stets ein offenes Ohr für mich, hast mich motiviert und während der gesamten Promotionszeit begleitet.

Besonders danken möchte ich auch meiner Mutter Dr. med. Claudia Richartz und meiner Großmutter Dr. med. Edeltraut Noack, ohne deren Unterstützung, häufiges Nachfragen und ihre Beharrlichkeit ich die Dissertation sicher nicht bis zum aktuellen Zeitpunkt beendet hätte.

Abschließend geht mein Dank ebenso an meine engsten Freunde, deren Rückhalt mir oft neue Kraft und Motivation gegeben hat.