

1. Einleitung

1.1. Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Definition

Der systemische Lupus erythematoses ist eine Autoimmunerkrankung, welche durch das Auftreten von Autoantikörpern gegen nukleäre Antigene gekennzeichnet ist. Die Klinik dieser Erkrankung ist vielfältig und durch die Bildung von Immunkomplexen und deren Ablagerung in den verschiedenen Geweben bestimmt [36].

Differentialdiagnostisch müssen gerade im frühen Stadium der Erkrankung andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen, wie die rheumatoide Arthritis, sowie neurologische Erkrankungen wie Epilepsie oder Encephalomyelitis disseminata, aber auch hämatologische Erkrankungen, wie die idiopathische thrombozytopenische Purpura und Infektionskrankheiten berücksichtigt werden. Die Abgrenzung zu anderen Autoimmunerkrankungen ist wegen der überlappenden Symptome mitunter sehr schwierig. Auch die Möglichkeit eines medikamenteninduzierten Lupus muss ausgeschlossen werden.

Häufigkeit

Die Prävalenz dieser Erkrankung liegt bei ca. 25 Fällen/100 000, bei Überwiegen des weiblichen Geschlechts in einer Ratio von 9:1. Die Erkrankung manifestiert sich in der Regel in der Altersgruppe zwischen 15 – 65 Jahren [36], mit einem Manifestationsgipfel in der zweiten und dritten Lebensdekade.

Prognose

Die 10-Jahres-Mortalität liegt bei 15- 20%, die 20-Jahres-Mortalität bei 32-40% [1].

Die Ursachen für die erhöhte Mortalität sind eine frühzeitige Arteriosklerose, die erhöhte Infektanfälligkeit bei immunsuppressiver Therapie und die Folgen der langjährigen Dialysepflichtigkeit bei Nierenbeteiligung [1, 36].

Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache der Erkrankung ist derzeit noch unklar, es handelt sich entsprechend den heutigen Vorstellungen um eine Kombination aus genetischer Prädisposition in Verbindung mit verschiedenen Umweltfaktoren. Nachdem die Korrelation mit bestimmten HLA-Typen bereits bekannt ist, wird ebenfalls eine Triggerung durch infektiöse Erkrankungen angenommen [36].

T-Lymphozyten spielen eine wichtige und vielfältige Rolle im Rahmen der zellulären Immunantwort. Die sogenannten T-Helferzellen erkennen spezifische Antigene nach deren Präsentation durch z.B. dendritische Zellen, Makrophagen oder B-Lymphozyten. Die T-Helferzellen stimulieren nach Antigen-Kontakt B-Lymphozyten zur Proliferation und Reifung zu Plasmazellen oder Gedächtniszellen. Außerdem aktivieren sie über Zytokine benachbarte T-Lymphozyten. Dabei sind T-Helferzellen in der Lage, neben fremdem Antigen auch körpereigene Moleküle, sogenannte MHC-Komplexe zu erkennen. Nach der Auswanderung aus dem Knochenmark erfolgt im Thymus eine positive und negative Auslese der T-Zellen zur Erkennung von Fremd-Antigen und zur Toleranz von körpereigenen Strukturen. Möglicherweise führt „molekulare Mimikry“ durch die Ähnlichkeit von Antigenteilen und Gewebestrukturen zur Entstehung von Autoimmunreaktionen. Zytokine beeinflussen als Entzündungsmediatoren den Ablauf einer Immunantwort. Sie induzieren z.B. die HLA-DR-Synthese und fördern damit die Antigen-Präsentation. Die damit verbundene Aktivierung der T- und B-Zellen führt zur Produktion von Antikörpern und zur lokalen, sowie systemischen Immunreaktion. Verschiedene proinflammatorische Zytokine könnten im Rahmen einer Infektion auch die Aktivierung von normalerweise toleranten, autoreaktiven T-Zellen bewirken [53a].

Klinik

Die Ausprägung der Erkrankung reicht von milden Verläufen bis hin zu lebensbedrohenden Organschäden. Gefürchtet sind hier besonders renale und kardiale Auswirkungen der Autoimmunreaktionen, da diese entzündliche Destruktionen in den Organen hervorrufen. Klinisch stehen allgemeines Krankheitsgefühl, rezidivierende Fieberschübe, Rötung und Schwellung der Gesichtshaut (Schmetterlingserythem), Arthralgien und im weiteren Krankheitsverlauf Komplikationen wie Pleuritis, Perikarditis, Vaskulitiden und Nephritiden im Vordergrund [34].

Der discoide Lupus erythematoses kommt bei ca. 20% der Patienten mit Lupus erythematoses vor und ist hauptsächlich auf Hautmanifestationen beschränkt, ein sekundär systemischer Verlauf tritt nur in ca. 5% der Fälle auf [36]. Beim subakuten kutanen Lupus erythematoses findet man einen Verlauf, der durch rezidivierende Krankheitsschübe und häufig durch das Auftreten von Antikörpern gegen SS-A (Ro) gekennzeichnet ist [36]. Beim systemischen Lupus erythematoses ist neben der Haut und den Gelenken besonders die Niere in den Krankheitsverlauf miteinbezogen. Serologische Marker sind in diesem Fall Autoantikörper gegen dsDNA.

Diagnostik

Die Erhebung einer genauen Anamnese und ebenso die subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich der Krankheitssymptome spielen in der Diagnose und der Verlaufsbeurteilung des Lupus erythematoses eine große Rolle. Für die Therapieplanung ist eine möglichst genaue Einschätzung der Aktivität und der Schwere der Erkrankung von größter Bedeutung. Daher sind in der Vergangenheit bereits verschiedene Indizes für die Einschätzung der Krankheitsaktivität entwickelt worden. Dabei werden verschiedene klinische Parameter, wie Organmanifestationen und Laborparameter in die Bewertung miteinbezogen. Aktuell stützt sich die Verlaufsbeurteilung und die Therapie auf die Bestimmung von antinukleären Antikörpern, Antikörpern gegen dsDNA, bei einem aktivem systemischen Lupus erythematoses auch auf die Betrachtung von Akute-Phase-Proteinen und auf das Verhalten der Komplementfaktoren C3 und C4 [9, 44, 52, 109].

Im Folgenden sind die in dieser Arbeit verwendeten Routinelaborparameter näher beschrieben.

Antinukleäre Autoantikörper (ANA)

Die Gruppe der ANA beinhaltet alle Autoantikörper gegen nukleäre Antigene z.B. gegen dsDNA, Histone, Zentromer oder U1RNP-Antikörper.

Diese Antikörper werden mittels Immunoassays z.B. Immunfluoreszenztests, ELISA oder Immunoblot differenziert. Die entsprechenden Fluoreszenzmuster sind dabei mit bestimmten Antikörpern assoziiert [95, 99] und stellen zum Teil wichtige diagnostische und prognostische Marker dar. Leicht erhöhte ANA-Titer kommen jedoch auch bei älteren gesunden Patienten vor [36, 99]. Deshalb ermöglicht erst das Gesamtbild von Anamnese, Allgemeinzustand des Patienten und Verlauf dieser Parameter eine entsprechende Krankheitsdiagnose.

Seit den 60er Jahren spielt der Nachweis von antinukleären Antikörpern im Serum eine wichtige Rolle, sie sind nicht nur ein serologischer Marker, sondern auch an der Entstehung von Immunkomplexen und bei entzündlichen Vorgängen im Gewebe beteiligt [39, 44].

Anti-dsDNA-Antikörper

Die Autoantikörper gegen Doppelstrang-DNA reagieren entweder gegen die Phosphoribose-Kette oder gegen helikale Konformationsabschnitte der DNA, der Nachweis kann mit Radioimmunoassay, indirekter Immunfluoreszenz oder mit ELISA erfolgen [99]. Anti-DNA-Antikörper werden hauptsächlich im akuten Schub des systemischen Lupus erythematoses nachgewiesen [59, 95, 109], sie sind außerdem ein wichtiges differentialdiagnostisches

Kriterium zur Erfassung von medikamenten-induziertem Lupus erythematodes [36]. Die Antikörper gegen Doppelstrang-DNA haben für die Diagnose einer Nierenbeteiligung eine große Bedeutung, noch bevor die Schädigung in den organspezifischen Funktionswerten wie Kreatinin, Harnstoff und Gesamtprotein im Urin erkennbar wird [59, 95, 104]. Das Auftreten einer schweren Nephritis erfordert eine sofortige intensive immunsuppressive Therapie, daher sind frühzeitige und sichere Parameter für die Prognose der Organbeteiligung entscheidend [58, 68].

Komplement und Komplementfaktoren C3 und C4

Das Komplement-System besteht aus 21 Plasmaproteinen und Rezeptoren auf verschiedenen Blutzellen und gehört zum Immunsystem. Dieses System wird beim Eindringen pathologischer Erreger ausgelöst, dabei binden sich einzelne Komplementfaktoren an Antigene und ermöglichen so eine entsprechende Reaktion der Leukozyten [99]. Physiologisch wirkt die Komplement-Aktivierung als Kofaktor zum Abtöten von Bakterien. Dabei sind einzelne Komplementfaktoren Akute-Phase-Proteine und werden bei systemischen Infektionszuständen in der Leber vermehrt synthetisiert. Eine Hypokomplementämie tritt bei sogenannten Immunkomplexvermittelten Erkrankungen auf. Im aktiven Stadium des SLE resultiert aus den vermehrt auftretenden Antigen-Antikörper-Reaktionen eine Komplementverminderung [9]. Als Nachweis der vermehrten Komplementaktivierung werden im Krankheitsverlauf die Komplementfaktoren C3 und C4 bestimmt. Das Ausmaß der Erniedrigung dieser beiden Komplementfaktoren lässt relativ gut auf die Aktivität der Erkrankung schließen, wenn ein kongenitaler Komplementdefekt ausgeschlossen ist [9, 39, 109]. Bei Patienten mit SLE wurde eine Verminderung bestimmter Komplementfaktoren inzwischen als ein Merkmal dieser Erkrankung in die Diagnostik des Krankheitsverlaufes aufgenommen [44, 52].

CRP

Das CRP als klassisches Akute-Phase-Protein wird in der Diagnostik und insbesondere in der Differenzierung von Infektionen und Autoimmunerkrankungen genutzt. Dieser Parameter wurde in die Betrachtungen miteinbezogen, da sich der Erfolg einer antiinflammatorischen Therapie am CRP-Verlauf einschätzen lässt. Im Fall von chronisch entzündlichen Bindegewebserkrankungen sind allerdings eher nur leicht erhöhte CRP-Werte charakteristisch, ein Anstieg über 60 mg/l spricht für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion [99]. Die Therapieplanung beim SLE orientiert sich an der Krankheitsaktivität und den Manifestationen an einzelnen Organen, deren Schwere die Gesamtprognose für den Patienten entscheidend bestimmt. Der Früherkennung von

Organschädigungen z.B. an Herz und Nieren kommt bei einer intensiven immunsuppressiven Therapie daher besondere Bedeutung zu.

Die folgende Übersicht zeigt die Parameter, welche derzeit zur Ermittlung des Schweregrades der Erkrankung bestimmt werden:

Parameter	Inzidenz (%)	Spezifität	Vorkommen
ANA	95	niedrig	multiple nukleäre und zytoplasmatische Antigene werden beim SLE von Auto-Antikörpern erkannt
Anti- DNA-AK	70	hoch	anti-dsDNA-AK gehen einher mit einer Exazerbation, einer schweren Organmanifestation (Nephritis, ZNS-Beteiligung, Serositis)
Anti-Sm-AK	30	hoch	SLE spezifisch
Anti-Ro-AK	25-60	niedrig	bei ANA-negativem SLE, mit positiven Anti-dsDNA-AK hohes Risiko einer Nierenbeteiligung
Anti-La-AK	20-30	niedrig	zusammen mit Anti-Ro-AK bei Vaskulitis, pulm. Beteiligung, Zytopenien
Anti-Histon-AK	70	niedrig	bei medikamentös induziertem SLE
Anti-Cardiolipin-AK	25	niedrig	beim Antiphospholipid-Syndrom, mit erhöhtem Risiko für Thrombosen
Antikörper gegen Zellmembranen	30-65	niedrig	pathogenetisch für Zytopenien beim SLE
Anti-C1q-AK	17-58	niedrig	gegen kollagen-ähnliche Regionen, Anstieg vor Entwicklung einer proliferativen Nephritis, C1q kann zirkuläre Immunkomplexe binden
AK gegen Nukleosomen	50-70	hoch	besonders bei SLE mit Nierenbeteiligung,

Tabelle 1 Antikörper bei Lupus erythematoses [36]

1.2. Sjögren-Syndrom

Definition

Beim Sjögren-Syndrom handelt es sich in der Regel um eine langsam-progrediente, chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung. Charakteristisch sind lymphozytäre Infiltrationen im Bereich der exokrinen Drüsen, welche zu den klinischen Symptomen einer Sialadenitis mit resultierender Sicca-Symptomatik mit Xerostomie und verminderte Tränen- und Speichelabsonderung führen [70]. Als sekundäres Sjögren-Syndrom wird das Auftreten der klinischen Symptome im Rahmen anderer autoimmunologischer Erkrankungen bezeichnet, z.B. bei der rheumatoiden Arthritis, dem systemischen Lupus erythemathodes, der Poly- und Dermatomyositis, Panarteriitis nodosa, der progressiven systemischen Sklerodermie, der primär biliären Zirrhose und autoimmuner Hepatitis, sowie der multiplen Sklerose [70, 93].

In der vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom (pSS) in die Untersuchung miteinbezogen.

Häufigkeit

Frauen sind vom Sjögren-Syndrom wesentlich häufiger als Männer betroffen (9:1). Mit zunehmender Verbesserung der Diagnosestellung verschiebt sich das Erkrankungsalter auch auf frühere Altersgruppen. Die Prävalenz wird mit ca. 1-3% für Europa im Alter über 50 Jahren angegeben [26, 46].

Ätiologie und Pathogenese

Bisherige Erkenntnisse beruhen auf der Vorstellung, dass die Erkrankung durch 3 wesentliche Faktoren getriggert wird:

- hormonelle Faktoren
- genetische Prädisposition
- Infektion mit bestimmten Viren

Das Überwiegen weiblicher Patienten ist wahrscheinlich durch die immunaktivierende Funktion der Östrogene bedingt. So wurde beobachtet, dass Östrogene die Autoantikörper gegen Ro und La induzieren können [48].

Bestimmte HLA-Merkmale, wie z.B. HLA-DR3, HLA-B8, -DQ2 und ein C4-Nullallel und deren Kombination finden sich bei gut der Hälfte der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom, allerdings sind diese Merkmale auch in der gesunden Bevölkerung häufig zu finden [37].

Als ein Auslöser der Erkrankung wird eine Infektion mit Viren angenommen, da Viren die Speicheldrüsen als einen Ort für ihre Vermehrung bzw. Persistenz nutzen, z.B. Herpesviren oder Retroviren [32, 102]. Die Isolierung von Virus-DNA aus erkranktem Gewebe stützt die Annahme, dass es zu einer molekularen Mimikry bei der Produktion von zunächst antiviralen Antikörpern kommen könnte [31]. Die bisherigen Hypothesen zur Entstehung des Sjögren-Syndrom gehen von einer überschießenden Aktivierung von Drüsenepithelzellen und dem Verlust von immun-regulatorischen Faktoren aus.

Klinik

Zu Beginn der Erkrankungen tritt als führendes Symptom die Augentrockenheit, gefolgt von der Mundtrockenheit auf [46]. Außerdem lassen sich anamnestisch bei ca. 30% der Patienten Gelenkbeschwerden und eine Schwellung der Speicheldrüsen finden [70]. Zur Diagnostik der Sicca-Symptomatik werden der Schirmer-Test (Benetzung eines Papierstreifens im unteren lateralen Augenlid zur Messung der Tränensekretion) und der Saxon-Test (Kauen einer sterilen Mullkomresse zur Ermittlung der Speichelsekretion) eingesetzt. Bildgebend eignen sich sowohl die Sonographie der Speicheldrüsen als schnelles, nicht-invasives Verfahren, sowie eine CT oder MRT-Untersuchung. Als Zusatzdiagnostik wird die Sialographie oder auch die Speicheldrüsenzintigraphie eingesetzt; als invasives Verfahren kommt die Lippen-Drüsenbiopsie mit histologischer Untersuchung zum Einsatz [93].

Milz- und Lebervergrößerungen, pulmonale Beteiligung, Nephropathien, lymphoproliferative Erkrankungen und Vaskulitiden kommen beim Sjögren-Syndrom ebenfalls vor, die extraglandulären, systemischen Manifestationen finden sich bei einem Drittel der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom [70]. Die meisten Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom durchlaufen mindestens einmal eine Krankheitsphase mit einer nichterosiven Arthritis.

Gastrointestinale Beschwerden und auch eine Lungenbeteiligungen in Form einer subklinischen diffusen interstitiellen Lungenerkrankung sind häufig [18, 23]. Die interstitielle Nephritis ist Ausdruck der Nierenbeteiligung beim Sjögren-Syndrom, eine Glomerulonephritis lässt hier eher auf ein sekundäres Sjögren-Syndrom, z.B. beim systemischen Lupus erythemathodes, schließen [79]. Es kann im Krankheitsverlauf ebenfalls zu einer Vaskulitis mit progressiver Erkrankung des Nervensystems kommen; Auswirkungen können in Form von Hemiparesen, Myelopathien und Krampfanfällen auftreten [49]. Eine weitere typische Komplikation ist das Auftreten von malignen Erkrankungen, wie z.B. Lymphomen der B-Zellreihe. Häufig entwickeln sich diese bei Patienten, die einen jahrelangen systemischen Verlauf des Sjögren-Syndrom zeigen [2, 15, 51]. Ursächlich für die Klinik der Erkrankung wird die lymphozytäre Infiltration exokriner Drüsen

und eine überschießende B-Zell-Reaktivität mit dem Vorkommen zirkulierender Immunkomplexe angenommen [2].

Diagnostik

Als Parameter für eine Entzündungsreaktion werden routinemäßig Blutbild, BSG und CRP bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom bestimmt. Bei Patienten mit pSS findet man eine leichte normochrome Anämie, die BSG und CRP ist bei der Hälfte der Patienten erhöht. In den serologischen Untersuchungen der Patienten lassen sich häufig eine hohe Anzahl von Autoantikörpern gegen bestimmte Organe, wie z.B. gegen Speicheldrüsenangsepithelien, Schilddrüsenepithel oder etwa Magenschleimhaut nachweisen [99]. Aber es lassen sich auch organspezifische Autoantikörper, welche gegen Kern- und Zytoplasma-Antigene gerichtet sind, nachweisen. Dazu gehören typischerweise Antikörper gegen Ro/La-Zellantigene und Rheumafaktoren [70]. Leider kommen diese Antikörper auch bei anderen Autoimmunerkrankungen vor und machen die Abgrenzung zu den vorgenannten entsprechend schwierig.

Antikörper	Marker für	als Ausdruck der Aktivität
Anti-Ro (SS-A)	systemische Manifestation	gut nutzbar
Anti-La (SS-B)	Sicca-Symptomatik	gut nutzbar
Komplementverbrauch	Vaskulitis	gut nutzbar
Kryoglobuline	Vaskulitis	gut nutzbar

Tabelle 2 Antikörper beim primären Sjögren-Syndrom [93]

Ebenso typisch ist das Vorliegen einer IgG-Hypergammaglobulinämie und immunbedingter Thrombozytopenien, sowie einer leichten normochromen, normozytären Anämie und einer Leukopenie beim Sjögren-Syndrom. Differentialdiagnostisch ist aber auch eine HIV-Infektion, Sarkoidose oder eben eine andere Autoimmunerkrankung zu berücksichtigen [70]. Die Diagnose wird derzeit auf der Grundlage der klinischen Symptomatik, einer histologischen Untersuchung von Speicheldrüsenbiopsien und dem Vorhandensein der verschiedenen Autoantikörper gestellt.

1.3. Endotoxinrezeptor CD14

Der Endotoxinrezeptor CD14 ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 53 kDa, welches über Phosphatidylinositol an der Zellmembran verankert ist.

Endotoxin ist ein Bestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien und wird bei deren Zerstörung freigesetzt. Es ist ein Lipopolysaccharid, bestehend aus dem Lipoid A, einer Polysaccharidkette und einem Core-Polysaccharid [30, 89]. Bereits 1990 wurde von Mathison et al. die Endotoxinbindung durch das Oberflächenmolekül CD14 entdeckt [66]. Es wird auf der Zellmembran von Monozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten exprimiert und vermittelt die sekretorische Zellantwort nach Kontakt mit LPS (Lipopolysaccharid), einer Komponente der Zellwand von Bakterien. Die Bindung von LPS erfolgt hierbei zunächst an LBP (Lipopolysaccharid-bindendes Protein) oder andere Serumproteine. Der Komplex zwischen LBP und LPS führt über Bindung an membrangebundenes CD14 zur Aktivierung von Monozyten. Diese reagieren unter anderem mit der Produktion von Sauerstoffradikalen und verschiedenen Interleukinen mit immunregulatorischer Wirkung [30, 89].

Lösliches CD14 kann durch so genanntes „Shedding“ entstehen, dabei wird das Rezeptorprotein durch eine PI-spezifische Phospholipase C oder durch Proteaseabspaltung von der Zelle abgelöst oder von CD14-positiven Zellen direkt als sekretorisches Protein gebildet [30, 83, 89, 114]. Vermutlich wird bereits wenige Stunden nach der Zellaktivierung ein Teil der Oberflächenmoleküle durch „Shedding“ freigesetzt. Dabei korrelieren die sCD14-Spiegel mit denen von CRP und IL-6 [7, 83]. Löslichem CD14 wird dabei eine endotoxin-neutralisierende Wirkung zugeschrieben [40, 89, 103], außerdem könnte es CD14-negative Monozyten in Anwesenheit von Endotoxin aktivieren [12]. Von verschiedenen Autoren wurde das „Shedding“ als ein Regulationsmechanismus bei überschüssiger Immunreaktion z.B. bei Sepsis diskutiert [7, 41, 66].

sCD14 und chronisch-entzündliche Erkrankungen

Patienten mit chronisch-entzündlichen, aber nicht zwingend infektiösen Erkrankungen zeigen einen erhöhten sCD14-Spiegel [88]. Bei Patienten mit inaktivem SLE konnten höhere sCD14-Werte als bei gesunden Kontrollpersonen nachgewiesen werden. Bei Patienten mit akuter Exacerbation der Erkrankung waren die Spiegel signifikant stärker erhöht [41, 74].

Im Vergleich zu den klinischen Scores konnten im Verlauf der Erkrankung Parallelen mit dem Verlauf der sCD14-Titer gezeigt werden. Dabei wird vermutet, dass die erhöhten sCD14-Spiegel als ein Ausdruck chronischer Inflammation und Organbeteiligung betrachtet werden können [41, 88].

1.4. Adhäsionsmoleküle

Adhäsionsmoleküle spielen eine wichtige Rolle im Erkennungs- und Bindungsprozess von Zellen z.B. während der Embryogenese, sie ermöglichen unter anderem den Aufbau von komplexen Gewebestrukturen.

Im Rahmen von inflammatorischen Prozessen im Körper kommt es ebenfalls zu speziellen Zell-Zell-Kontakten, die durch die Adhäsionsmoleküle vermittelt werden, um z.B. die intrazelluläre Kommunikation oder die Fortbewegung der Entzündungszellen während dieser Reaktion zu steuern. Um diese Steuerung zu ermöglichen, werden spezifische Moleküle auf der Oberfläche der beteiligten Zellen exprimiert. Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Teil der Oberflächenmoleküle auf einigen Zellen ständig vorhanden ist, andere erst nach einem entsprechenden Reiz exprimiert und an der Zelloberfläche präsentiert werden.

Die Adhäsionsmoleküle werden aufgrund ihrer Struktur in drei Gruppen eingeteilt [63]:

- Immunglobulin-Gen-Superfamilie (z.B. ICAM-1, VCAM-1)
- Integrine (z.B. LFA-1, VLA-1-7)
- Selectine (z.B. LECAM-1, ELAM-1, GMP-140)

Die Bindung zwischen einzelnen Mitgliedern der Untergruppen ermöglicht eine gezielte Entzündungsreaktion in einzelnen Organen oder Geweben und verhindert das unkontrollierte Ausweiten der inflammatorischen Antwort. Sie bewirken z.B. den Kontakt von T-Lymphozyten und Antigen-Präsentierenden Zellen, das sogenannte „Rolling“ nicht aktivierter neutrophiler Granulozyten und das „Homing“ von Lymphozyten. Die Moleküle der sogenannten Immunglobulin-Gen-Superfamilie zeigen in ihrer Struktur und ihren DNA-Sequenzen Parallelen zu den Immunglobulinen [75]. Die der Immunglobulin-Gen-Superfamilie angehörenden Moleküle ICAM-1, -2 und VCAM-1 sind die endothelseitigen Liganden für die Integrine LFA-1/VLA-4. Die Expression dieser Moleküle ist für die Stärke der Bindung von Leukozyten an das Endothel von Bedeutung und auf aktiviertem Endothel stark erhöht [78, 91, 108].

Integrine sind eine Gruppe von Oberflächenmolekülen, die auf vielen verschiedenen Zellen exprimiert werden und die Bindung zwischen einzelnen Zellen und Teilen der extrazellulären Matrix ermöglichen [78, 91]. Leukozyten-Integrine (z.B. LFA-1, VLA-4) kommen nur auf Leukozyten vor und ermöglichen über Protein-Protein-Bindungen mit Molekülen der Ig-Gensuperfamilie die zeitlich begrenzte Adhäsion von aktivierten Zellen an aktivierte Endothelzellen. Dadurch wird der Gefäßdurchtritt von Leukozyten und deren Migration in entzündetes Gewebe erleichtert [56, 77].

Selectine vermitteln in erster Linie die Zell-Zell-Interaktionen in Gefäßen. Die Moleküle enthalten einen extrazellulären Anteil mit der Lectin-Domäne, welche strukturelle Ähnlichkeit mit dem EGF (epidermal growth factor) und verschiedenen Komplement-Regulatorproteinen hat. In verschiedenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass L- und E-Selectin die T-Zell-Adhäsion an Endothelzellen vermitteln [78, 91].

Eine entzündliche Reaktion läuft folgendermaßen ab:

In der frühen Phase der Inflammation kommt es zu einer proteinunabhängigen Bindung von Neutrophilen an Endothelzellen. Dieser erste Schritt wird vermutlich durch eine kurzzeitig erhöhte Adhäsionsfähigkeit der Neutrophilen und Endothelzellen ermöglicht [75]. Die Stimulation durch Zytokine wie IL-1 oder TNF-alpha führt dann zur Synthese von GMP-140 (P-Selectin) an der Zelloberfläche von Endothelzellen [78, 91]. Durch lockere Zellkontakte mit dem Endothel wird in der frühen Entzündungsphase das sogenannte „Rolling“ der Leukozyten initiiert. So können die bisher nicht aktivierten Leukozyten leichter durch weitere Entzündungsmediatoren in den aktivierten Zustand überführt werden [56].

Nachdem sich die Leukozyten, stimuliert durch Zytokine, an die Endothelzellen angeheftet haben, wird die Expression von Integrinen (VLA-4, LFA-1) verstärkt. Diese interagieren mit ihren endothelseitigen Liganden VCAM-1 und ICAM-1. Damit kommt es zu einer festen Bindung der Leukozyten ans Endothel [22, 75].

In der weiteren Entzündungsphase wird nach einigen Stunden P-Selectin von E-Selectin (ELAM-1) an der Endotheloberfläche abgelöst. E-Selectin steuert die Bindung von Leukozyten und initiiert die Expression der β_2 -Integrine zur Migration der Immunzellen ins umliegende Gewebe [22, 75, 77, 78].

Lösliche Formen von E-Selectin wirken dann chemotaktisch auf noch inaktive „freie“ Leukozyten. Durch die Bindung zwischen ICAM-1 auf der Endothelzelle und dessen Ligand LFA-1 auf Leukozyten wird das Verlassen der immunkompetenten Zellen aus dem Gefäßsystem und deren Wanderung im entzündlich veränderten Gewebe ermöglicht [78, 91].

Außerdem können Selectine die funktionelle Struktur der Leukozyten verändern und somit beispielsweise das Ausmaß einer Entzündungsreaktion regulieren [29, 78].

1.4.1. E-Selectin (ELAM-1, Endothelial-leucocyte adhesion moleküle-1)

Das Adhäsionsmolekül E-Selectin besitzt ein Molekulargewicht von ca. 115 kDa und lässt sich in einen extrazellulären, einen transmembranären und einen zytoplasmatischen Abschnitt gliedern [63].

E-Selectin vermittelt die Zell-Zell-Interaktionen zwischen neutrophilen Granulozyten, Monozyten, T-Memoryzellen und den Endothelzellen über die Erkennung von spezifischen Kohlenhydrat-Liganden. Die Liganden müssen das Sialyl Lewis X-Oligosaccharid enthalten. Die lösliche Form entsteht durch proteolytische Abspaltung und wirkt vermutlich chemotaktisch auf Neutrophile. Daneben aktiviert es Leukozyten-Integrine und fördert so die Migration von Zellen in entzündlichem Gewebe [11, 63, 78].

E-Selectin stellt einen guten Marker für die Endothelzellaktivierung im Rahmen der Entzündung dar. Es kann nur auf Endothelzellen exprimiert werden und kann bereits 1-2 Stunden nach der Ausschüttung von entzündungsvermittelnden Zytokinen (TNF-alpha, IL-2) oder Endotoxin an der Zellmembran nachgewiesen werden [33]. Die maximale Expression wird nach 4-6 Stunden erreicht und kehrt nach 24 Stunden ohne weitere Stimulation durch Zytokine auf die Ausgangswerte zurück [11, 33, 80]. Die frühe Expression verstärkt die Vermutung, dass E-Selectin die kurzzeitige Adhäsion von Leukozyten, besonders von neutrophilen Granulozyten, im Rahmen des „Rolling“ vermittelt [33, 80]. Die alleinige Ausschüttung von E-Selectin ermöglicht vermutlich nicht die Infiltration von neutrophilen Granulozyten ins entzündete Gewebe [33]. In verschiedenen Arbeiten waren hohe Spiegel von löslichem E-Selectin mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit SIRS und Multiorganversagen assoziiert [19] und konnten vor allem in den Gefäßendothelien von Lunge, Leber und Niere nachgewiesen werden [80]. Die E-Selectin-Spiegel korrelierten hier mit dem Ausmaß der Organdysfunktion und der Schwere einer Infektion [29, 59, 82]. Die höchsten Spiegel von E-Selectin konnten bei Patienten im Nierenversagen gemessen werden, ursächlich dafür sind sicherlich die erhöhte Expression und die verminderte Ausscheidung durch die reduzierte Clearance.

sE-Selectin und Lupus erythemathodes

Mehrere Arbeiten haben bereits die erhöhten Spiegel von sE-Selectin bei Patienten mit SLE im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beschrieben [13, 16, 71]. Die Werte korrelierten dabei

jedoch nicht mit den anderen Aktivitätsmarkern (anti-dsDNA-AK, C3/C4) oder klinischen Scores wie SLEDAI [59]. Mit zunehmender Zahl der entzündlich veränderten Organe (Hautläsionen, Lungenbeteiligung) [16] bzw. einer zusätzlichen Infektion im Rahmen des SLE zeigt jedoch auch der sE-Selectin-Spiegel einen ansteigenden Trend [59, 94].

sE-Selectin und primäres Sjögren-Syndrom

Eine positive Korrelation der sE-Selectin- Spiegel bei Patienten mit primärem Sjögren Syndrom im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe konnte in der Arbeit von Andrys et al. nachgewiesen werden [3].

1.4.2. VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule –1)

Dieses sowohl membrangebundene und löslich vorkommende Adhäsionsmolekül mit einem Molekulargewicht von ca. 110 kDa kommt z.B. auf Endothelzellen vor. Die beiden Formen dieses Moleküls unterscheiden sich in der Anzahl der Immunglobulin-ähnlichen Domänen [63, 75].

VCAM-1 spielt nach bisherigen Erkenntnissen eine entscheidende Rolle bei der Rekrutierung von Leukozyten in entzündliches Gewebe [33, 80]. Es wird nach ca. 4-6 Stunden ausgeschüttet, erreicht sein Maximum nach 12-18 Stunden und bleibt über mehrere Tage nachweisbar. Dabei ermöglicht VCAM-1 gemeinsam mit ICAM-1, nach dem „Rolling“ das Anheften von Monocyten und Lymphozyten und deren Infiltration in das Gewebe [76, 79, 107]. Auch der VCAM-1-Spiegel scheint die Organdysfunktion im Rahmen einer entzündlichen Erkrankung wiederzuspiegeln, es ist allerdings durch den verspäteten Anstieg kein zeitiger Marker für das Auftreten einer Organbeteiligung [19]. Der löslichen Form von VCAM-1 fehlen durch Proteolyse die intrazellulären und transmembranären Anteile [107].

sVCAM-1 und Lupus erythemathodes

Erhöhte Spiegel von löslichem VCAM-1 sind bei Patienten mit SLE bereits beschrieben worden, die höchsten Werte bei Patienten mit Lupus-Nephritis [42, 44, 50, 71]. Dabei sollen die unterschiedlichen Plasmakonzentrationen den Krankheitsverlauf widerspiegeln, eine Verminderung konnte z.B. bei der Remission einer Lupus-Nephritis gezeigt werden [42, 45]. Dabei korrelieren die sVCAM-1-Spiegel sowohl mit dem Verlauf der Anti-dsDNA-AK-Titer, als auch mit den Spiegeln der Komplementfaktoren C3 und C4 [45, 94].

sVCAM-1 und primäres Sjögren-Syndrom

Bisher konnten keine erhöhten Werte von sVCAM-1 bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden [3].

1.4.3. ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule –1)

ICAM-1 ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 90-120 kDa. Die membrangebundene Form enthält einen extrazellulären Anteil mit fünf Immunglobulin-artigen Domänen, einen transmembranären und einen intrazellulären Teil [96].

Das Molekül kommt auf verschiedenen Zellen des Immunsystems und auch auf Endothelzellen, Keratinozyten, Fibroblasten und Mucosazellen vor. Es ist der wichtigste Bindungspartner für das LFA-1 (Leukozyten-Integrin) und ermöglicht sowohl antigenunabhängige, als auch antigenabhängige Zellkontakte zwischen Leukozyten und den oben genannten Zellen [64, 77, 79, 111].

ICAM-1 ist ein relativ unspezifischer Indikator im Rahmen der Inflammation. Die Expression von ICAM-1 auf Endothelzellen wird z.B. ca. 2 Stunden nach dem Freiwerden inflammatorischer Zytokine (IL-1, TNF, IFN- γ) verstärkt beobachtet [25, 27, 61, 75].

Untersuchungen haben gezeigt, dass sich erhöhte Spiegel von löslichem ICAM-1 (sICAM-1) in Seren von Patienten mit verschiedenen inflammatorischen Prozessen (Organversagen, RA) [38, 84] und in transplantierten Geweben mit akuter Abstoßungsreaktion nach 18-24 Stunden nachweisen lassen [19, 80, 97]. Erhöhte ICAM-1-Spiegel persistieren unter dem Einfluss von inflammatorischen Zytokinen [33].

Die lösliche Form des ICAM-1 (sICAM-1) enthält die meisten extrazellulären Anteile von ICAM-1 und bindet ebenfalls an LFA-1 [84, 112]. Es wird durch Monozyten synthetisiert oder entsteht durch proteolytische Abspaltung des extrazellulären Abschnittes des ICAM-1-Moleküls [63]. Es konnte ein Einfluss von Glukokortikoidgaben im Rahmen der Therapie auf die Höhe des sICAM-1-Spiegel gezeigt werden [113]. Nach einer Hochdosis-Methylprednisolon-Gabe wurden sICAM-1-Werte gemessen, welche denen vor Beginn der akuten Abstoßungsreaktion entsprachen [97, 112].

Beim akuten Myokardinfarkt wurden erniedrigte sICAM-1-Werte in den ersten 12-24 Stunden gemessen, im Rahmen von pulmonalen Infekten dagegen erhöhte sICAM-1-Werte, welche mit den IgG- und Komplement C4- Spiegeln korrelieren [35, 81].

sICAM-1 und Lupus erythematodes

In mehreren Arbeiten wurde bereits die verstärkte Expression von sICAM-1 bei Lupus-Nephritis beschrieben [17, 55, 87, 111, 112]. Auch in nicht entzündlich verändertem Gewebe des proximalen Tubulus und großer renaler Gefäße lässt sich ICAM-1 an der Zellmembran nachweisen. Der erhöhte Serumspiegel von sICAM-1 korreliert mit dem TNF-alpha-Spiegel und der Hämaturie, jedoch nicht mit einer Proteinurie oder der glomerulären Filtrationsrate [112], bzw. mit der Krankheitsaktivität [45, 71, 84, 100, 106].

sICAM-1 und primäres Sjögren-Syndrom

Bisher konnten keine positiven Korrelationen der sICAM-1-Spiegel mit dem klinischen Verlauf des primären Sjögren-Syndrom nachgewiesen werden [4].

Nur in einigen Fällen konnte eine verstärkte ICAM-1- Expression auf Epithelzellen in Biopsien von Speicheldrüsen beobachtet werden. Dagegen zeigte sich eine erhöhte Expression auf Endothelzellen von erkrankten Patienten [3, 4].