

5. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die Veränderungen von verschiedenen Adhäsionsmolekülen und sCD14 im klinischen Verlauf der Autoimmunerkrankungen Lupus erythematoses und Sjögren-Syndrom zu untersuchen.

Ebenso sollte untersucht werden, ob eine Organschädigung beim Lupus erythematoses mit Hilfe der ausgewählten Adhäsionsmoleküle festgestellt werden kann und eine Unterscheidung bezüglich subakutem kutanen LE von der systemischen Verlaufsform anhand dieser Parameter erfolgen kann.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die löslichen Adhäsionsmoleküle ICAM-1, VCAM-1, E-Selectin sowie der lösliche LPS-Rezeptor CD14 im Serum von Patienten mit Lupus erythematoses mit geringer systemischer Beteiligung, systemischem Lupus erythematoses und primärem Sjögren-Syndrom untersucht. Dem löslichen Endotoxinrezeptor (sCD14) werden endotoxinneutralisierende Eigenschaften zugeschrieben. Ebenso kann er nach Kontakt mit LPS CD14 negative Zellen aktivieren [12, 40, 89, 103].

Bereits verschiedene Autoren haben die Rolle dieser zirkulierenden Adhäsionsmoleküle diskutiert, welche zum größten Teil durch proteolytische Spaltung aus den ursprünglich membranständigen Molekülen hervorgehen [19, 38, 63, 71, 85, 90].

Wahrscheinlich sind die zirkulierenden Formen dieser Moleküle ebenfalls ein Ausdruck für die Aktivierung von Immunzellen. Ihre genaue Funktion im Rahmen von Entzündungsreaktionen wurde bisher jedoch nicht eindeutig charakterisiert. Es gibt Hinweise dafür, dass sie entzündliche Reaktionen limitieren, indem sie mit ihren membranständigen Formen um gleiche Liganden konkurrieren [63, 67]. Andere Autoren vermuten, dass die Abspaltung des Moleküls eine Voraussetzung für die Extravasation der Leukozyten ist [63].

So konnte lösliches E-Selectin bei starker Zellschädigung, z.B. im Rahmen von Multiorganversagen nachgewiesen werden. Dabei korrelieren die Konzentrationen mit dem Ausmaß der Endothelschädigung [19]. Außerdem ermöglicht sE-Selectin vermutlich die Adhäsion von neutrophilen Granulozyten an die Endothelzellen [78]. Löslichem ICAM-1 wird eine regulatorische Funktion bei Zell-Zell-Interaktionen zugesprochen. Sehr wahrscheinlich ist die starke Erhöhung von sICAM-1 auch ein Ausdruck für die Zerstörung von Gewebe [63, 81, 84, 90]. Nach der Aktivierung von Lymphozyten und Monozyten konnte, nach verstärkter Expression von ICAM-1 auf diesen Zellen, in ihrer Umgebung auch eine erhöhte Konzentration von „freiem“ sICAM-1 nachgewiesen werden [97, 84].

5.1. sCD14

sCD14 wurde bisher als ein eher unspezifischer Marker für die Aktivierung der zellulären Immunantwort gewertet. Bei verschiedenen schweren Krankheitszuständen wie Sepsis, Polytrauma oder Verbrennungen konnten erhöhte sCD14- Spiegel nachgewiesen werden.

Hiki et al. [41] untersuchten die Seren von Patienten mit schwerer Sepsis auf lösliches CD14 und fanden eine ca. 5fache Erhöhung gegenüber gesunden Probanden.

Während die Expression von membrangebundenem CD14 im Verlauf der Sepsis abnimmt, scheint lösliches CD14 als eine Art kompensatorischer Mechanismus zur Eliminierung von LPS zu fungieren.

In Gruppe LE mit systemischer Beteiligung zeigten sich erhöhte Werte bei 5 von 7 Patienten, in der Gruppe LE mit geringer systemischer Beteiligung hatten drei von sechs Patienten erhöhte sCD14-Spiegel. Die Mittelwerte der beiden Gruppen im Vergleich lagen über dem Referenzbereich, die der Gruppe mit systemischer Beteiligung erwartungsgemäß höher. Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant.

Wir fanden in Übereinstimmung zur Literatur ebenfalls persistierend erhöhte sCD14-Spiegel bei den Patienten mit SLE. Im Gegensatz zu der Annahme, daß diese Werte Ausdruck einer Infektion sein könnten, sind die CRP-Werte und Leukozyten bei diesem Patienten im Referenzbereich. Landmann et al. [57] beschreiben die Aktivierung von Monozyten durch sCD14 auch in Abwesenheit von LPS.

In den Verlaufsuntersuchungen hatten die Patienten mit systemischem LE und primärem Sjögren-Syndrom während des gesamten Untersuchungszeitraumes erhöhte sCD14-Konzentrationen, diese gingen bei klinischer Besserung und Therapie mit Glukokortikoiden auf Werte innerhalb unseres Referenzbereiches zurück. Die Therapie mit Glukokortikoiden als Stoßtherapie führt über die Verringerung der proinflammatorischen Zytokine und Reduktion der zirkulierenden Immunzellen zu einer Reduktion der sCD14-Spiegel und Expression von membrangebundenem CD14 [88].

Der zur Darstellung des Krankheitsverlaufes ausgewählte Patient mit Lupus erythematoses ohne systemische Affektion hatte im Rahmen der leichteren Schübe keine erhöhte sCD14-Werte. Erst bei Auftreten erheblicher Gelenk-Beschwerden und erstmaligem Auftreten einer Proteinurie traten erhöhte sCD14-Konzentrationen auf.

Scherberich et al. [88] bestimmten bei Patienten mit SLE sCD14, sIL-2-Rezeptor, ANA, Anti-DNS-Antikörper. Dabei unterschieden sie Patienten mit inaktivem SLE und aktiver Krankheitsphase. Sie fanden eine Erhöhung der sCD14-Konzentrationen sowohl bei Patienten

in inaktivem Stadium, als auch eine starke Erhöhung bei Patienten in akutem Schub der Erkrankung. Außerdem ließ sich eine enge Korrelation von sCD14 zu C3, sIL-2-Rezeptor darstellen. In der Untersuchung von Patienten mit akuter Vasculitis und mit terminalem Nierenversagen unter intermittierender Hämodialyse konnten ebenfalls erhöhte sCD14-Werte gemessen werden [88].

Nockher et al. [74] haben ein Kollektiv von 35 Patienten im inaktiven Stadium und 17 Patienten im akuten Schub eines SLE auf sCD14, C3, Anti-DNS-Antikörper und sIL-2-Rezeptor im Serum untersucht. sCD14 war sowohl in aktiven, als auch in inaktiven Phasen des SLE erhöht, während „klassische“ klinische Marker wie z.B. C3 keine Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten ohne akuten Schub gezeigt haben.

Wir fanden bei allen Patienten mit der Diagnose Lupus erythematoses unabhängig davon ob mit ausgeprägter oder geringer systemischer Organbeteiligung eine positive Korrelation zu den ANA. In beiden Gruppen zeigte sich außerdem, wie in der Literatur beschrieben, eine positive Korrelation mit den Anti-DNS-Antikörpern.

Auch die Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom zeigten leicht erhöhte sCD14-Spiegel. Im Mittel lagen die Konzentrationen jedoch nur im oberen Referenzbereich. Im Verlauf zeigt sich eine der klinischen Situation angepasste Veränderung der sCD14-Konzentration. Trotzdem ergaben die Regressionsanalysen keine statistisch signifikanten Änderungen im gesamten Verlauf. In unserer Untersuchung fanden wir keine Korrelation zwischen sCD14 und CRP.

Weitere Untersuchungen zur Abklärung des Verhaltens von sCD14 sind notwendig, um eine mögliche bakterielle Triggerung der Erkrankung abzuklären.

In der Literatur konnten bisher wenige Ergebnisse zum Verhalten von sCD14 beim Sjögren-Syndrom gefunden werden. Egerer et al. [29] haben Patienten mit SLE, primärem Sjögren-Syndrom und Patienten mit Infektionen sowie Sepsis untersucht. In allen Patientengruppen konnten signifikant erhöhte Konzentrationen von sCD14 im Vergleich zum gesunden Kollektiv nachgewiesen werden.

5.2. sE-Selectin

E-Selectin oder ELAM-1 wurde bereits in einigen Arbeiten als Marker für die Endothelaktivierung im Rahmen von septischen Krankheitsbildern und chronisch entzündlichen Erkrankungen untersucht [16, 19, 29, 54, 59, 82].

E-Selectin ist eng assoziiert mit der Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in entzündliches Gewebe und könnte ein Ausdruck für eine zusätzliche Infektion sein.

Auch bei gesunden Probanden lässt sich zirkulierendes E-Selectin nachweisen, insbesondere in Organen, die ständig Kontakt mit Infektionserregern haben, wie z.B. Haut, Lunge oder Darm [16, 59].

In unserer Untersuchung fanden sich erhöhte sE-Selectin-Spiegel beim Lupus erythematodes, sowohl bei Patienten mit ausgeprägter und geringer systemischer Beteiligung. Dabei lagen die Mittelwerte der Patienten mit systemischer Beteiligung etwas über denen mit der eher milden Verlaufsform. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war jedoch statistisch nicht relevant.

Carson et al. [16] haben Patienten mit Vaskulitiden, Sklerodermie und SLE auf erhöhte sE-Selectin-Konzentrationen im Serum untersucht. Sie fanden bei allen Patienten erhöhte sE-Selectin-Konzentrationen im Vergleich zu gesunden Probanden. Einen Einfluss durch die Therapie mit Glukokortikoiden oder nicht-steroidalen Antirheumatika auf die sE-Selectin-Konzentration konnte nicht festgestellt werden. Diesen konnten wir in unserer Arbeit ebenfalls nicht nachweisen. In aktiven Krankheitsphasen konnten Carson et al. [16] ebenfalls ein Anstieg der Spiegel beobachten, der jedoch nicht signifikant war. Der Vergleich zwischen den aktiven und inaktiven Krankheitsphasen brachte auch in dieser Untersuchung keinen signifikanten Unterschied.

Es gibt aber sehr widersprüchliche Ergebnisse bezüglich des Verhaltens von sE-Selectin in den bisher durchgeführten Untersuchungen. So fanden Mrowka et al. [71] keine signifikant erhöhten sE-Selectin-Werte bei Patienten mit SLE oder chronischem Nierenversagen.

Eine mögliche Ursache für die gegensätzlichen Ergebnisse könnte in der frühen Expression dieses Adhäsionsmoleküls begründet sein. Bereits nach 1-2 Stunden konnten erhöhte E-Selectin-Expressionen auf Endothelzellen nachgewiesen werden. Nach Ende der Stimulation durch inflammatorisch wirksamen Cytokinen wie TNF-alpha oder IL-2 kehrt die Expression nach 24 Stunden wieder auf Ausgangswerte zurück [11, 16, 19]. In vitro Untersuchungen haben den Einfluss von Glukokortikoiden auf TNF-alpha und IL-2 gezeigt. Trotzdem konnte in diesen Arbeiten keine parallele Reduktion der sE-Selectin-Freisetzung festgestellt werden. Daher scheint es noch weitere andere Faktoren für die sE-Selectin-Ausschüttung im Rahmen chronischer Entzündungen zu geben. Dies würde auch das Nicht-Ansprechen auf eine entsprechende Therapie bei einigen Patienten erklären.

In der Verlaufbetrachtung konnte bei verstärkter Krankheitsaktivität bei allen Patienten eine Konzentrationserhöhung gemessen werden. Wir beobachteten allenfalls eine leichte Reaktion auf therapeutische Interventionen. Nach Prednisolon-Stoßtherapie oder Gabe von Cyclophosphamid sanken die Spiegel bei allen drei Patienten leicht ab. Die

Regressionsanalysen ergaben jedoch keinen signifikanten Einfluss der Krankheitsaktivität auf den Spiegel der Adhäsionsmoleküle über den gesamten Verlauf.

In unserer Arbeit zeigten die sE-Selectin-Konzentrationen eine positive Korrelation zu sICAM-1 und sVCAM-1 für die Patienten mit LE. Ebenso korrelierten die sE-Selectin-Spiegel mit CRP und sCD14 in dieser Gruppe. Dies könnte ein Ausdruck für den Anstieg dieses Adhäsionsmoleküls im Rahmen einer Infektion sein, wie dies schon von Lai et al. [59] vermutet wurde. Die Autoren fanden ebenfalls, dass sich die E-Selectin-Expression durch Anti-DNS-Antikörper nicht stimulieren lässt, wie dies z.B. bei ICAM-1 und VCAM-1 der Fall ist. In unseren Daten fand sich daher auch erwartungsgemäß keine Korrelation zwischen sE-Selectin und Anti-DNS-Antikörpern.

Auch die Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom hatten größtenteils sE-Selectin-Spiegel über dem Referenzbereich. Die Unterschiede zwischen den Gruppen Sjögren-Syndrom und LE-Patienten mit geringer und ausgeprägter systemischer Beteiligung waren nicht signifikant. Aziz et al. [4] haben unter anderem die Expression von E-Selectin in Proben von Speicheldrüsen bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom untersucht. Dabei konnte nur eine schwache Expression gemessen werden.

In einer früheren Untersuchung in unserer Klinik fanden Egerer et al. [28] ebenfalls erhöhte sE-Selectin-Konzentrationen bei Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom.

In bisherigen Untersuchungen wurde die relativ kurze Expressionszeit von E-Selectin mit der ebenso begrenzten Dauer der Zirkulation im Serum als eine Ursache für die größtenteils eher niedrigen sE-Selectin-Spiegel diskutiert. Die Probenentnahme müsste daher theoretisch zeitnah zum Auftreten einer klinischen Verschlechterung erfolgen.

5.3. sVCAM-1

Die Rolle von VCAM-1 bei der Einwanderung von Leukozyten in entzündliches Gewebe wurde bereits in der Einleitung beschrieben. Verschiedene Autoren haben die Erhöhung der sVCAM-1-Konzentration im Rahmen einer entzündlichen Reaktion nachgewiesen [33, 42, 44, 45].

Wir fanden in der Gruppe Lupus erythematodes mit ausgeprägter und geringer systemischer Beteiligung jeweils nur in einem Fall erhöhte Werte für sVCAM-1. Eine generalisiert erhöhte sVCAM-1-Konzentration im Serum von Patienten mit LE ist damit nicht nachweisbar.

In den meisten Arbeiten wurden die VCAM-1-Spiegel bei Patienten mit SLE in aktivem Krankheitsstadium untersucht. Zum größten Teil wurden dabei Patienten mit nachgewiesener Nierenschädigung betrachtet.

Untersuchungen von Fries et al. [33] konnten eine Endothelaktivierung mit sVCAM-1-Ausschüttung besonders in den Zellen von Lunge, Herz und großen Gefäßen nachweisen.

Bei unseren Patienten in der Gruppe LE mit systemischer Beteiligung sind Organbeteiligungen an Niere und Lunge nachgewiesen worden. Trotzdem fanden sich über den gesamten Untersuchungszeitraum betrachtet nicht ständig erhöhte VCAM-1-Konzentrationen. Alle Patienten wurden kontinuierlich mit immunsuppressiver Therapie (Prednisolon mind. 7,5mg/d, Imurek, Azathioprin, Cyclophosphamid) behandelt, was zu einer Reduktion der Spiegel während dieser Untersuchung beigetragen hat.

Janssen et al. [47] haben den Zusammenhang zwischen sVCAM-1 und der Krankheitsaktivität bei Patienten mit SLE und Vasculitis untersucht. Dabei fanden sie erhöhte Werte in Phasen erhöhter Krankheitsaktivität und eine Normalisierung der Spiegel bei klinischer Remission bei Patienten mit SLE. Ein derartiger Verlauf ließ sich bei den Patienten mit Vasculitis nicht nachweisen. Eine geringe Patientenzahl in dieser Untersuchung hatte eine durch Biopsie gesicherte Lupus-Nephritis WHO III. Bei diesen fand sich eine signifikant erhöhte VCAM-1-Konzentration. In unserer Untersuchung haben wir bei den Patienten mit Nierenschädigung auch klinische Remissionen in die Auswertung einbezogen. Vermutlich zeigen daher die Mittelwerte der sVCAM-1-Konzentrationen keine generelle Erhöhung gegenüber den gesunden Probanden.

Mrowka et al. [71] analysierten verschiedene zirkulierende Adhäsionsmoleküle, incl. sVCAM-1 bei Patienten mit Wegenerscher Granulomatose, SLE und chronischem Nierenversagen und fanden signifikant erhöhte sVCAM-1-Spiegel bei Patienten mit Lupus-Nephritis, nicht jedoch bei den Patienten mit chronischem Nierenversagen. Dies ist ein Hinweis dafür, dass die erhöhten sVCAM-1-Spiegel nicht nur auf verminderte Ausscheidung des Moleküls im Rahmen der Nierenfunktionsstörung zu werten ist, sondern auf eine erhöhte Expression des Moleküls bei einer Nierenschädigung.

Kaplansky et al. [50] beschreiben ebenfalls erhöhte VCAM-1-Konzentrationen bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes und thromboembolischen Episoden beim lupus-assoziierten Antiphospholipid-Syndrom, sowie beim primären Antiphospholipid-Syndrom, speziell bei Beteiligung der Nieren. Die Patienten mit SLE erhielten für die Dauer der Untersuchung in dieser Studie keine immunsuppressive Therapie. Die Patienten wurden nur

wenige Tage nach einer thromboembolischen Komplikation untersucht. Über den weiteren Verlauf der sVCAM-1-Konzentrationen wurde keine Aussage gemacht.

VCAM-1 wird innerhalb weniger Stunden nach Beginn der entzündlichen Reaktion exprimiert und bleibt bis zu 72 Stunden in erhöhter Konzentration nachweisbar [76]. Dabei scheint der VCAM-1-Spiegel ein Maß für den Umfang der Organschädigung zu sein. Nach der Remission sinken die sVCAM-1-Konzentrationen wieder ab [19, 45]. Da VCAM-1 auf der Oberfläche von Endothelzellen exprimiert wird, wird bei Schädigung gut vaskularisierter Organe auch vermehrt sVCAM-1 freigesetzt. Daher lässt sich dieser Parameter für die Prognose und das Ausmaß der Nierenschädigung bei SLE-Patienten einsetzen. Dabei muss aber noch weiter geklärt werden, ob die erhöhten sVCAM-1-Spiegel ein Ausdruck der Endothelaktivierung in den Nieren oder Zeichen der systemischen Inflammation sind.

Osborne et al. [76] haben die Spiegel von VCAM-1 sowohl bei Infektionen, als auch bei aseptischer Inflammation untersucht und VCAM-1 eine Rolle bei chronischen und akuten Entzündungsreaktionen zugeschrieben. Die Stimulation von Endothelzellen mit Endotoxin zeigte eine vermehrte Expression von sVCAM-1 in den Untersuchungen von Fries et al. [33].

Wir konnten beobachten, dass sVCAM-1 eine positive Korrelation zu CRP in der Patientengruppe 3 zeigte und in allen von uns untersuchten Gruppen lässt sich eine positive Korrelation zu sCD14 nachweisen. Die durch die Arbeiten von Ikeda et al. [45] und Spronk et al. [94] bereits beschriebenen Korrelationen von VCAM-1 mit Anti-DNS-Antikörpern konnten wir ebenfalls bestätigen.

Im Vergleich aller Gruppen ließen sich für sVCAM-1 höhere Konzentration bei den Patienten mit systemischem Lupus erythematoses nachweisen. Diese befanden sich aber innerhalb des Referenzbereiches. Im hier ausgewählten Krankheitsverlauf eines Patienten mit nachgewiesener systemischer Beteiligung, speziell mit Nierenschädigung lagen die sVCAM-1-Werte während aktiver Krankheitsphasen immer über dem Referenzbereich. Wie in der Arbeit von Horak et al. [44] erwies sich sVCAM-1 als ein guter Marker für eine Nierenbeteiligung. Im Vergleich zu den herkömmlichen klinischen Parametern konnten wir ab einer Proteinurie von >1g/d eine starke Erhöhung von sVCAM-1 feststellen, ähnlich wie dies in der Arbeit von Ho et al. [42] beschrieben wurde. Mit der Regressionsanalyse lässt sich die Beeinflussung der sVCAM-1-Konzentration durch die immunsuppressive Therapie bei unserem Patienten mit SLE nicht nachweisen. Die Patienten mit Lupus erythematoses mit geringer systemischer Beteiligung und Sjögren-Syndrom dagegen zeigen eine signifikante Änderung der sVCAM-1-Konzentration als Auswirkung der Therapie.

Während des Untersuchungszeitraumes lagen die sVCAM-1-Spiegel des für die Darstellung des Krankheitsverlaufes ausgewählten Patienten mit Lupus erythematoses mit geringer systemischer Beteiligung deutlich unter denen der anderen Gruppen. Wenn eine erhöhte sVCAM-1-Konzentration ein Maß für die Endothelschädigung ist, müsste man einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen LE mit geringer und ausgeprägter systemischer Beteiligung nachweisen können. In unserer Untersuchung konnten wir diesen Unterschied jedoch nicht zeigen. Eine Ursache dafür könnte die verstärkte Expression von VCAM-1 in den Hautgefäßen bei akutem Krankheitsschub, sowohl beim SLE als auch bei der Verlaufsform mit geringer systemischer Entzündung sein. Clancy et al. [17] fanden eine erhöhte VCAM-1-Expression in den Hautbiopsien von Patienten mit SLE im akuten Schub der Erkrankung.

In der Gruppe Sjögren-Syndrom konnten wir nur bei einem Patienten eine leicht erhöhte sVCAM-1-Konzentration feststellen. Diese Beobachtung stimmt mit der Arbeit von Andrys et al. [3] überein. VCAM-1 wird nur in geringem Maße auf den Endothelzellen in Speicheldrüsen-Biopsien von Patienten mit Sjögren-Syndrom exprimiert. Vermutlich unterliegen die entzündlichen Reaktionen in den betroffenen exokrinen Drüsen anderen spezifischen Regulationsmechanismen.

5.4. sICAM-1

In der Literatur gibt es widersprüchliche Aussagen zum Verhalten von sICAM-1 bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses. Einige Autoren haben eine Erhöhung der sICAM-1-Spiegel während verschiedener entzündlicher Prozesse beschrieben [19, 24, 38, 44, 80, 85, 97].

In unserer Untersuchung fanden wir in keiner der Patientengruppen eine Erhöhung der sICAM-1-Werte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. In der Gruppe Lupus erythematoses mit geringer systemischer Beteiligung fand sich lediglich bei zwei Patienten eine Erhöhung der sICAM-1-Konzentration über den Referenzbereich hinaus. In der Gruppe LE mit systemischer Beteiligung und der Gruppe Sjögren-Syndrom konnte bei keinem Patienten eine Erhöhung der sICAM-1-Spiegel festgestellt werden.

Spronk et al. [94] haben bei 84 Patienten mit SLE in aktiven Krankheitsstadien die Adhäsionsmoleküle sICAM-1, sVCAM-1 und sE-Selectin untersucht und für sICAM-1 im Vergleich zur Kontrollgruppe unveränderte Werte gefunden.

In der Untersuchung von Kaplanski et al. [50] zur Rolle von Adhäsionsmolekülen bei der Pathogenese von primären Thrombosen im Vergleich zum SLE-assoziierten Anti-Phospholipid-Syndrom ergaben sich keine signifikanten Konzentrationserhöhungen von sICAM-1 bei Patienten mit SLE im Vergleich zu gesunden Probanden.

Lhotta et al. [60] konnten dagegen bei 5 von 6 Patienten im Rahmen einer Studie über die Expression von ICAM-1 in verschiedenen Formen der Glomerulonephritis zeigen, dass sich erhöhte Spiegel bei Patienten mit Lupus-Nephritis finden lassen. Sie begründeten dieses mit der erhöhten Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen durch die Mesangiumzellen und infiltrierenden Zellen. Die Zerstörung der Endothelzellen führte jedoch zu einer Verringerung der ICAM-1-Expression und damit auch zu einer Abnahme von zirkulierendem ICAM-1.

Auch Sari et al. [87] fanden erhöhte sICAM-1-Spiegel bei den untersuchten Patienten mit SLE. In diese Untersuchung waren jedoch lediglich Patienten im aktiven Schub eines SLE eingeschlossen. Alle Patienten hatten hohe ANA-Titer und nachgewiesene schwere ZNS- oder Nierenschädigungen zum Zeitpunkt der Probenentnahme.

Wir untersuchten in unserer Arbeit Patienten mit SLE über einen Zeitraum von 3 ½ Jahren, der sowohl aktive, als auch inaktive Krankheitsphasen umfasst. Vermutlich fanden wir deshalb keine Erhöhung der Mittelwerte für sICAM-1. Die von uns untersuchten Patienten erhielten über den gesamten Zeitraum hinweg eine Prednisolon-Basistherapie, welche ebenfalls zu einer Reduktion der ICAM-1-Expression geführt hat. Der Einfluss von immunsuppressiver Therapie auf die Adhäsionsmoleküle ist bereits beschrieben worden [55, 113]. In unseren Verlaufsbetrachtungen dagegen fanden sich bei klinischer Verschlechterung leichte Anstiege der sICAM-1-Konzentration. Nach Erhöhung der Prednisolon-Dosis oder Ergänzung der Therapie mit Cyclophosphamid lässt sich ein deutlich Abfall der ICAM-1-Werte feststellen. Unsere Regressionsanalysen bestätigen diesen Zusammenhang für die Gruppe SLE.

Kling et al. [55] verglichen in ihrer Arbeit die sICAM-1 und sIL-2 -Spiegel mit der Krankheitsaktivität bei SLE. Sie konnten eine signifikante Erhöhung von sICAM-1 bei akuter Exazerbation der Erkrankung im Vergleich zu Patienten mit geringerer Krankheitsaktivität feststellen. Die Werte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen neu diagnostiziertem SLE oder bereits bekannter Erkrankung. Im Vergleich zu den ARA-Kriterien konnten lediglich bei nachgewiesener Nierenbeteiligung, Anämie und Thrombopenie positive Korrelation zu sICAM-1 erhoben werden. Bezüglich der Anti-DNS-Antikörperkonzentrationen oder C3/C4-Komplement-Faktoren ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Die mit Cyclophosphamid therapierten Patienten zeigten in dieser Arbeit

nahezu normale sICAM-1-Konzentrationen. Unter Therapie mit Kortikoiden (durchschnittlich 1g/Tag über 3 Tage) konnten Yokoyama et al. [112] zeigen, dass sich die Serumspiegel von sICAM-1 verringern, während die TNF-alpha-Spiegel erhöht blieben. Auch unsere Untersuchungen haben den Einfluss der immunsuppressiven Therapie mit Kortikoiden und Cyclophosphamid auf die Konzentrationen von sICAM-1 gezeigt.

In Bezug auf die bisher in der klinischen Verlaufsbeobachtung erhobenen Parameter fand sich in unserer Untersuchung eine starke positive Korrelation von sICAM-1 und C3 bei Patienten mit Lupus erythematodes mit geringer systemischer Beteiligung. Diesen Zusammenhang konnten wir bei Patienten mit systemischer Beteiligung nicht nachweisen. In der Gruppe LE mit systemischer Beteiligung konnten wir einen positiven Zusammenhang zwischen ANA, Anti-DNS-Antikörpern und sICAM-1 darstellen. Diese Ergebnisse korrelieren mit der Untersuchung von Lai et al. [59], welche eine Induktion der ICAM-1-Expression auf Endothelzellen durch Anti-DNS-AK bei SLE-Patienten nachgewiesen haben.

Zum Verhalten von sICAM-1 bei Sjögren-Syndrom finden sich nur wenige Angaben in der Literatur. Wir fanden leicht erhöhte Konzentrationen von sICAM-1 im Rahmen klinischer Verschlechterung in der Gruppe Sjögren-Syndrom. Eine generelle Erhöhung der sICAM-1-Spiegel bei Patienten mit Sjögren-Syndrom konnten wir nicht nachweisen. Egerer et al. [29] haben bei Patienten mit Sjögren-Syndrom normale Konzentrationen von sICAM-1 nachgewiesen.

Aziz et al. [4] haben Untersuchungen an Speicheldrüsen-Biopsien von Sjögren-Syndrom-Patienten vorgenommen und eine erhöhte Expression von ICAM-1 im Vergleich zu gesunden Probanden gefunden. Diese korrelierte überraschenderweise jedoch nicht mit der Krankheitsaktivität oder mit anderen serologischen Parametern. Auch wir haben keine Korrelationen zwischen sICAM-1 und den routinemässig erhobenen Parametern gefunden.

Andrys et al. [3] haben erhöhte sICAM-1-Spiegel im Serum von Patienten sowohl mit primärem, als auch sekundärem Sjögren-Syndrom nachgewiesen. Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war statistisch nicht signifikant. Ein Vergleich mit anderen klinischen Parametern wird in dieser Arbeit nicht beschrieben, so dass sich kein Vergleich zur Krankheitsaktivität bei diesen Patienten ziehen lässt.

Unsere Patienten mit der Diagnose primäres Sjögren-Syndrom hatten erhöhte ANA-Titer über den gesamten Untersuchungsverlauf, während sich nur bei der Hälfte der Patienten erhöhte CRP-Spiegel als Ausdruck einer erhöhten Krankheitsaktivität nachweisen ließen. Unsere Patienten wurden bei Exacerbation mit einer Prednisolon-Stosstherapie behandelt, von den 11 Patienten erhielten 9 eine dauerhafte Therapie mit Prednisolon <7,5mg/d, häufig kombiniert

mit nicht-steroidalen Antirheumatika oder Immunsuppressiva wie Imurek oder Cyclophosphamid. Die Auswirkungen der immunsuppressiven Therapie auf sICAM-1 sind bereits oben beschrieben worden. In der von uns durchgeführten Untersuchung lagen die sICAM-1-Werte in der Gruppe Sjögren-Syndrom über denen der anderen beiden Gruppen. Der Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Gruppen erbrachte jedoch keinen signifikanten Unterschied. In einer in unserer Klinik durchgeführten Arbeit zu Adhäsionsmolekülen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis konnten ebenfalls keine erhöhten Spiegel von sICAM-1 gefunden werden [28].

5.5. Übersicht über die routinemässig bestimmten Parameter ANA, Anti-DNS-AK, C3/C4

Derzeit werden verschiedene Parameter zur Aktivitätsbestimmung und Klassifikation von Autoimmunerkrankungen genutzt.

Einige Arbeitsgruppen haben die Korrelationen von Adhäsionsmolekülen zur Krankheitsaktivität bzw. anderen klinischen Parametern untersucht. Auch in unserer Arbeit haben wir den Vergleich zu den in unserer Klinik routinemässig bestimmten Parameter gezogen.

Wir konnten eine Verringerung der C3 und C4-Konzentrationen bei unseren Patienten mit Lupus erythematoses feststellen. Diese Ergebnisse stimmten mit denen in der Literatur überein [9, 52, 109].

Bei vier von sechs Patienten mit LE mit geringer systemischer Beteiligung fanden wir erhöhte ANA-Titer. In der Gruppe systemischer LE hatten sechs von sieben Patienten ANA-Titer über dem Referenzbereich. Wie schon in der Einleitung beschrieben, werden die Verläufe der ANA-Titer derzeit als Aktivitätsmarker bei SLE und auch Sjögren-Syndrom genutzt [99].

Die ANA-Werte bei den Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom lagen alle über dem Referenzbereich. Der Unterschied zwischen den Gruppen SLE und pSS war jedoch statistisch nicht sicher signifikant. Signifikant war dagegen der Unterschied zwischen der Gruppe LE mit geringer systemischer Beteiligung und primärem Sjögren-Syndrom.

Erwartungsgemäß waren die Anti-DNS-Antikörper bei allen Patienten mit Lupus erythematoses erhöht [58, 68]. Anhand dieses Parameters ist jedoch auch in unserer Untersuchung eine Unterscheidung zwischen den beiden Gruppen nicht möglich.