

Diplomarbeit

Der systemische Lupus erythematoses unter besonderer Berücksichtigung der neuropsychiatrischen Manifestationsform und seiner therapeutischen Möglichkeiten

**Literaturübersicht und Evaluierung des Behandlungserfolges von
Mycophenolat mofetil als Langzeittherapie bei systemischem Lupus
erythematoses mit zerebraler Beteiligung in drei Fällen.**

eingereicht von

Elisa Erker

Mat.Nr.:0433610

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

ausgeführt an der
Klinik für Nephrologie und Hämodialyse
Medizinischen Universität Graz

unter der Anleitung von
Ao.Univ.-Prof.Dr.med.univ. Sabine Horn

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Inhalt

Abstract	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Systemischer Lupus erythematodes	3
1.2 Epidemiologie und der Einfluss der Ethnie	4
1.3 Einfluss des Alters und des Gynäkotropismus auf die Erstmanifestation	5
1.3.1 Der Einfluss des Alters	5
1.3.2 Der Einfluss des Geschlechts	6
1.4 Ätiologie	6
1.5 Immunpathologie	7
1.5.1 Die Pathogenese der Apoptose	7
1.5.2 Abnorme Lymphozyten	9
1.6 Die Rolle der Hormone im Kontext des SLE	14
1.6.1 Östrogen	14
1.6.2 Prolaktin	16
1.7 Klinik	17
2 KLINISCHE MANIFESTATIONSFORMEN DES NPSLE UND DEREN THERAPEUTISCHE ANSÄTZE	20
2.1 Spezifische klinische Manifestationen von NPSLE	20
2.1.1 Kopfschmerz	21
2.1.2 Zerebrovaskuläre Erkrankung CVD	22
2.1.3 Kognitive Dysfunktion	23
2.1.4 Epileptischer Anfall/Krampfanfall	24
2.1.5 ACS (acut confusional state)/Delirium	25
2.1.6 Psychosen (Depressionen und Angststörungen)	26
2.1.7 Myelopathie	28
2.1.8 Bewegungsstörungen/Chorea	29
2.1.9 Hirnnervenerkrankungen/bilaterale optische Neuritis	30

2.1.10	Periphere Neuropathie	30
3	DERZEITIGE THERAPEUTISCHE STRATEGIEN BEI NPSLE	32
3.1	Die derzeitige Standardtherapie bei NPSLE	32
3.2	Immunsuppression durch Inhibitoren der Interleukin-2-Synthese	33
3.2.1	Systemische Steroide/Glucocorticoide (Prednisolon®)	34
3.2.2	Cyclosporin A (Sandimmun Neoral®)	36
3.2.3	Tacrolimus (Prograf®)	38
3.3	Immunsuppression durch Hemmstoffe der Interleukin-2-induzierten Zellproliferation	38
3.3.1	Azathioprin (Imurek®)	39
3.3.2	Methotrexat (Lantarel®)	40
3.3.3	Cyclophosphamid (Endoxan®)	41
3.3.4	Mycophenolat mofetil/Mycophenolsäure (Cell Cept®, Myfortic®)	43
3.4	Behandlungsmöglichkeiten bei Therapieresistenz	47
3.4.2	Immunsuppression durch Antikörper und andere Proteine	47
4	METHODE	49
5	ERGEBNISSE	50
5.1	PATIENTINNENBERICHTE:	51
5.1.1	Patientin 1 F.E.	51
5.1.2	Patientin 2 M.A-E.	56
5.1.3	Patientin 3 R.N.	62
6	DISKUSSION UND ZUSAMMENFASSUNG DER PATIENTINNENBERICHTE	69

Tabellen

Tabelle 1 SLE/NPSLE typische Autoantikörper mit Darstellung ihrer Häufigkeit (51,86)....	11
Tabelle 2 Darstellung klinischer SLE-Manifestationen mit ihrer Häufigkeit (5,45)	17
Tabelle 3 Darstellung der zentralen und peripheren NPSLE-Manifestationen anhand der ACR-Nomenklatur (1,59)	19
Tabelle 4 Darstellung der Patientinnendaten	50

Abbildungen

Abbildung 1 MR: Gehirnschädel; 1/2000	52
Abbildung 2 MR: Gehirnschädel; 4/2008	54
Abbildung 3 MR: Gehirnschädel; 7/2011	54
Abbildung 4 Verlauf der Komplementfakoren; Patientin 1	55
Abbildung 5 MR: Wirbelsäule; 1/1998	58
Abbildung 6 MR: Wirbelsäule; 2/1998	58
Abbildung 7 MR: Wirbelsäule; 7/2011	58
Abbildung 8 MR: Gehirnschädel; 3/1998	59
Abbildung 9 MR: Gehirnschädel; 3/1999	60
Abbildung 10 MR: Gehirnschädel; 7/2011	60
Abbildung 11 Verlauf der Komplementfaktoren; Patientin 2	61
Abbildung 12 MR: Gehirnschädel; 1/1996	63
Abbildung 13 MR: Gehirnschädel; 3/1996	64
Abbildung 14 MR: Gehirnschädel; 7/1997	67
Abbildung 15 Verlauf der Komplementfaktoren; Patientin 3	68

Abkürzungen

ACE	Angeotensin Converting Enzyme
ACS	Acute Confusional State
AICD	Activation-Induced Cell Death (Aktivierungs-induzierter Zelltod)
AK	Antikörper
ANA	Antinukleärer Antikörper
ANCA	Antineutrophiler Cytoplasmatischer Antikörper
APA	Antiphospholipid Antikörper
APC	Antigenpräsentierende Zellen
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ARA	American Rheumatism Association
BCR	B-cell receptor (B-Zell Rezeptor)
BlyS	B-Lymphozyten Stimulator
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BWS	Brustwirbelsäule
C 1-8	Cervikalsegment 1-8
C3	Komplementfaktor 3
C4	Komplementfaktor 4
CCT	Craniale Computertomographie
CD	Cluster of Differentiation
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Cyclosporin A
CSF	Cerebrospinal Fluid (Liquor cerebrospinalis)
CT	Computertomographie
CVD	Cerebrovascular Disease (zerebrovaskuläre Erkrankung)
CYC	Cyclophosphamid
DIC	Disseminierte Intravasale Koagulopathie
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
dsDNA	double stranded Desoxyribonucleic Acid (Doppelstrang DNA)
EAE	Experimentelle/Exogen-Allergische Enzephalomyelitis
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
Erk	Extracellular signal-related kinas
EULAR	European League of Arthritis and Rheumatism
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GCSF	Granulozyte Colony-Stimulating Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GN	Glomerulonephritis

GPS	Guillain-Barré Syndrom
HLA	Human Leukocyte Antigen
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen, D-Related
HWS	Halswirbelsäule
i.v.	intravenös
IFN	Interferon
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IMP-DH	Inosinmonophosphat Dehydrogenase
KM	Kontrastmittel
LDL	Low Density Lipoprotein
LMN	Lower Motor Neuron (unteres motorisches Neuron)
LWS	Lendenwirbelsäule
MBP	Myelin Basic Protein (myelin-basisches Protein)
MEDOCS	elektronisches Kommunikations- und Informationsnetzwerk für die steirischen Landeskrankenhäuser und das Universitätsklinikum Graz
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMF	Mycofenolat mofetil
MPA	Mycophenolsäure
MR(T)	Magnetresonanz (-Tomographie)
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
MTX	Methotrexat
MUG	Medizinische Universität Graz
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
NO	Nitric oxide (Stickstoffmonoxid)
NPSLE	Neuropsychiatrischer Systemischer Lupus Erythematoses
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
P53	Protein 53 (Tumorsuppressor)
PET	Positronenemissionstomographie
PubMed	Datenbank medizinischer Publikationen
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
Ro-Ak	Antikörper gegen 2 RNA-bindendes Ribonukleoprotein
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
Sm-AK	Smith-Antikörper
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SS-A	Soluble Substance A Nuclear Antigen
SS-B	Soluble Substance B Nuclear Antigen
TCR	T-Cell Receptor (T-Zellrezeptor)
TGF	Transforming Growth Factor (transformierender Wachstumsfaktor)

TH 1-12	Thorakalsegment 1-12
TH	T-Helferzelle
TIA	Transient Ischemic Attacks (transitorisch ischämischer Anfall)
TNF	Tumornekrosefaktor
Tregs	regulatorische T-Zellen
TVT	Tiefe Venenthrombose
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UMN	Upper Motor Neuron (oberes motorisches Neuron)
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WS	Wirbelsäule
ZNS	Zentralnervensystem

Abstract

Systemischer Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronische, multisystemische Autoimmunerkrankung, die vorwiegend Frauen im gebärfähigen Alter betrifft und sich in unterschiedlichen Symptomen, die Nieren, Gelenke, das Nervensystem und hämatopoetische Organe betreffen, manifestieren kann. Die Erkrankung wird charakterisiert durch die Präsenz von Autoantikörpern, welche zu Gewebszerstörungen in verschiedensten Organen führen können. Die genaue Ätiologie der SLE-Antikörper ist derzeit noch unbekannt. In dieser Diplomarbeit wird ein Überblick über den Stand der Forschung bezüglich der Epidemiologie, Ätiologie und der zugrundeliegenden immunologischen Pathogenese gegeben. Besonderes Augenmerk wird auf die SLE-Beteiligung des zentralen, peripheren und autonomen Nervensystems gelegt, die sich in einer Vielfalt an neurologischen und psychiatrischen Symptomen manifestieren kann. Das Fundament der SLE-Behandlung ist die Immunsuppression. Einen Überblick über die Therapie gibt eine Zusammenfassung der gängigen Immunsuppressiva. Hochdosierte Steroide mit oder ohne Kombination von Cyclophosphamid (CYC) gelten heute als Standardtherapeutika. Die Verwendung von Mycophenolat mofetil (MMF) als steroidsparendes Medikament mit geringerer Toxizität ist eine potenzielle Alternative in der Therapie des neuropsychiatrisch systemischen Lupus Erythematoses (NPSLE). In den in dieser Arbeit beschriebenen Fallberichten von drei Patientinnen zeigten sich unter der üblichen Behandlung mit Glucocorticoiden und der CYC-Stoßtherapie keine befriedigenden Behandlungserfolge. Auf der Suche nach weniger toxischen Alternativen, stieß man auf das Immunsuppressivum MMF. Bei allen drei Patientinnen konnten unter dieser Therapie die Symptome der NPSLE-Erkrankung in Remission gebracht werden. Weil Absetzversuche in einen Relaps mündeten, interessanterweise aber nie in einen neuerlichen NPSLE, entschloss man sich, auf Grund der guten Verträglichkeit des Präparats, zu einer Langzeittherapie, welche sich nun seit mehreren Jahren erfolgreich bewährt. Keine der untersuchten Patientinnen erhielt MMF als first-line-Therapie. Die vielversprechenden Ergebnisse unserer Fallberichte könnten das in Zukunft ändern.

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, multisystemic, autoimmune disease which predominantly affects women in the age of childbearing and manifests itself in different symptoms, affecting the kidneys, joints, nervous system and the hematopoietic organs. The disease is characterized by the presence of auto-antibodies, which can cause tissual destruction in various organs. The etiology of SLE auto-antibodies is still obscure. This thesis provides an overview on the current state of research, regarding the epidemiology, etiology and the underlying immunological pathogenesis. A particular focus is placed on the SLE-involvement of the central, peripheral and vegetative nervous system, which can appear in a variety of neurological and psychiatric signs and symptoms. The basis of the SLE-treatment is immunosuppression. An therapeutical overview will be given by a summary of the most commonly used immunosuppressive drugs. Highly dosed steroids with or without combination of Cyclophosphamide (CYC) are now considered as standard therapy for SLE. The use of Mycofenolate mofetil (MMF) as steroid-saving drug of low toxicity represents a potential alternative in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). The three case reports described in this paper show with Glucocorticoids and CYC impact-therapy no satisfying treatment response under the usual treatment. The search for less toxic alternatives led to the immunosuppressivum MMF. On this therapy, the NPSLE-symptoms of all three patients could be brought into remission. Because of the attempts of treatment withdrawal results in a relapse, but, notably, never in a reoccurring NPSLE, the decision was made, due to the good tolerability of the preparation, to establish a long-term therapy, which is now proven successful since several years. None of these patients received MMF as a first-line-therapy. On the basis of the promising results of this case reports this may be changed in the future.

1 Einleitung

Systemischer Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronisch-entzündliche, systemische Autoimmunerkrankung, die zur Gruppe der Kollagenosen zählt und vorwiegend bei jungen Frauen vorkommt. Kommt es im Rahmen der komplexen Systemerkrankung zu einer Mitbeteiligung des zentralen, peripheren oder autonomen Nervensystems, spricht man vom neuropsychiatrischen systemischen Lupus erythematoses (NPSLE), welchem in dieser Arbeit das Hauptaugenmerk geschenkt wird. Um jedoch ein Grundverständnis und einen Überblick über den SLE zu bekommen, wird anfangs im theoretischen Teil der Arbeit der derzeitige Wissensstand in Bezug auf diese Autoimmunerkrankung vermittelt, wobei neben der Epidemiologie, dem Einfluss der Ethnie und der Ätiologie insbesondere die komplexe Immunpathogenese und der Einfluss der weiblichen Geschlechtshormone beschrieben wird. Durch eine ausführliche Literaturrecherche folgt die Auseinandersetzung mit dem NPSLE, seinen vielfältigen Manifestationsformen und den derzeitigen Behandlungsstrategien. Dabei werden auch die gängigen immunsuppressiven Therapeutika näher vorgestellt. Besondere Aufmerksamkeit wird hierbei dem lymphozytenselektiven Immunsuppressivum Mycophenolat mofetil (MMF) geschenkt, welches derzeit nicht zur Behandlung des NPSLE zugelassen ist. Ziel ist es durch die Erkenntnisse dreier Fallberichte den Langzeiterfolg von Mycophenolat mofetil bei SLE-Patientinnen mit zerebraler Beteiligung durch eine retrospektive Analyse und Datenerhebung aufzuzeigen. Die Bedeutung dieser wissenschaftlichen Arbeit ergibt sich aus der Tatsache, dass der derzeitige internationale Wissensstand diesbezüglich noch wenig aussagekräftige Daten zur Verfügung stellt. Der weitere erwartete Vorteil der Behandlung mit Mycophenolat mofetil liegt zum einen im schnellen Wirkungseintritt und zum anderen in der geringeren Nebenwirkungsrate im Vergleich zu herkömmlich verwendeten Arzneimitteln. Die geringere Nebenwirkungsrate wird durch die Reduktion der Cortison-Dosen, sowie durch die geringere toxische Wirkung von Mycophenolat mofetil im Gegensatz zu dem standardmäßig verabreichten Cyclophosphamid erklärt. In den Fallberichten werden die Behandlungsergebnisse der drei SLE-Patientinnen mit zerebraler Beteiligung zusammengefasst, welche auf die Standard-

Therapie nicht angesprochen haben und eine Langzeittherapie mit dem Immunsuppressivum Mycophenolat mofetil verabreicht bekamen.

In Anbetracht dessen, dass Frauen weitaus häufiger an SLE erkranken als Männer wurde in dieser Arbeit zu Gunsten der Lesbarkeit ausschließlich die weibliche Formulierung gewählt.

1.1 Systemischer Lupus erythematodes

Der Systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine der häufigsten Autoimmunkrankheiten welche eine Vielzahl von Organsystemen beeinträchtigen kann.(34,37) Ist dabei das zentrale, periphere und/oder autonome Nervensystem mit betroffen, spricht man vom neuropsychiatrischen systemischen Lupus Erythematodes (NPSLE).(67,59)

Oftmals wird der SLE als Prototyp der systemischen Autoimmun- und Immunkomplexerkrankungen beschrieben.(30,37) Er wird zum Formenkreis der Kollagenosen gezählt. Unter dem Sammelbegriff der Kollagenosen werden systemisch entzündliche, nicht organspezifische Autoimmunerkrankungen zusammengefasst. Gekennzeichnet werden diese durch Vaskulitiden, fibrinoide Nekrosen und das Auftreten von Autoantikörpern, welche vorwiegend gegen mehrere Komponenten des Zellkerns gerichtet sind.(44)

Unter einer Autoimmunerkrankung versteht man eine Immunantwort pathogenetisch relevanter Autoantikörper gegen körpereigene Strukturen. Diese Strukturen bzw. Komponenten werden vom körpereigenen Immunsystem als „fremd“, also als Antigene angesehen und zerstört. Die Folge ist eine Gewebsschädigung. Dabei gibt es verschiedene Mechanismen, die zu einer Gewebsschädigung führen können.(44) Im Falle des SLE handelt es sich vorwiegend um eine Typ III Hypersensibilitäts- oder richtiger Immunkomplexreaktion. Immunkomplexe werden definitionsgemäß als Verbindungen von Antikörpern mit löslichen Antigenen bezeichnet. Diese Immunkomplexe können sich an Geweben wie serösen Körperhöhlen und Gefäßwänden ablagern, wodurch eine Aktivierung der Komplementkaskade, Gerinnungskaskade sowie eine Thrombozytenaggregation hervorgerufen wird. Das hat wiederum, mittels Chemotaxis, eine Akkumulation und Aktivierung von Granulozyten zur Folge und führt schließlich zu einer akuten Entzündungsreaktion bzw. Gewebsnekrose.(3)

Die seltenere Möglichkeit, die sich im Rahmen des SLE entwickeln kann, stellt die Typ II Hypersensibilitätsreaktion, auch zytotoxische Immunreaktion genannt, dar. Hierbei kommt es entweder durch eine autoantikörpervermittelte und mit einer Komplementaktivierung

einhergehenden Zytotoxizität oder eine antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität zu einer Zell- und Gewebszerstörung. Weiters kann es durch eine Zerstörung bzw. Blockierung zellständiger Rezeptoren zu Funktionsstörungen der betroffenen Zellen kommen.(3,44) Genaue immunologische Erklärungen zum SLE und seiner Ätiologie folgen im Kapitel 2.4. „Immunpathologie“.

Während der letzten Jahrzehnte konnten durch verschiedenste Studien über den SLE Fragen des komplexen Krankheitsbildes geklärt und entschlüsselt werden. Doch bis heute herrscht keine Einigkeit über die multifaktoriell bedingte Ätiologie. Einige Studien brachten Nachweise über die demographische Verteilung, den Krankheitsverlauf und die Folgen des SLE. Interessant ist unter anderem die auffallende Prädominanz weiblicher SLE-Patientinnen sowie aber auch die demographischen und ethnischen Aspekte. Zum Beispiel erleiden afroamerikanische Frauen weitaus häufiger eine SLE-Erkrankung als weiße Amerikanerinnen. Wohingegen in Afrika der Lupus eine äußerst seltene Erkrankung darstellt. Es scheint, dass auch Umweltbedingungen einen großen Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben. Der nun folgende Abschnitt beinhaltet einige der neuesten Erkenntnisse und Eckdaten, die derzeit über den SLE bekannt sind.(30,34)

1.2 Epidemiologie und der Einfluss der Ethnie

Die Prävalenz der SLE-Erkrankung liegt in Europa bei etwa 50 Erkrankungen pro 100 000 Einwohner; davon erleiden 37-95% eine neuropsychiatrische Manifestation.(1,51) Die Neuerkrankungsrate bzw. Inzidenz reicht dabei von 5 bis 10 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. Interessant sind die prägnanten geographischen Unterschiede. Denn die Inzidenz schwarzer Amerikanerinnen liegt mit 10 pro 100 000 Einwohnern pro Jahr höher als bei weißen. Wohingegen ein SLE in Zentralafrika, wie schon angesprochen, weitgehend unbekannt ist.(51) Bis heute ist die Ethiopathogenese des SLE nicht erklärbar. Der SLE wird als komplexe genetische Veränderung angesehen.(30,40) Zwar wurde der SLE auf allen Kontinenten beobachtet, doch zeigt sich, dass der SLE in Europa, Amerika und Asien weitaus häufiger vorkommt als in Australien oder Afrika.(34)

1.3 Einfluss des Alters und des Gynäkotropismus auf die Erstmanifestation

Obwohl der SLE charakteristischerweise eine Erkrankung der Frau im gebärfähigen Alter ist (es zeigt sich eine Häufung zwischen dem 20sten und 35sten Lebensjahr), kann er in allen Altersgruppen vorkommen. Dabei konnte beobachtet werden, dass das Alter bei der Erstmanifestation sowohl einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf als auch auf die Krankheitsfolgen hat.(34)

1.3.1 Der Einfluss des Alters

Lupus im Kindesalter, definitionsgemäß wenn die Erstmanifestation vor dem 16. Lebensjahr diagnostiziert wird, zeichnet sich meist in einem sehr schweren Krankheitsverlauf mit komplizierten Organmanifestationen, häufig renalen und neuropsychiatrischen Beteiligungen, aus.(34,38) Laut einer Studie aus den USA, die 75 SLE-Kinder über sechs Jahre statistisch erfasste, hatten gewichtige 95% der pädiatrischen Studienpopulation eine NPSLE-Beteiligung.(38)

Ein später Krankheitsbeginn, nach dem 50igsten Lebensjahr, entwickelt sich hingegen vorwiegend schleichend und weist eine überwiegend geringe Krankheitsaktivität auf. Trotz der weniger dramatischen Krankheitsaktivität älterer SLE-Patientinnen zeigt sich eine erhöhte Morbidität und Mortalität. Es ist anzunehmen, dass die altersbedingten Komorbiditäten in Kombination mit einer Autoimmunerkrankung, einen synergistisch negativen Effekt auf die Sterberate haben.(34) Eine Metaanalyse brachte zudem hervor, dass ältere Betroffene eher an einer Serositis, einer intestinalen Lungenerkrankung, Anti-La-Antikörpern oder einem Sjörgen-Syndrom leiden als jüngere Patientinnen. Während das Raynaud-Phänomen, Fieber, Alopezie, Homokomplementämie und neuropsychiatrische Erkrankungen in dieser älteren Altersgruppe seltener beobachtet werden.(64)

1.3.2 Der Einfluss des Geschlechts

Das typische geschlechtsspezifische Verhältnis von Frauen zu Männern wird im deutschsprachigen Raum mit einem Gynäkotropismus von neun zu eins angegeben. Beachtenswert ist auch der Unterschied des Krankheitsverlaufes zwischen Frauen und Männern. Während sich bei Frauen der SLE, wie schon erwähnt, eher in jungen Jahren entwickeln, manifestiert sich eine SLE-Erkrankung bei Männern zumeist erst im höheren Alter. Geschlechtsbezogene Differenzen zeigen sich auch im Krankheitsverlauf. Männer erleiden häufiger einen schwerwiegenderen Verlauf. Bei einigen Studien kam man zu dem Ergebnis, dass Männer beträchtlich häufiger eine Nierenbeteiligung oder eine Serositis (Perikarditis oder Pleuritis) aufweisen, als gleichaltrige Frauen. Folglich zeigt sich bei Männern auch eine höhere Sterberate. Wobei hier anzumerken ist, dass die Signifikanz der Studien durch die geringe Anzahl an männlichen Probanden (20 oder weniger) durchaus diskutiert werden darf.(34,64)

1.4 Ätiologie

Die Ätiologie des SLE gibt, wie bereits dargelegt, bis heute Rätsel auf. An dieser Stelle werden die viel diskutierten verschiedenen möglichen Faktoren vorgestellt.

Da beispielsweise eine erhöhte Erkrankungshäufigkeit in Familien beobachtet wurde, ist eine genetische Prädisposition sehr wahrscheinlich. Hier konnte insbesondere ein Zusammenhang im HLA-DR und -DQ System beobachtet werden.(37) Die eindeutige Frauenlastigkeit spricht wiederum für hormonelle Einflüsse.(44) Eine Studie, welche 2010 in der Zeitschrift „Clinical and Experimental Rheumatology“ veröffentlicht wurde, behandelt das Thema des Zusammenspiels von Östrogenen mit Autoimmunerkrankungen. Aus dieser Studie geht hervor, dass Östrogen eine wesentliche Rolle in der Krankheitsentstehung von SLE spielt. An Mäusen konnte dabei festgestellt werden, dass weibliche Geschlechtshormone eine immunmodulierende Wirkung haben. Über die Östrogenrezeptoren ER-Alpha (α) und -Beta (β) bewirkt Östrogen Effekte wie einen frühen Krankheitsbeginn. Diese Östrogen-Rezeptoren befinden sich an mehreren Immunzellen. Genetische Mängel von ER- α Rezeptoren an SLE-Mäusen, resultierte in einer mildereren Krankheitsaktivität sowie einer

längeren Überlebenszeit, wohingegen Mängel an ER- β Rezeptoren einen minimalen bzw. keinen Effekt zu haben scheinen. Möglicherweise wäre diese Modulation des ER- α Rezeptors ein potentieller Angriffspunkt für eine Autoimmuntherapie.(35)

Der Erkrankungs-„Peak“ während des reproduktiven Alters sowie eine häufig dokumentierte Verschlechterung während einer Schwangerschaft sprechen ebenfalls für die hormonelle Bedingtheit des SLE.(35) Näheres zum SLE und dem Einfluss von Sexualhormonen ist im Abschnitt „Die Rolle der Hormone im Kontext des SLE“ zu finden.

Neben diesen potenziellen Ursachen sind auch exogene Faktoren wie UV-Licht und Infektionen, beispielsweise mit Herpesviren, im Gespräch. Ebenso wurden Zusammenhänge mit Medikamenten wie Hydralazin und Procainamid, aber auch anderen, beobachtet. Wobei hier zu erwähnen ist, dass die medikamentös induzierte SLE-Klinik nach Absetzen des auslösenden Arzneimittels zumeist erlischt.

Diesen Erkenntnissen zufolge zeigt sich, dass dem SLE ein komplexes und multifaktoriell bedingtes Krankheitsgeschehen zu Grunde liegt welches noch nicht zur Gänze entschlüsselt ist.(44,45)

1.5 Immunpathologie

1.5.1 Die Pathogenese der Apoptose

Der genetisch programmierte Zelltod, die so genannte Apoptose jeder einzelnen Körperzelle, ist ein streng regulierter Prozess. Schäden im Erbgut bzw. der DNA führen zu einem internen, von der Zelle selbst eingeleiteten, Zelluntergang. Die Einleitung dieser, von einer Zelle selbst induzierten Apoptose, wird durch das Schlüsselenzym P53 (Protein 53) eingeleitet und führt durch proteinspaltende Caspasen zu einer geregelten Fragmentierung der Zellbestandteile. Diese klein zerlegten Zellbausteine können so von Phagozyten entfernt werden. Auch externe Stimuli wie beispielsweise ein Entzug von Wachstumsfaktoren oder eine UV-Licht-Belastung, können geregelte Zelluntergänge induzieren. Apoptotische Zellen exponieren während des eingeleiteten Zelltods bestimmte unreife Zuckerstrukturen an ihrer Zelloberfläche, welche von Makrophagen und anderen Phagozyten, so genannten

„Fresserzellen“, erkannt und ohne eine Entzündungsreaktion hervorzurufen, entfernt werden.(10,29)

1.5.1.1 Die fehlgeregelte Apoptose von SLE-Patientinnen

Infolge einer inadäquaten Entfernung apoptotischer Zellen, wie es bei SLE-Patientinnen beobachtet wird, kommt es zur Ansammlung von Zellresten. Diese postapoptotischen Zellreste konnten im Knochenmark, in UV-bestrahlter Haut sowie in den Lymphknotenkeimzentren von SLE-Patientinnen gefunden werden.(10,29)

Wie schon beschrieben, erfolgt, wenn eine Apoptose eingeleitet wird, der Abbau von Nukleotiden durch bestimmte Enzyme, die zur Gruppe der Hydrolasen bzw. Endonukleasen gehören. Die daraus entstehenden Bruchstücke der Nukleosomen, wie Histone und Teile von Doppelstrang-DNA (dsDNA) sollten von Phagozyten entfernt werden. Der für den SLE charakteristische Nachweis von Auto-Antikörpern gegen Zellkernbestandteile (ANA antinukleäre Antikörper) bzw. den krankheitsspezifischeren Anti-dsDNA-Antikörpern und Anti-SM-Antikörpern weist auf eine Dysregulation in diesem Prozess hin.(5,10,29)

1.5.1.2 Dysregulationen der Apoptose und die Folgen durch Antigenpräsentierende Zellen (APCs)

Im lymphatischen Gewebe befinden sich reife interdigitierende dendritische Zellen. Diese antigenpräsentierenden Zellen (APCs) spielen eine wesentliche Schlüsselrolle in der Immunregulation, indem sie unreifen nativen T-Zellen über HLA II-Moleküle (Human Leukocyt Antigen) auch bekannt unter MHC (major histocompatibility complex) Antigene präsentieren und dadurch die CD4+ T-Zellen aktivieren. Es ist heute anzunehmen, dass postapoptotische Nukleosomenreste von dendritischen Zellen aufgenommen und den nativen T-Zellen als Antigene präsentiert werden. Dadurch kommt es zu einer Änderung der Immunregulation und in Folge zu einem Immuntoleranzverlust. Dies könnte einen möglichen Ursprung für die Entstehung autoreaktiver T- und infolge auch B-Lymphozyten darstellen.(10,44,29)

1.5.2 Abnorme Lymphozyten

1.5.2.1 T-Lymphozyten und der TCR ζ Antigenrezeptor

Autoimmunerkrankungen wie der SLE, werden durch eine Vielfalt immunologischer Aberrationen, wie Mängel der Immuntoleranz oder der Prävention autoreaktiver T-Zellen, charakterisiert. Defizite dieser wichtigen Kontrollmechanismen der Selbsttoleranz führen schließlich von einer Immuntoleranz hin zu einer Autoreaktivität gegen körpereigene Strukturen.(13) Zu diesen abnormen Regulationen von SLE-T-Zellen tragen verschiedene Aspekte bei. Dazu zählen, wie schon des Öfteren erwähnt, eine gestörte Funktion der Immuntoleranz, eine fehlerhafte Antwort auf Autoantigene, die abnorme Darstellung von Autoantigenen sowie die pathologischen Alterationen der Signaltransduktion von T-Zellrezeptoren (TCR). Im Gegensatz zu gesunden Probanden zeigen sich bei SLE-Patientinnen alternativ aktivierte bzw. veränderte T-Zell-Phänotypen, welche durch Expression aktivierter Proteine an ihrer Oberfläche (wie beispielsweise eine erhöhte Expression von HLA-DR), eine niedrigere Aktivierungsschwelle, sowie durch eine veränderte Co-Stimulationsfunktion gekennzeichnet sind.(14,26)

Es gibt viele verschiedene Mechanismen, die den Immuntoleranzverlust von SLE-T-Lymphozyten erklären könnten. Dabei werden zum einen zentral fehlerhafte Immuntoleranzen und zum anderen peripher bedingte Toleranzdefekte beschrieben. Bei zentralen Störungen handelt es sich beispielsweise um T-Zellen mit Autoantigenen, die der Selektion im Thymus entgehen und so in das periphere Blut gelangen. Da die T-Zellrezeptoren dieser autoreaktiven T-Zellen eine verminderte Aktivität zeigen, wird das als möglicher Grund für die falsche Thymusselektion angenommen. Bei der peripher bedingten Entstehung autoreaktiver T-Zellen könnte die Ursache ein Fehler im Mechanismus der Anergy sein. T-Zell-Anergy ist ein Toleranzmechanismus, in dem sich die Lymphozyten an sich in einem funktionell inaktivierten Zustand befinden und über einen längeren Zeitraum in diesem hyporeaktiven Zustand bleiben.(15)

Eine chronische bzw. wiederholte Aktivierung von T-Helferzellen führt normalerweise zu einer Apoptose dieser Zelle, dem so genannten Aktivierungs-induzierten Zelltod (AICD).

Kommt es jedoch zu einem Defekt in diesem Mechanismus, hat das die Entwicklung autoreaktiver T-Lymphozyten zur Folge.(14,18) So könnten auch ineffektive Kontrollen und Eliminationen autoreaktiver T-Lymphozyten durch veränderte regulatorische Zellen verursacht sein.(14)

Kurz gesagt spielen T-Zellen eine zentrale Rolle in der adaptiven Immunantwort und scheinen daher eine essentielle Bedeutung in der komplexen SLE-Pathogenese zu haben. Die Ansicht ist weitgehend etabliert, dass SLE-Patientinnen einen Defekt in der peripheren Immuntoleranz aufweisen und die fehlgeregelten Kontrollmechanismen für die Entwicklung der Autoimmunität herangezogen werden können. Studien zufolge ist die Detektion peripherer Toleranzdefekte von größerer Bedeutung als jene der zentralen.(14)

1.5.2.2 B Lymphozyten und der BCR

Neben den vielen immunologischen Defekten die einem bei der SLE-Erkrankung begegnen, gilt die Überaktivität von B-Lymphozyten als der Markanteste. B-Zellen weisen Anomalien des Phänotyps, veränderte Funktionen und Lebenszeiten sowie eine modifizierte Signaltransduktion auf. Es konnte gezeigt werden, dass phänotypisch native B-Zellenkompartimente durch aktivierte Plasmazellen ersetzt werden, welche von abnormen polyklonal differenzierten langlebenden B-Zellen hervorgehen. Hinsichtlich ihrer Funktion sind diese Zellen effiziente Autoantigen-Präsentatoren für T-Lymphozyten, daher sind sie verantwortlich für die Entstehung von Autoantikörpern.(30) SLE-B-Zellen produzieren eine Reihe von Autoantikörpern gegen lösliche und zelluläre Bestandteile, jedoch am häufigsten gegen makromolekulare Komplexe von Zellkernen, bekannt unter dem für Kollagenosen charakteristischen Namen „antinukleäre Antikörper“ (ANA).(25) Darüber hinaus modulieren sie dadurch die T-Zell Aktivität sowie die Sekretion von Zytokinen, was wiederum zur komplexen Immunpathologie des SLE beiträgt. Die Autoantikörper Produktion von B-Lymphozyten wird sowohl über T-Zell abhängige als auch T-Zell unabhängige Mechanismen vermittelt. Zu den wichtigsten Autoantikörpern zählen hier: Anti-dsDNA-AK, Anti-ssDNA-AK, Anti-Ro-AK, Anti-poly ADP-ribose-AK, Anti-Sm-AK, Anti-Phospholipid-AK und Anti-Nukleosom-AK. Diese AK sind in viele verschiedene pathologische Vorgänge

involviert.(25,30) In der Tabelle 1 wird die prozentuelle Häufigkeit der Antikörper bei SLE beschrieben.

Krankheitsspezifische immunologische Befunde		Häufigkeit bei SLE
ANA	Antinukleärer Antikörper	95 %
Anti-dsDNA-AK	Antikörper gegen doppelsträngige DNA	60-90 %
Anti-Sm	Smith Antigen	10-20 %
Anti-Ro / SS-A	Antinukleäre Antikörper gegen 2 RNA-bindendes Ribonukleoprotein	60 %
Anti-La / SS-B	Antinukleäre Antikörper gegen ein RNA-bindendes Ribonukleoprotein	20 %
APA	Antiphospholipid Antikörper (Anti-Cardiolipin-Antikörper)	35 %
	Ev. Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren	

Tabelle 1 SLE/NPSLE typische Autoantikörper mit Darstellung ihrer Häufigkeit (51,86)

Gleich wie bei T-Lymphozyten liegt auch bei den B-Lymphozyten der Schwerpunkt abnormer Funktionen in der aberranten Signaltransduktion der B-Zell Rezeptoren (BCR).(30) Alle biochemischen Kaskaden sind Folge einer Bindung am B-Zell-Oberflächen-Antigen-Rezeptor (BCR). Egal ob Aktivierung, Proliferation, Zytokin-Produktion, Apoptose oder Effektorfunktion, alles wird über die Ligandierung der B-Zell Rezeptoren vermittelt.(25)

Unter dem Einfluss der verstärkten Antigen-Rezeptor-Signalvermittlung kommt es zu einer Überexpression von kostimulierenden Oberflächenmolekülen an der Zellmembran von B-Lymphozyten. Diese Kostimulationsmoleküle interagieren mit autoreaktiven Lupus T-Zellen in abnorm gesteigerter Weise auch bidirektional. Das heißt, dass sich T- und B-Zellen gegenseitig beeinflussen können. B-Lymphozyten unterliegen zusätzlich dem Einfluss von erhöhten Konzentrationen löslicher Stimulatoren. Dabei kann die Beeinflussung einerseits über den autokrinen Regelkreis, beispielsweise sei IL-6 und IL-10 erwähnt, oder andererseits über den parakrinen Loop, etwa durch BLYS (B-Lymphozyten-Stimulator – gehört zur Familie

der TNF), erfolgen. Diese autokrine oder parakrine Stimulierung induziert die Bildung einer Reihe von Autoantikörpern.(25)

Neueste Daten heben immer wieder die zentral pathogenetische Rolle von Lupus-B-Lymphozyten hervor. B-Lymphozyten tragen maßgeblich zu der Krankheitsentstehung und -Entwicklung bei. Demzufolge ist es wichtig, dass Wissen um das Verständnis der B-Zell Physiologie und Pathophysiologie weiter zu vertiefen, um wertvolle Informationen zu gewinnen sowie Tools entwickeln und nützen zu können und dadurch einen rationaleren Umgang mit der Erkrankung zu ermöglichen. Eine B-Zell Depletion und Inhibierung der Faktoren, welche B-Zell Funktionen fördern, wäre möglicherweise von großem therapeutischem Nutzen in der Behandlung von SLE-Patientinnen.(25)

1.5.2.3 Die Rolle der Zytokine im Rahmen des SLE und NPSLE

Einige Studien erarbeiteten und hinterfragten die Wirkungen und die pathogenetischen Zusammenhänge von Zytokinen im Kontext der SLE bzw. auch NPSLE-Erkrankung. Die daraus gewonnenen Informationen bzw. eine Zusammenfassung der wichtigsten Zytokine, welche einen signifikanten direkten oder indirekten Effekt im Zusammenhang mit der abnormen Immunmodulation des SLE haben, werden an dieser Stelle erwähnt. Zu diesen einflussreichsten und bedeutendsten Zytokinen zählen: IL-2, IFN- γ , IFN- α , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α und TNF- β .(30)

Interleukin 2 (IL-2)

Infolge einer fehlerhaften Transkription im Genom von B-Lymphozyten, kommt es zu einer defekten IL-2 Produktion. Eine defekte IL-2 Produktion heißt, dass eine fehlerhafte IL-2 abhängige T-Zellfunktionen daraus resultiert, was sich in einer veränderten Proliferation und Differenzierung der Zellen widerspiegelt. Daneben kommt es folglich aber auch zum AICD sowie zu einer Störung der regulatorischen T-Zellen (Tregs). Weiters ist die Antwort auf Mitogene zur Produktion von IFN- γ bei SLE-T-Zellen vermindert.(30)

Alpha-Interferon (INF α)

Eine der ersten dokumentierten Zytokinabnormalitäten im Zusammenhang mit SLE waren erhöhte IFN- α Serumwerte.(65) Schon im Jahre 1983 behaupteten Winfield et al., als sie an fünf von sechs Patientinnen mit NPSLE erhöhte IFN- α Werte in der CSF detektierten, dass ein Zusammenhang zwischen NPSLE und IFN- α bestehe. Auch in späteren Studien wurde diese Erkenntnis immer wieder bestätigt.(67) Die Mehrheit der SLE-Patientinnen mit hoher Krankheitsaktivität zeigte auch eine erhöhte Expression von Genen, welche im peripheren Blut über IFN- α reguliert werden. Bei diesen Patientinnen stellte sich heraus, dass IFN- α das „Hauptzytokin“ des SLE darstellt.(10,30,65) Mehreren Studien zufolge zeigt sich auch hier eine Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität des SLE und dem IFN- α Spiegel sowie dem Aktivierungszustand des IFN- α Signalwegs. Hohe IFN- α Level könnten, bezüglich der erhöhten Aktivität antigenpräsentierender Zellen, auch Argumente für die erleichterte Antikörperproduktion durch Unterstützung des Immunglobulin-Klassenwechsels durch B-Zellen oder auch für die erhöhte Apoptoserate darstellen.(30,65)

Interleukin 6 (IL-6)

Von den verschiedenen studierten Zytokinen, wies sich IL-6 als das Zytokin mit der stärksten positiven NPSLE-Assoziation aus. Dabei konnten nicht nur erhöhte IL-6 Werte im Liquor cerebrospinalis (CSF) nachgewiesen werden, auch in Autopsien von Patientinnen mit zerebralem SLE wurden erhöhte IL-6 mRNA Werte im Hippocampus und zerebralen Cortes gefunden.(67) IL-6, ist somit ein weiteres Zytokin in der Pathogenese des SLE, welches bei hohem IL-6 Siegel einen Zusammenhang mit dem Krankheitsschweregrad zeigt. Es scheint, dass dieses Zytokin vorwiegend durch die Beeinflussung von B-Zellen seine Wirkung entfaltet. Bei B-Lymphozyten von SLE-Patientinnen wurde aufgrund spontaner Expression von IL-6 Rezeptoren eine abnorme Reaktion auf IL-6 beobachtet.(30,64,65) IL-6 ist bislang auch das einzige Interleukin, welches direkt die Anti-DNA-AK Produktion induzieren kann.(66) Bei In Vitro Versuchen konnte nachgewiesen werden, dass IL-6 B-Lymphozyten zur Produktion von Anti-DNA-AK anregt.(65) Ebenso konnte in Tierversuchen eine erfolgreiche Reduktion der Krankheitsprogression durch eine Blockade dieser IL-6 Rezeptoren erreicht

werden. Es scheint gute Aussichten zu geben, dass diese Rezeptorblockade auch bei Menschen als Therapeutikum zum Einsatz kommen könnte.(30)

Interleukin 10 (IL-10)

Ebenso wie hohe IL-6 Werte, zeigt sich auch bei erhöhten IL-10 Siegeln eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität. Beide Zytokine, sowohl IL-6 als auch IL-10, sind B-Zell-Stimulatoren, während IL-10 daneben auch Typ-1 Zytokinreaktionen inhibiert.(30)

Tumornekrosefaktor Alpha und Beta (TNF- α , TNF- β)

Es ist sehr schwer, einen generalisierten Effekt von TNF zu erklären, da durch seine Polymorphismen insbesondere in den ethnischen Gruppen unterschiedliche auch duale Wirkungen beschrieben wurden. Bei SLE-Patientinnen können niedrige TNF- β -Titer beobachtet werden, was womöglich zu dem Autoimmunphänomen einer verringerten Anzahl von regulatorischen T-Zellen führt, welche aber für die Differenzierung nativer T-Zellen TNF- β benötigen.(30)

1.6 Die Rolle der Hormone im Kontext des SLE

Jüngere Studien unterstreichen immer wieder die Wichtigkeit der Sexualhormone bezüglich ihrer vielfältigen Wirkungen auf das Immunsystem. So gibt es auch im Kontext der SLE-Pathogenese Einflüsse von Hormonen, allen voran das wichtigste weibliche Sexualhormon, Östrogen.(35)

1.6.1 Östrogen

Östrogen entfaltet seine Wirkung, über viele Rezeptoren, so auch über ER-Alpha (α) und -Beta (β) Rezeptoren, welche einzeln oder in Kombination an Zellen des Immunsystems expremiert werden. Sowohl T-Lymphozyten als auch B-Lymphozyten können diese Östrogen-Rezeptoren auf ihrer Oberfläche tragen. Bei ER-Rezeptoren handelt es sich um Liganden-Aktivierte-Transkriptionsfaktoren, die östrogenabhängige Gene regulieren. Obwohl der

exakte Mechanismus der Östrogenwirkung auf Immunzellen heute noch nicht restlos geklärt ist, ist aber bekannt, dass Östrogen direkt an Zielgene der DNA binden kann. Dadurch kommt es zu einer veränderten Transkription unterschiedlicher Gene. Möglicherweise kann Östrogen demnach, durch eine Interaktion mit anderen Aktivatoren oder Repressoren oder mittels Stimulation des Erk-Signalweges, indirekt zu einer modulierten Transkription führen. Indem Östrogen auch antigenpräsentierende Zellen beeinflusst, besteht die Annahme, dass es zu einer veränderten Differenzierung dendritischer Zellen führen kann, wodurch es zu einer veränderten T-Zellproliferation nativer CD4+ T-Zellen kommt.(26,30,35)

Die Erkenntnis, dass Östrogen sowohl die T-Zellproliferation als auch die Proliferation von Makrophagen verstärkt und die Apoptose autoreaktiver B-Lymphozyten beeinflusst, stellt einen Meilenstein in der Aufklärung molekularer Immunmodulation dar. Durch diese Erkenntnisse kristallisiert sich heraus, dass Östrogen neben seinen vielen anderen Wirkungspotentialen, eine wesentliche Rolle als Immunmodulator, insbesondere auch im Rahmen des SLE, spielt. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass es unzählige immunkompetente Zellen gibt und diese hinsichtlich ihrer Differenzierung, Proliferation, und Produktion von Zytokinen wahrscheinlich unterschiedlich auf Östrogen reagieren. Die präzise Entschlüsselung der mikrobiologischen Rolle von ER- α und - β Rezeptoren ist eine wesentliche Aufgabe um weitere Evaluierungen der Östrogeneffekte, insbesondere in Autoimmunerkrankungen mit vornehmlich weiblichem Geschlechtsspezifikum, wie der SLE es ist, besser zu verstehen. Durch die Aufklärung der offenen Fragen würden sich auch neue Behandlungschancen ergeben.(26,30)

Eine an Mäusen durchgeführte Studie führte zu sehr interessanten neuen Erkenntnissen bezüglich des ER-Rezeptors, an dem Östrogen bindet. Es zeigte sich, dass Mäuse mit einer mutierten veränderten ER-alpha Funktion eine experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis entwickelten. Die zerebrale Inflammation wurde durch autoantigenspezifische T-Zellen, lokalisiert im ZNS-Kompartiment dieser Mäuse, indiziert. Die Verfasser dieser Studie behaupten, dass Östrogen möglicherweise eine Rolle in der Aktivierung des vaskulären Endothels der Blut-Hirnschranke spielt sowie auch einen inhibierenden Einfluss auf die T-Zell-Adhäsion im ZNS hat.(26)

1.6.2 Prolaktin

Ein weiteres bekanntes Hormon im Zusammenhang mit dem SLE ist das im Hypophysenvorderlappen gebildete Prolaktin.(26,30) Es ist ein wesentlicher Bestandteil der immunologisch-neuroendokrinen Regulationen und spielt daher eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, insbesondere des SLEs.(68) Prolaktin, auch laktotropes Hormon genannt, zeigt ähnliche Wirkungen wie Östrogen. Es hat eine stimulierende Wirkung auf die Krankheitsaktivität des SLE und verstärkt die T-Zell-Proliferation als auch die Reifung von B-Zellen.(26,30) Dabei ist vor allem eine Hyperprolaktinämie mit der Krankheitsaktivität von Lupus assoziiert.(68) Erhöhte Prolaktin-Werte im Serum können nicht nur eine Vielzahl an Störungen in der Reproduktion bewirken, sondern auch eine Vielfalt an immunologischen Veränderungen hervorrufen. Die Effekte von Prolaktin an autoreaktiven B-Zellen, bekannt für ihre zentrale Rolle in der Pathogenese des SLE, wurden sorgfältig studiert. Es konnte gezeigt werden, dass Prolaktin alle drei Mechanismen der B-Lymphozyten-Toleranzinduktion manipuliert. Prolaktin beeinflusst demnach die negative Selektion, dereguliert das Rezeptorediting und vermindert die Aktivierungsschwelle der B-Zell-Anergy und fördert auf diese Weise die Autoreaktivität.(69)

Die Wirkung weiterer Hormone ist weniger bedeutend und noch nicht zur Gänze geklärt. Daher wird in dieser Arbeit auf eine nähere Beschreibung verzichtet.(30)

1.7 Klinik

SLE ist eine systemische Autoimmunerkrankung, ausgelöst durch eine Immunantwort, die gegen ubiquitäre, meist intranukleäre, Selbstantigene gerichtet ist. Patientinnen mit SLE können ein heterogenes Spektrum an klinischen Manifestationen zeigen. Diese Symptome umfassen Hautexantheme, Photosensibilität, orale Ulzera, Arthritis, Serositis (Pleuritis oder Perikartitis), Glomerulonephritis, neurologische Symptome, hämolytische Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie.(74) In Tabelle 2 wird eine genaue Auflistung der potenziellen klinischen Symptome nach ihrer Häufigkeit vorgestellt.

Klinische SLE-Manifestationen	
chronisch rezidivierende Arthralgien, Arthritiden	92 %
Rezidivierende Fieberschübe ohne nachweisbare Ursachen	84 %
Hauterscheinungen, besonders Hautexantheme nach Sonnenexposition (Photosensibilität), klassisch ist das sogenannte „Schmetterlingserythem“ im Gesicht mit typischer Aussparung der Nasolabialfalten	72 %
Lymphknotenschwellungen	59 %
Pathologische Nieren- und Harnbefunde (Proteinurie >0,5g/Tag, Erythrozyturie)	53 %
Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Anorexie	53 %
Gelenksschwellungen	49 %
Myalgien	48 %
Pleuritis	45 %
Perikartitis, Endokartitis (Libman-Sacks-Syndrom)	32 %
(vielgestaltige)Lungenveränderungen	30 %
Zerebrale Manifestationen (Krämpfe, organisches Psychosyndrom, Hirnnervenausfälle, Hemiplegien)	26 %
Gelenksdeformation	26 %
Hepatomegalie	23 %
Herzgeräusche	20 %
Abdominalschmerzen	19 %
Raynaud-Phänomen (und andere Algologische Krankheitsbilder wie Arterienverschlüsse, Ulcera crurum und rezidivierende Thrombophlepididen)	18 %
Splenomegalie	9 %

Tabelle 2 Darstellung klinischer SLE-Manifestationen mit ihrer Häufigkeit (5,45)

Eine Prognose über klinische Verläufe ist nicht möglich, denn einerseits kann der Verlauf fulminant sein und binnen weniger Monate letal enden und andererseits ist ein chronischer Progress über Jahrzehnte möglich. Schlussendlich können einander spontane Remissionen und akute Krankheitsschübe abwechseln.(5) Organschäden, beispielsweise am Gehirn, treten als Konsequenz der chronischen unkontrollierten Autoimmunerkrankung auf. Die Grundlagen der Therapie bestehen in einer Immunsuppression.(74) Die Therapeutika welche hierbei zum Einsatz kommen, werden im Kapitel 3 und 4 genau beschrieben. Vorerst folgt eine detaillierte Auseinandersetzung mit dem neuropsychiatrischen SLE.

NPSLE schließt neurologische Manifestationen des zentralen, peripheren und autonomen Nervensystems, als auch psychiatrische Erkrankungen (von SLE-Patientinnen, bei denen andere Ursachen ausgeschlossen werden konnten) mit ein.(67) Neuropsychiatrische Symptome können im Rahmen der Autoimmunerkrankung zu jeder Zeit auftreten. Die Symptome weisen eine große Vielfalt auf.(75) Um eine Struktur in die Symptomenvielfalt des NPSLE zu bringen bzw. um diagnostische Kriterien, Ausschlüsse, diagnostische Tests und Definitionen standardisieren zu können, wurden 1999 in einem multidisziplinären Komitee vom American College of Rheumatology (ACR) 19 neuropsychiatrische Symptome, welche mit dem SLE assoziiert werden definiert.(67,81) Seit der Publizierung im Jahre 1999 wird diese Nomenklatur weithin akzeptiert.(76) Diese sind bis heute als ACR-Kriterien bekannt und werden zur besseren Übersicht in der folgenden Tabelle 3 dargestellt.

Neuropsychiatrische Symptome bei SLE definiert durch die ACR-Nomenklatur

Zentrales Nervensystem

Aseptische Meningitis	meningiale Reizungen, Pleozytose in der CSF
Zerebrovaskuläre Erkrankung	Insult, TIA, zerebrale Sinusvenenthrombose
Demyelinisierende Erkrankungen	Akute oder rezidivierende demyelinisierende Enzephalomyelitis
Kopfschmerz	Migräne, benigne intrakranielle Hypertension
Bewegungsstörungen	Chorea
Myelopathie	Transverse Myelitis
Krampfanfall/Anfallsleiden	Kurze unvorhersehbare paroxysmale Anfälle
ACS (acute confusional State)	Delirium
Angststörungen	Psychiatrische Störungen

Kognitive Störungen	Demenz, Gedächtnis-, Konzentrationsstörungen,
Psychosen	Emotionale Imbalance, Depressionen, Manische oder gemischte Merkmale (Manisch-Depressiv)
<u>Peripheres Nervensystem</u>	
Guillain-Barré Syndrom (GPS)	Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikulopathie; Spinalwurzeln, periphere und gelegentlich zentrale Nerven betreffend
Autonome Störungen/Neuropathie	Beeinträchtigungen des Sympathikus oder Parasympathikus
Mononeuropathie	periphere senso-motorische Neuropathie; meist längere Nerven betreffend
Myasthenia Gravis	Autoimmunerkrankung bedingt durch zirkulierende Autoantikörper welche die Acetylcholin-Rezeptoren postsynaptischer neuromuskulärer Endplatten blockieren.
Hirnnervenerkrankungen	Meist sind die Hirnnerven II-VI betroffen was sich durch oculäre Beeinträchtigungen zeigt
Plexusläsionen	Störungen des brachialen oder lumbosakralen Plexus
Polyneuropathie	Myelinopathie auf Grund eines Verlustes von Myelin, oder auf Grund des Verlusts peripherer Neurone

Tabelle 3 Darstellung der zentralen und peripheren NPSLE-Manifestationen anhand der ACR-Nomenklatur (1,59)

2 Klinische Manifestationsformen des NPSLE und deren therapeutische Ansätze

2.1 Spezifische klinische Manifestationen von NPSLE

Der Begriff einer neuropsychiatrischen Manifestation einer SLE-Erkrankung umfasst sowohl Symptome des zentralen als auch des peripheren Nervensystems. Klinisch kann sich ein NPSLE als Schlaganfall, epileptischer Anfall, wie auch als Psychose präsentieren. Ebenso kann eine subtile kognitive Leistungsminderung einen Hinweis auf die Erkrankung geben.(27) Es gibt viele pathologische Mechanismen, die zu einem NPSLE führen können. Zu den häufigsten Ursachen zählen: Antiphospholipid-Antikörper und bestimmte Autoantikörper, die vaskuläre oder neuronale Läsionen verursachen, beschleunigte Sklerosierung von Gefäßen und intrathekal produzierte Entzündungsmediatoren.(28) Interessant ist, dass weniger als 40% der neuropsychiatrischen Auffälligkeiten dem SLE zugeschrieben werden können. Die Mehrzahl der Beeinträchtigungen stammen von erkrankungsbezogenen Komplikationen, deren Therapie, oder beruhen auf Ursachen wie einer Infektion, metabolischen Anomalitäten sowie Medikamentennebenwirkungen.(27)

Trotz wesentlicher Erkenntnisgewinne und Fortschritte in der Immunopathogenetik und der klinischen Erforschung von Autoimmunerkrankungen fehlt es leider noch an großen diagnostischen und therapeutischen Erfolgen. In Anbetracht der geringen Anzahl an klinischen Studien über NPSLE ergeben sich Schwierigkeiten in der korrekten Zuordnung von neuropsychiatrischen Symptomen bei SLE-Patientinnen. Weiters fehlt es an einer krankheitsspezifischen Selektion wesentlicher diagnostischer Möglichkeiten, sowie an offiziellen Richtlinien für ein optimales Management von NPSLE-Patientinnen. Auf Grund dieser Belange hat ein Experten-Konsensus der European League Against Rheumatism (EULAR) kürzlich, auf Basis einer Evidenz-basierten, groß angelegten, internationalen Studie ein Empfehlungsschreiben für ein erleichtertes Management von NPSLE-Patientinnen herausgegeben.(28) Das folgende Kapitel wurde in Anlehnung an diese wertvollen neuesten

Erhebungen und nach systematischer wissenschaftlicher Recherche neuerer Erkenntnisse verfasst.

2.1.1 Kopfschmerz

Der Zusammenhang zwischen SLE und Kopfschmerz wie auch Migräne gilt in der Literatur als sehr umstritten.(1) Laut Veröffentlichung einer umfassenden Meta-Analyse in der Zeitschrift „Brain“ konnte keine erhöhte Prävalenz für einen der Kopfschmerztypen oder Migräne bei SLE-Patientinnen ermittelt werden. Bei erwachsenen Patientinnen wurde im Unterschied zu Kindern, die an NPSLE leiden, auch kein signifikantes Ergebnis für eine größere Kopfschmerzrate im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden. Weiters konnte weder ein eindeutiger Zusammenhang mit der Krankheitsaktivität erkannt werden, noch scheint es für SLE-Patientinnen einen typischen pathogenetischen Mechanismus, der zu Migräne oder Kopfschmerz führt, zu geben. (Jedoch wird auf die Notwendigkeit weiterer klinischer Untersuchungen hingewiesen)(4) Einen Widerspruch zeigt die chinesische Studie, die in der renommierten Zeitschrift *Lupus* 2008 veröffentlicht wurde. Laut dieser Studie ist Kopfschmerz die häufigste Manifestationsform eines NSLE (bei Patientinnen, die im Peking Union Medical College im Zeitraum von 1990 bis 2004 behandelt wurden), gefolgt von epileptischen Anfällen, Stimmungsschwankungen und zerebrovaskulären Erkrankungen.(40) Was an dieser Stelle aber erwähnt werden muss, ist der ethnische Hintergrund, der im Kontext der Lupus Erkrankung eine wesentliche Rolle zu spielen scheint.(39) Dies unterstreicht wiederum das Problem des schwierigen Krankheitsmanagements.

Ein sehr seltener, aber gut dokumentierter Grund für Kopfschmerzen im Zusammenhang mit SLE ist die aseptische Meningitis, welche mittels Liquor-Analyse bestätigt werden muss. Auch andere Möglichkeiten, die migräneähnliche Krankheitsbilder hervorrufen, müssen differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Angefangen von Infektionen über intrakranielle oder subarachnoidale Blutungen, bis hin zu idiosynkratischen Medikamentenreaktionen, welche häufig durch die Einnahme von Antibiotika oder NSAR verursacht werden.(1)

Kopfschmerz als einziges Symptom von SLE-Patientinnen gibt laut derzeitiger Empfehlung der EULAR keinen Anlass für eine weitere Untersuchung oder andere Behandlung als es für Patientinnen ohne SLE gilt.(2) Das Management ändert sich erst bei hinzukommenden Komplikationen.(4)

2.1.2 Zerebrovaskuläre Erkrankung CVD

Der Großteil (bis zu 80%) der zerebrovaskulären Erkrankungen wird durch eine TIA und/oder einen Insult verursacht. Im Gegensatz dazu ist eine zerebrovaskuläre Vaskulitis als sehr seltenes Ereignis zu sehen. Zu beachten ist, dass eine hohe Krankheitsaktivität einen wesentlichen Risikofaktor für ein zerebrovaskuläres Geschehen darstellt. In Zahlen ausgedrückt, kommt es laut neuesten Erkenntnissen in einer aktiven Krankheitsphase des Lupus in 50-60% der Fälle zu einem zerebrovaskulären Geschehen.(2) Insbesondere wenn eine koronare Herzkrankheit besteht, welche bei SLE-Patientinnen, im Vergleich zur Kontrollpopulation, durch die erhöhte Arterioskleroseeigung fünf bis zehnmal häufiger auftritt, steigt das Risiko auch für ein zerebrovaskuläres Ereignis stark an.(1)

Weitere ausschlaggebende Risikofaktoren sind: persistierende mittlere bis hohe Titer an Antiphospholipid-Antikörpern, Hypertonie, hohes Alter sowie eine Erkrankung der Herzklappen. Zur sekundären Prävention von Insult-Patientinnen, welche die neu überarbeiteten und 2006 veröffentlichten Sapporo-Klassifikationskriterien für ein Antiphospholipid-Syndrom (APS) erfüllen, wird von einigen Experten eine orale Langzeit-Antikoagulations-Therapie empfohlen.(2,31,32) Antikoagulantia zeigen sich laut Studie als effektive Prophylaxe, um die Wahrscheinlichkeit für ein venöses oder auch arterielles thrombotisches Geschehen bedeutend zu minimieren.(31)

Die häufigsten Ursachen einer CVD sind Arteriosklerose, Thrombose und Embolie. Seltener findet man einen hämorrhagischen Insult, wobei, wie schon oben erwähnt, eine Vaskulitis ein noch selteneres Geschehen darstellt. Dementsprechend sind bei CVD Immunsuppressiva nur gelegentlich indiziert.(2)

Allgemein wird zur Diagnostik einer NPSLE die MRT (T2 gewichtet) als Goldstandardmethode angeraten. Mit der MRT, als anatomisches Bildgebungsverfahren, kann ein akuter

Schlaganfall von einem hämorrhagischen Geschehen unterschieden werden. Auch die Größe der vaskulären Läsion/des thrombotischen Verschlusses/der pathologischen Gehirnschädigung kann mittels Magnetresonanz Untersuchung beurteilt werden. Zur Detektion einer vaskulären Läsion oder eines Aneurysmas, welches häufig Grund für eine Subarachnealblutung ist, zeigen sich weiter eine CT- oder MR-Angiographie als nützliche Untersuchungstechniken. Wenn verfügbar, sollte vorzugsweise die MR-Angiographie zum Einsatz kommen, nicht zuletzt wegen der größeren Sicherheit im Gegensatz zur Radiokontrast Angiographie, sondern auch wegen des geringeren Kostenaufwands. (2,48,49)

SPECT und PET zeigen zwar eine hohe Sensitivität für NPSLE, haben aber eine schlechte Spezifität, was eine Differenzierung zwischen NPSLE und nicht NPSLE-Läsionen/ reversiblen oder irreversiblen Hirnschädigungen/ alten oder neuen Verletzungen sehr schwer bis unmöglich macht. Daher wird weder SPECT noch PET zur routinemäßigen Evaluation von SLE-Patientinnen empfohlen.(48)

Die Behandlung eines akuten Insultes oder einer TIA einer SLE-Patientin verlangt das gleiche Management wie es in der „Normalbevölkerung“ üblich ist. Ob eine Thrombolyse oder ein chirurgisches Vorgehen indiziert ist, sollte ein Neurologe entscheiden. Falls keine Kontraindikation besteht, wird eine Therapie mit Aspirin dringend angeraten.(2,32)

Neben der Langzeit-Antikoagulations-Therapie, zählen als Sekundärprävention eine strenge engmaschige Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren, die Behandlung mit Thrombozytenggregationhemmern (Aspirin in niedriger bis mittlerer Dosierung oder Clopidogrel) und, wenn indiziert eine Carotisendarteriektomie (bei einem Verschluss jedenfalls über 50%).(32) Bei generalisiertem Lupus werden Glucocortikoide mit der möglichen Kombination einer immunsuppressiven Therapie vorgeschlagen.(2)

2.1.3 Kognitive Dysfunktion

Während schwere Gedächtnisstörungen, mit einer Häufigkeit von 3-5% dokumentiert, selten sind, kommen leichte kognitive Dysfunktionen bei SLE-Patientinnen häufiger vor (21-80%).(78) Charakteristische Symptome sind: Schwierigkeiten im Kurz- und

Langzeitgedächtnis, Aufmerksamkeitsdefizite, Beeinträchtigungen des Urteilsvermögens, Aphasie, Apraxie, Agnosie und Persönlichkeitsstörungen.(2,6) Schwere Fälle, die sich mit funktionellen Störungen darlegen, benötigen eine Bestätigung durch einen neuropsychologischen Test; wenn möglich, unter Konsultation eines Neuropsychiaters.(2)

In einer prospektiven Kohorten-Studie von 123 Patientinnen konnte ein positiver Effekt auf die kognitiven Leistungsfähigkeiten durch eine regelmäßige Einnahme von Aspirin erkannt werden. Besonders ältere Patientinnen sollen von einer Langzeittherapie mit Aspirin profitieren.(77) Um die Sicherheit und Effizienz dieses Erfolges zu sichern, sind jedoch noch weitere klinische Studien ausständig.

Die Basis der allgemeinen Therapie beruht auf der vermuteten Ursache, die der kognitiven Dysfunktion zu Grunde liegt. Stellt die Glucocorticoid-Therapie den wahrscheinlichsten Grund dar, so sollte die Dosis reduziert werden. Wenn Antiphospholipidantikörper detektiert werden konnten, empfiehlt sich eine Antikoagulations-Therapie. Sind es antineuronale Antikörper, die entdeckt werden, kann ein Therapieversuch mit der kurzzeitigen Gabe von Steroiden (0,5mg/kg für einige Wochen) für eine Besserung sorgen. Aus Analysen geht sogar hervor, dass niedrige Glucocorticoiddosen positive Behandlungsergebnisse bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit und der psychischen Verfassung bewirken.(36)

2.1.4 Epileptischer Anfall/Krampfanfall

In der Literatur reichen die beschriebenen Prävalenzen für generalisierte und fokale Epilepsie-Anfälle von 11 bis 43%. Dabei können sie als isoliertes neurologisches Geschehen auftreten oder sich im Rahmen eines generalisierten SLE manifestieren. Die Wahrscheinlichkeit für einen epileptischen Anfall steigt, Recherchen zufolge, mit dem Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern im Serum und mit der Anamnese zerebrovaskulärer Erkrankungen oder einer renalen Beteiligung an.(1,42,43) Antiphospholipid-Antikörper, die häufig mit Mikroangiopathie und arteriellen Thrombosen vergesellschaftet sind, welche wiederum zu einem zerebralen Insult führen können, erhöhen somit in vielerlei Hinsicht die Opportunität für einen Krampfanfall.(1) Meist können die Anfälle als einmalige, isolierte Vorkommnisse beschrieben werden. Wiederholte epileptische

Anfälle sind zwar eher seltener(12-22%), haben aber eine unverkennbare Auswirkung auf Morbidität und Mortalität.(2)

Bei SLE-Patientinnen, die klinisch Krampfanfälle zeigen, können auch im EEG in 60-70% der Fälle Veränderungen erkannt werden; interessant ist, dass sich davon nur 24-50% mit typisch epileptiformen EEG-Abnormitäten beschreiben lassen.(2,42) Neben der für die Diagnose wichtigen EEG-Untersuchung dient die MRT der Detektion struktureller Läsionen, welche begründet durch einen epileptischen Anfall auftreten können. Auch andere Auffälligkeiten wie beispielsweise eine zerebrale Atrophie (40%) oder Läsionen der Substantia Alba (Marklager)(50-55%) können mittels radiologischer Techniken identifiziert werden. Die Liquor-Analyse (CSF-Untersuchung) dient rein dem Ausschluss eines infektiösen Geschehens.(2)

Anti-Epileptika werden grundsätzlich nur bei Patientinnen mit gegenwärtigen Risikofaktoren, die für ein Wiederauftreten eines Anfalls verantwortlich sein könnten, verordnet. Risikofaktoren sind: zwei oder mehrere unvorhergesehene Anfälle in einem maximalen Zeitintervall von 24 Stunden, schwere zerebrale Läsionen oder strukturelle Hirn-Abnormitäten, epileptiforme EEG-Aufzeichnungen als auch fokale neurologische Störungen.(1,2)

Eine 2005 publizierte, kontrollierte klinische Studie sagt aus, dass in der NPSLE-Therapie mit intravenösem Cyclophosphamid weit bessere Ergebnisse erzielt wurden als mit Methylprednisolone alleine. Behandlungsresistente Anfallsleiden, bei aktivem multisystemischem Lupus, sprechen dabei besonders gut auf eine kombinierte Behandlung, mit intravenösem Methylprednisolon und Cyclophosphamid an.(41) Daher werden in einem aktiven Krankheitsstadium oder bei inflammatorischen Geschehen die eine Epilepsie hervorrufen, Glucocortikoide in Kombination mit Immunsuppressiva angeraten.(1)

2.1.5 ACS (acut confusional state)/Delirium

Ein Delir kann alle kognitiven Funktionsstörungen repräsentieren. Dabei imponieren insbesondere Wahrnehmungsstörungen der Umwelt (Halluzinationen) und Denkstörungen

(konfuse, unlogische, unzusammenhängende Gedanken). Ein akuter Beginn mit Beeinträchtigung des Bewusstseins bzw. Bewusstseinschwankungen sowie vermindertes Aufmerksamkeitsvermögen können typische Merkmale eines Deliriums sein. Häufig sind auch die Psychomotorik, der Schlaf-Wach-Rhythmus und die Affektivität gestört.(2,50) Wenn dieser abnorme Erregungszustand nicht unterbunden wird, kann die Patientin in ein Koma verfallen.(1) Ausschlaggebend ist daher eine schnelle Diagnose mit einer nachfolgenden ursachenbedingten, adäquaten Behandlung. Bei der Diagnose ist eine genaue Evaluierung möglicher Ursachen von Bedeutung. Beispielsweise ist eine Analyse des Liquors indiziert, um ein infektiöses Geschehen oder metabolische Entgleisungen feststellen zu können. Ein EEG kann Aufschluss über einen epileptischen Anfall geben, der eine der möglichen Ursachen für ein Delirium sein kann. Bei fokalen neurologischen Ausfällen, Schädeltrauma oder anderen unklaren Ursachen ist ein MRT sinnvoll.(2) Mit der SPECT kann neben der Diagnostik auch der Therapieeffekt gemessen werden. Bei Untersuchung des Gehirns zeigt sie mit 93% eine gute Sensitivität.(17)

Die Therapie erfolgt auf Basis der Ursache. Bei NPSLE erwies sich eine Kombination von Glucocorticoiden und Immunsuppressiva als wirkungsvollste Behandlungsform.(41) In refraktären Fällen wird eine Plasmapherese mit begleitender intravenöser Zytostatikatherapie (Cylophosphamid) oder einem monoklonalen Antikörper (Rituximab) empfohlen.(17,47) Wenn auch diese Interventionen keinen Behandlungserfolg bringen, werden atypische Antidepressiva oder Haloperidol verabreicht, um die Agitiertheit zu bändigen.(2)

2.1.6 Psychosen (Depressionen und Angststörungen)

Angstzustände und Depressionen sind häufige Begleiter von SLE-Patientinnen. Sie können fallweise eine organische Beteiligung von SLE widerspiegeln, sind jedoch charakteristischer für funktionelle Störungen.(20) Um eine organische Manifestation von einer funktionellen unterscheiden zu können, ist, wie auch schon oben erwähnt, die MRT sehr gut geeignet. Insbesondere bei psychischen Auffälligkeiten können auch weitere Untersuchungstechniken wie CT, SPECT, EEG, Liquor-Analyse und eine detaillierte Anamnese zum Einsatz

kommen.(19,48) Da sich psychisch bedingte Symptome sehr individuell zeigen, und sich keine typischen Symptome für SLE-Patientinnen zuordnen lassen, bleibt die definitive Ursachenfindung meist erfolglos.(1)

Das therapeutische Management umfasst eine Behandlung mit Antidepressiva und/oder Antipsychotika. Ein günstiger Behandlungseffekt bei depressiven Symptomen kann laut einer Studie durch eine Biofeedbackassistierte Verhaltenstherapie erbracht werden.(2,22)

Es wird berichtet, dass 5-8% der SLE-Patientinnen, gewöhnlich innerhalb des ersten Jahres der Diagnose, an organisch bedingten Psychosen leiden.(1,7,8) Zu den typischen Symptomen zählen Halluzinationen, meist auditiver Natur, Wahnvorstellungen sowie Aufmerksamkeits- und Konzentrationsdefizite, Missinterpretationen der Umwelt wie auch Agitiertheit.(1) Diese seltene aber sehr traumatische psychotische Manifestation einer NPSLE-Erkrankung erfordert einen differenzialdiagnostisch erhobenen Ausschluss anderer möglicher Ursachen, die ein identisches Krankheitsbild hervorrufen können. Dabei muss beispielsweise eine durch Depression oder auch eine infolge hochdosierter Glucocortikoid-Behandlung ausgelöste Psychose ausgeschlossen werden.(1) Zehn Prozent der Patientinnen, die mit Prednison 1mg/kg oder mehr behandelt werden, kann eine Corticoid induzierte Psychose zugeschrieben werden. Meist zeigen sich therapeutisch hervorgerufene Symptome jedoch als affektive Störung und seltener als Psychose.(2)

Wichtig für die Behandlung ist eine frühzeitige Diagnose-Sicherung, um rasch mit einer Steroidtherapie starten zu können. Psychosen, bedingt durch organisch beteiligten Lupus, sprechen nach heutigen Erfahrungen sehr gut auf eine Therapie mit Prednison (1 bis 2mg/kg pro Tag), verabreicht über einige Wochen an. Wenn jedoch bis zu drei Wochen keine Besserung erkennbar ist, wird ein Therapieversuch mit einem Zytostatikum, in der Regel mit intravenösen Cyclophosphamidpulsen, gestartet.(1,12,58,79)

Als Erhaltungstherapie, nach der Behandlung mit Cyclophosphamid, wird in aller Regel Azathioprin verordnet.(58) Laut einer kanadischen Studie wird von den zytotoxischen Medikamenten Azathioprin mit 70% am häufigsten verschrieben, gefolgt von Methotrexat mit 21% und Cyclophosphamid mit knapp über neun Prozent.(16)

In sehr hartnäckigen, komplizierten Fällen konnte eine rasche Linderung einer psychiatrischen Manifestation durch Behandlung mit Rituximab (Anti-CD20) erzielt werden. Auch bei anderen NPSLE-Symptomen wie kognitiven Störungen, Psychosen und epileptischen Anfällen, zeigten sich durch die Gabe von Rituximab gute Behandlungserfolge. Insbesondere bei fünf der zehn Patientinnen konnte im akuten Delir eine besonders rasche Verbesserung der Symptome unter der Rituximab-Behandlung erreicht werden. Im allgemeinen wurde bei allen zehn Patientinnen mit NPSLE sehr schnell eine Rekonvaleszenz mit Rituximab erbracht, doch sollte auch erwähnt sein, dass es bei zwei Patientinnen zu wiederholten Rückfällen kam. Dies zeigt die Notwendigkeit weiterer klinischer Studien, die Strategien für eine Remissionserhaltung entwickeln.(17)

Während der Überbrückungszeit bis zum Eintreten des Behandlungserfolges durch die Therapie mit Steroiden und/oder Immunsuppressiva wird üblicherweise mit typischen Antipsychotika wie Haloperidol und Antidepressiva behandelt. Aber auch psychotherapeutische und familiäre Unterstützung sind hier von Bedeutung.(1,2) In den meisten Fällen kann nach 2-4 Wochen einer psychotischen Episode eine Genesung erzielt werden. 20% der SLE-Patientinnen entwickeln allerdings eine zwar milde, aber chronische Psychose.(2)

2.1.7 Myelopathie

Transverse Myelopathie und Demyelinisation sind mit einer Häufigkeit von 1-3% bei SLE-Patientinnen eine relativ seltene NPSLE-Manifestation.(1,20) Auch thrombotisch/ischämisch bedingte Myelopathien können im Rahmen eines Lupus auftreten. Präsentieren kann sich die meist schnell voranschreitende Transverse-Myelopathie Erkrankung durch Ausfälle des zweiten Motoneurons (LMN), welche sich mit Schlaffheit und Hyporeflexie zeigen oder Ausfälle des ersten Motoneurons (UMN), welche durch Spastik und Hyperreflexie gekennzeichnet sind.(24)

Die kontrastmittelgestützte, T2-gewichtete Magnetresonanztomographie der Wirbelsäule zeigt sich als sehr nützliche Untersuchungstechnik, um Rückenmarkskompressionen von hyperintensiven Läsionen zu unterscheiden. Wenn mehr als drei Segmente der Wirbelsäule

Läsionen aufweisen, spricht man von einer longitudinalen Myelopathie. Im Falle eines solchen Befundes sollte das Serum auf NMO (Aquaporin) IgG-Antikörper (auch unter AQP4-IgG AK bekannt) getestet werden, um eine möglicherweise co-existierende Neuromyelitis Optica festzustellen.(2) Weiters sollte eine MR des Gehirns veranlasst werden, um Differenzialdiagnosen sicher ausschließen zu können und auch weitere NPSLE-Symptome abzuklären.(2) Dabei muss aber erwähnt sein, dass klinische als auch radiologische MR-Befunde einer Demyelinisation im Kontext einer NPSLE (Entmarkung von Nervenfasern) nicht von Läsionen einer Multiple Sklerose zu unterscheiden sind.(23)

Nicht zuletzt deshalb ist eine Rückenmarkspunktion, um den Liquor cerebrospinalis untersuchen zu können, sinnvoll. Zwar zeigen sich bei 50-70% der SLE-Patientinnen leichte, aber meist unbedeutende Abnormitäten, sehr wichtig ist jedoch der Ausschluss einer infektiösen Myelitis (bakteriell oder viral bedingt) mittels unspezifischer und mikrobiologischer Analyse.(46) Außerdem können heute durch spezifische Verfahren bereits NPSLE-charakteristische Biomarker bzw. Autoantikörper aus dem Liquor gewonnen werden.(80)

2.1.8 Bewegungsstörungen/Chorea

Unter den allgemein selten vorkommenden Bewegungsstörungen ist die Chorea, die sich in Bewegungsunruhe der Arme und Beine sowie mit unwillkürlichen Bewegungsabläufen präsentiert, die am besten dokumentierte.(1,2) Auch hier ist wieder eine Assoziation mit Antiphospholipid-Antikörpern und dem APS erkennbar. Bei gesichertem APS Nachweis werden daher Antikoagulantien empfohlen. Zum Ausschluss anderer möglicher Ursachen sollte eine MRT veranlasst werden.(2)

In der Zeitschrift „Neurology“ wurde 2008 erhoben, dass 55-65% der Patientinnen im Laufe ihres SLE nur eine Episode der Bewegungsstörung erleben, die nach einigen Wochen oder Monaten wieder ausheilt. In dieser retrospektiven Fallanalyse stieß man auch auf unerwartetes Auftreten von Bewegungsstörungen wie Parkinsonismus und eine Myoklonie. Gute Behandlungsergebnisse konnten dabei mit immunsuppressiven Medikamenten erzielt werden. Der Behandlungserfolg mit der standardisierten dopaminergen Therapie blieb

jedoch aus.(46) Trotzdem empfiehlt EULAR, eine symptomatische Behandlung mit Dopamin-Antagonisten zu versuchen.(1) Behandelt wird in einer aktiven NPSLE-Erkrankung wieder mit Glucocorticoiden in Kombination mit Immunsuppressiva wie Azathioprin oder Cyclophosphamid. (1,46)

2.1.9 Hirnnervenerkrankungen/bilaterale optische Neuritis

Die häufigste Form der Neuropathie im Zusammenhang eines NPSLE ist die des achten Hirnnervs (N. oculomotorius), seltener des fünften oder siebenten. Der pathophysiologische Mechanismus einer optischen Neuritis kann entweder inflammatorischer oder thrombotisch/ischämischer Genese sein. Eine begleitende transversale Myelopathie sowie epileptische Anfälle lassen auf ein entzündliches Ereignis hinweisen. Hingegen sprechen Antiphospholipid-Antikörper eher für ein thrombotisch/ischämisches Geschehen. Vaskuläre Okklusionen können mittels Angiographie detektiert werden. Generell wird eine Kontrastmittel-gestützte MRT-Aufnahme empfohlen. Natürlich ist eine Fundoskopie zum Ausschluss eines Papillen-Ödem sowie eine Gesichtsfeld-Untersuchung zur Differenzierung einer zentralen oder peripheren Nervenschädigung unerlässlich.(2,41)

Einer Studie aus Mexiko zufolge erbrachte Cyclophosphamid bessere Behandlungsergebnisse als Mycophenolat.(41) So wird von der EULAR derzeit intravenös verabreichtes Methylpredisolon in Kombination mit Cyclophosphamid angeraten. Trotz adäquater Therapie einer Lupus-bedingten optischen Neuritis werden schlechte Auswirkungen auf die Sehkraft registriert.(2)

2.1.10 Periphere Neuropathie

Periphere Neuropathie, meist Polyneuropathien seltener Mononeuropathien, koexistieren in der Regel mit weiteren neuropsychiatrischen Symptomen. Seltene periphere neurologische Manifestationen sind: akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Plexopathie und Myasthenia gravis. Daraus resultierende Folgen können sich als Sensibilitätsverluste, Schmerzen, Muskelschwäche oder Atrophie darbieten.(2) Zur Diagnostik werden EMG (Elektromyographie) und die NLG (Nervenleitgeschwindigkeit)

angewandt. Hierdurch können Polyneuropathien von multiplen Mononeuropathien unterschieden werden. Auch eine Differenzierung zwischen axonalen und demyelinisierenden Neuropathien ist damit möglich. Ist die Nervenleitgeschwindigkeit normal, können die Symptome durch einen Verlust kleiner intraepidermaler Nervenfasern verursacht sein; dies kann mittels Hautbiopsie gesichert werden.(2,11) Zum Ausschluss inflammatorischer Geschehen ist eine CSF-Untersuchung indiziert. Selten ist eine Nervenbiopsie nötig, um eine Diagnose stellen zu können.(2)

Die Therapie der Wahl sind auch hier wieder Glucocorticoide mit der möglichen Kombination mit Immunsuppressiva. Studien zufolge zeigen sich mit dieser Behandlung sehr gute Erfolgsquoten. In schweren Fällen ist eine Plasmapherese, i.v. Immunglobuline und Rituximab vorgesehen.(2)

Obwohl derzeit für die meisten NPSLE-Syndrome noch kein diagnostischer Goldstandard zur Verfügung steht, wird die klinische Diagnostik heute durch eine Vielzahl an Untersuchungsmethoden (serologischen, radiologischen und Liquor-Analyse) erleichtert. Dennoch sind Entwicklungsfortschritte insbesondere in der Testung von Biomarkern und der Hirntomographie erforderlich, um den zugrundeliegenden pathologischen Mechanismus für die SLE assoziierte neuropsychiatrische Erkrankung identifizieren und verstehen zu können.(2)

Aus der obigen Beschreibung der verschiedensten NPSLE-Manifestationen, lässt sich ableiten, dass grundsätzlich jede Basis-Behandlung der akuten neuropsychiatrischen Lupus-Erkrankung, mit der Gabe eines intravenösen Glucocorticoidstoßes, mit oder ohne einer Kombination von Immunsuppressiva, begonnen wird. Im nun folgenden Kapitel wird das Hauptaugenmerk auf die wichtigsten pharmakologischen, toxischen Wirkungen der derzeit gebräuchlichen und empfohlenen Therapie von NPSLE gerichtet.

3 Derzeitige therapeutische Strategien bei NPSLE

3.1 Die derzeitige Standardtherapie bei NPSLE

Die derzeitige Standardtherapie bei gesicherter NPSLE-Diagnose erfordert ein individuell angepasstes Management. Bedeutend ist, die potenziellen Ursachen einer Verschlechterung zu identifizieren und angemessen zu therapieren. Mögliche aggravierende Faktoren, wie beispielsweise Infektionen, ein Hypertonus oder metabolische Entgleisungen, gilt es auszuschalten. Gegebenenfalls sollte bei Depressionen, Psychosen, Krampfanfällen oder Kopfschmerzen eine symptomatische Behandlung erfolgen.(1)

Bei zerebraler SLE-Manifestation wird üblicherweise eine immunsuppressive Therapie mit hoch dosierten Steroiden, Azathioprin und/oder Cyclophosphamid appliziert. Da es bis heute sehr wenige Studien über erfolgreiche Behandlungsstrategien bei NPSLE gibt, konnten bis dato aber keine einheitlichen Richtlinien zur Behandlung dokumentiert werden. So kann man sich nur an wenigen Studienergebnissen orientieren. Eine kontrollierte Langzeitstudie aus Mexiko zeigte nach intravenös verabreichtem Cyclophosphamid signifikant bessere Ergebnisse als unter einer Methylprednisolon-Therapie. Insbesondere Patientinnen mit epileptischen Anfällen, optischer Neuritis, peripherer Neuropathie und Hirnstambeteiligung wiesen bessere Behandlungsergebnisse unter Cyclophosphamid auf. Bei komatösen Patientinnen und Patientinnen mit transverser Myelitis konnten keine erkennbaren Unterschiede zwischen Cyclophosphamid und Methylprednisolon erhoben werden. Ähnlich wie bei der Behandlung einer Lupusnephritis hat Cyclophosphamid eine günstige Auswirkungen auf die NPSLE-Erkrankung. Zu erwähnen ist auch, dass bei dem Versuch, die Therapie abzusetzen, binnen zwölf Monaten ein Relaps folgte.(1,41) Bedenklich sind zudem die Nebenwirkungen, die sich bei einer Langzeittherapie mit zytotoxischen Substanzen unweigerlich ergeben.

Eine weitere Open-label Studie an 13 Patientinnen mit Lupus-Psychose berichtete, dass es auch unter einer oralen sechsmonatigen Cyclophosphamid-Therapie, gefolgt von einer

Erhaltungstherapie mit Azathioprin, zu einem sehr guten Ergebnis kam. Bis auf einen Relaps konnten alle zwölf Patientinnen in Remission gebracht werden.(55)

Viele kritische Stimmen weisen aufgrund des Mangels an randomisierten, kontrollierten Studien sowie standardisierten Testmethoden darauf hin, dass die optimale Behandlung eines neuropsychiatrischen SLE weiterhin Fragen offen lässt und daher häufig eine große Herausforderung darstellt.(1)

Aus neueren Evaluierung geht hervor, dass in nahezu allen Studien Immunsuppressiva in Kombination mit Steroiden zur Therapie herangezogen wurden. Zusätzlich erhielten die Patientinnen, wenn erforderlich, eine symptomatische Therapie.(1,2)

In diesem Kapitel folgt nun eine Erläuterung der derzeitig gängigen Präparate, die bei komplexen SLE-Erkrankungen bzw. insbesondere bei zerebraler Beteiligung verordnet werden. Dabei wird kurz auf die Wirkmechanismen, Dosierungen und unerwünschten Arzneimittelreaktionen eingegangen. Da Mycophenolat mofetil eine besondere Stellung in dieser Arbeit einnimmt, erfolgt dazu eine detaillierte Beschreibung. Im Anschluss gibt eine Erörterung von verschiedenen Studien Auskunft über Vorteile oder Nachteile der jeweiligen Therapie bzw. deren Kombinationsmöglichkeiten.

3.2 Immunsuppression durch Inhibitoren der Interleukin-2-

Synthese

Treffen Lymphozyten auf ihre spezifischen Antigene, folgt eine Differenzierung sowie Proliferation der Abwehrzellen. Geregelt wird dieser Mechanismus v.a. durch Zytokine. Das sind, vereinfacht ausgedrückt Botenstoffe der Immunabwehr, die der Kommunikation zwischen Immunzellen, aber auch Körperzellen, dienen. Kommt es beispielsweise zum Kontakt eines T-Lymphozyten mit seinem spezifischen Antigen, resultiert eine IL-2 Produktion dieser T-Zelle (CD4+T-Zelle). Die Hauptwirkung von IL-2 ist die autokrine Stimulierung der T-Zell-Proliferation. Das IL-2 wirkt aber auch als Wachstumsfaktor für die NK-Zellen und verstärkt daneben deren zytolytische Aktivität. Weiters aktiviert IL-2 die Proliferation sowie die Antikörperproduktion von B-Lymphozyten.(63) Durch eine

Synthesehemmung, hervorgerufen mittels bestimmter Wirkstoffe, kann dieser entzündungsverursachende Biomechanismus gehemmt werden.(62) Welche pharmakologischen Stoffe hierbei zum Einsatz kommen und an welchen zusätzlichen immunologischen Angriffspunkten sie Wirkung zeigen, wird im folgenden Teilstück erläutert.

3.2.1 Systemische Steroide/Glucocorticoide (Prednisolon®)

Die Entfaltung der Glucocorticoidwirkung läuft über vielfältige Wege. Das umfangreiche Wirkungsspektrum der Steroide umfasst die Hemmung proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukine-1, -2, -8 und TNF- α , die Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese, eine Verminderung der Migrationsfähigkeit von Immunzellen wie Leukozyten und Makrophagen sowie die Apoptoseinduktion von Lymphozyten.(52) Durch die Hemmung von IL-1 und IL-2 wird vor allem die Aktivierung von T-Lymphozyten gehemmt, wodurch Glucocorticoide, klinisch gesehen, ihre immunsuppressive Wirkung vor allem an zellulären Immunreaktionen zeigen. Um die Synthese von Autoantikörpern zu beeinflussen bzw. zu vermindern, sind sehr hohe Steroiddosen erforderlich.(53,87)

Dosierung:

Die Steroiddosierung sollte auf die jeweilige individuelle Situation angepasst werden. Grundsätzlich wird hinsichtlich der umfangreichen Nebenwirkungen empfohlen, Glucocorticoide nicht über längere Zeiträume zu verabreichen. Allerdings ist es gerade bei Autoimmunerkrankungen häufig notwendig, Steroide über einen längeren Zeitraum zu applizieren. Hier gilt es, die erforderliche Wirkung mit der kleinsten Dosis zu erreichen. Je nach Dosierung bzw. Krankheitsaktivität kann eine „Low dose“-Therapie, eine mittel bis hochdosierte Therapie oder eine ultrahohe sogenannte Induktionstherapie verabreicht werden. Es sollte aber immer beachtet werden, dass möglichst bald eine schrittweise Reduktion eingeleitet wird.(52,53) Zur Immunsuppression, durch Glucocorticoide, werden grundsätzlich initial hohe Dosen von bis zu 1,5mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht, welche jedoch, wie schon erwähnt, alsbald unter die sogenannte Cushing-Schwelle, die bei 0,1-0,125mg/kg Körpergewicht und Tag liegt, reduziert werden sollten.(53)

Unerwünschte Nebenwirkungen:

Zu den häufigsten, überwiegend dosisabhängigen, aber doch individuell stark variierenden Nebenwirkungen zählen eine Gewichtszunahme, häufig mit cushingoidem Habitus, Akne, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, eine Infektanfälligkeit, Thromboseneigung, Blutdruckanstieg und Ödembildungen. Diese Nebenwirkungen sind nach Absetzen der Steroide in der Regel vollständig reversibel. Zu beachten sind aber besonders auch jene unerwünschten Glucocorticoid-bedingten Nebenwirkungen, die nur teilweise oder nicht reversibel sind. Hierzu gehören allen voran die steroidbedingte Osteoporose, die aseptische Osteonekrose, Hautatrophien, der graue Star und das Glaukom. Daneben sind auch die möglichen psychischen Veränderungen wie Depression oder, häufiger, eine Euphorie zu berücksichtigen. In Bezug auf Kollagenosen und rheumatische Systemerkrankungen gilt es, die seltene steroidinduzierte Vaskulitis oder die bevorzugt proximal lokalisierte Myopathie nicht als Krankheitsschub fehlzuinterpretieren und diese dann mit einer weiteren Erhöhung der Glucocorticoiddosen zu therapieren.(52,87)

Um unerwünschte Medikamentenwirkungen frühzeitig detektieren zu können, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich. Zu den empfohlenen regelmäßigen Untersuchungen bei immunsuppressiver Steroidtherapie gehören: das Blutbild, der Blutzuckerspiegel, die Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG), der Urinstatus, Elektrolytwerte sowie, bei hohen Dosen, eine augenärztliche Untersuchung. Bei längerfristigen Steroid-Einnahmen sind auch Beobachtungen der Lipidwerte, des EKG's, der Knochendichte sowie des Serumkalziums und der Kalziumausscheidung im Urin notwendig. Psychische Beeinträchtigungen machen eine psychiatrische Untersuchung erforderlich.(52,53)

Wenn kein ausreichender Therapieeffekt mit Steroiden erzielt werden kann oder eine längere höhere Steroiddosis erforderlich wäre, welche aber wegen dem hohen Risiko der steroidbedingten Nebenwirkungen nicht zu vertreten ist, können nichtsteroidale Immunsuppressiva zugezogen werden. Werden Steroide kombiniert, sollten nur Substanzen mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen eingesetzt werden. Mycophenolat und Azathioprin sind beide Antimetaboliten und sollten laut Empfehlungen nicht mit Steroiden kombiniert werden. Ist keine Kombination notwendig und steht die Reduktion der

Glucocorticoiddosen im Vordergrund, sollten andererseits primär Antimetabolite verabreicht werden. Kombiniert man Steroide mit einem weiteren Immunsuppressivum, ist unbedingt darauf zu achten, die Steroiddosis nicht zu früh sondern erst nach dem Eintritt der erwünschten Wirkung des zusätzlichen Immunsuppressivums zu reduzieren.(52)

NPSLE und Steroide:

In der Behandlung des neuropsychiatrischen Lupus sind systemische Steroide als Initialtherapeutika etabliert. Einige NPSLE-Manifestationen, wie beispielsweise Transverse-Myelitis, Psychosen oder generalisierte Krampfanfälle, machen eine hochdosierte Corticosteroid-Therapie erforderlich. Schwere Kopfschmerzen, die einem NPSLE zugeordnet werden, können gelegentlich mit einer moderaten Steroiddosis therapiert werden.(1,87)

Eine erwähnenswerte Schwierigkeit im Zusammenhang mit der hochdosierten Steroidtherapie liegt darin, dass die steroidbedingten zerebralen Nebenwirkungen oft nicht von einer SLE-Exazerbation zu differenzieren sind. Um die Dosen der Corticosteroide reduzieren zu können, ist es daher ratsam, eine Kombinationstherapie mit nichtsteroidalen Immunsuppressiva zu verabreichen.(87)

3.2.2 Cyclosporin A (Sandimmun Neoral®)

Das von einem Pilz gebildete wasserlösliche zyklische Peptid Cyclosporin hemmt selektiv die Bildung von Zytokinen die von aktivierten T-Lymphozyten induziert werden.(53,62) Der Wirkmechanismus erklärt sich durch die Komplexbildung von Cyclosporin (CsA) mit dem zytosolischen Rezeptor (Cyclophilin), wodurch es zu einer Hemmung der Proteinphosphatase Calcineurin kommt. Die Hemmung von Calcineurin führt weiters zu einer Blockade der Signaltransduktion des Antigenrezeptors. Die Folge der Transkriptionsblockade ist schlussendlich eine Hemmung der Gene für IL-2 und zwei weitere Lymphokine. Im Vordergrund steht demnach die Unterdrückung der zellulären Immunreaktionen, bevorzugt von T-Helferzellen und den zytotoxischen T-Zellen. Die Synthese von Antikörpern wird durch Cyclosporin nicht beeinflusst.(21,52,53,62)

Unter Cyclosporin kommt es erst nach ein bis zwei Monaten zu einem therapeutischen Ansprechen. Daher wird es beim SLE grundsätzlich als Kombinationspräparat verabreicht. Der Haupteinsatz von Cyclosporin ist die Therapie der membranösen Lupusnephritis. Einige kleinere klinische Studien berichteten über die positive Wirkung in anderen SLE-Manifestationen wie bei Exanthenen, Thrombozytopenie oder der aplastischen Anämie.(21) Cyclosporin wird in der Leber zu über 20 Metaboliten metabolisiert und vorwiegend über die Galle ausgeschieden. Obwohl die Elimination nicht über die Nieren erfolgt, ist Cyclosporin auf Grund seiner Nephrotoxizität bei niereninsuffizienten Patientinnen zu vermeiden.(21)

Unerwünschte Nebenwirkungen:

Im Bezug auf die immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin ist insbesondere die Nephrotoxizität mit ihren teilweise irreversiblen Schäden gefürchtet. In diesem Zusammenhang ist auch zu beachten, dass bestimmte Lebensmittel wie Grapefruitsaft oder Kamillentee sowie auch einige Medikamente (Steroide, Antibiotika, und andere) und ein höheres Lebensalter zu einer Wirkungsverstärkung mit erhöhter Toxizität führen. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen sind erhöhte Blutdruckwerte, die Neurotoxizität mit Cephalaea, Schwindel, Schlafstörungen und Parästhesien. Etwas seltener werden Krampfanfälle, eine Hepatotoxizität, Hirsutismus, Muskelkrämpfe, LDL-Cholesterin-Anstieg und Infektanfälligkeiten beobachtet.(52,53)

Aufgrund der unsicheren, individuell sehr variablen und leicht beeinflussbaren Bioverfügbarkeit sind kontinuierliche Blutspiegelkontrollen notwendig. Des Weiteren sind auch regelmäßig die Laborwerte von Kreatinin und der GFR-Wert, die Leberenzyme sowie Kalium und Magnesium zu erheben.(53) Aufgrund der breiten Nebenwirkungen ergibt sich die Notwendigkeit des regelmäßigen Blutdruckmonitorings sowie laufender Überprüfungen des Urinstatus, was für eine angemessene Dosistitration erforderlich ist.(54)

Bei längeren Einnahmen ist auch eine jährliche Funduskontrolle sowie die Erhebung des Lipidstatus notwendig. Sind anamnestische Hinweise auf eine Neurotoxizität mit Cephalaea gegeben, ist auch eine neurologische Untersuchung indiziert.(53)

SLE und Cyclosporin A:

Der therapeutische Effekt von Cyclosporin ist im Zusammenhang mit einer SLE-Erkrankung hauptsächlich durch die Fähigkeit der Antigenpräsentations-Hemmung sowie der Inhibierung der T-Zell-vermittelten Autoantikörperproduktion von B-Lymphozyten zu erklären.(21) Ein Vorteil ist, dass unter der Einnahme von Cyclosporin die Steroiddosis (Prednisolon) gesenkt werden kann.(52)

3.2.3 Tacrolimus (Prograf®)

Das Makrolid-Antibiotikum Tacrolimus bindet wie Cyclosporin an einen zyklischen Rezeptor. Daher ist auch der Wirkmechanismus von Tacrolimus dem von Cyclosporin sehr ähnlich. Auch hier werden vor allem die T-Lymphozyten in ihrer Funktion gehemmt.(52,53,62)

Aufgrund der sehr variablen Bioverfügbarkeit ist eine fortlaufende Messung klinischer Parameter und des Vollblut-Talspiegels erforderlich. In der Therapie von Autoimmunerkrankungen liegen nur spärliche Erfahrungsberichte vor.(52,53)

Unerwünschte Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen von Tacrolimus sind vielfältig. Zu erwähnen ist vor allem die Neurotoxizität, die sich mit Tremor und Parästhesien präsentiert, die Nephrotoxizität sowie diabetogene Effekte. Auch Thrombopenien, Kardiomyopathien, Juckreiz, gastrointestinale Beschwerden, Hypertonie und Hyperkaliämie können auftreten.(52,53)

3.3 Immunsuppression durch Hemmstoffe der Interleukin-2-induzierten Zellproliferation

Wie es zur Bildung von Zytokinen bzw. IL-2 kommt, wurde bereits weiter oben erklärt. IL-2 kann neben den schon erwähnten Synthesehemmern aber auch durch Inhibitoren der Zellproliferation - so genannte Zytostatika - in seiner Funktion behindert werden. In niedrigeren Dosen als zur Behandlung von Malignomen notwendig, können Chemotherapeutika immunmodulierend wirken. Daher werden sie häufig zur immunsuppressiven Therapie herangezogen. Die Wirkung der Zytostatika Azathioprin,

Methotrexat und Cyclophosphamid ist nicht spezifisch auf die Proliferationshemmung der Lymphozyten gerichtet. Trotzdem zeigen sie gute Wirkung, indem sie sowohl auf die B-Zell- als auch auf die T-Zell-Reihe wirken. Jedoch ergibt sich durch ihre unspezifische Proliferationshemmung ein breiteres Spektrum an unerwünschten Nebenwirkungen. Mycophenolat mofetil hingegen wirkt Lymphozyten-spezifischer und weist daher weniger Nebenwirkungen auf. Mycophenolat mofetil inhibiert nämlich das insbesondere in Lymphozyten für die Purinsynthese benötigte Enzym Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Aus dieser Blockierung resultiert eine selektive Proliferationshemmung der Lymphozyten.(62)

Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen Wirkstoffe für die Hemmung der IL-2 induzierten Zellproliferation näher vorgestellt.

3.3.1 Azathioprin (Imurek®)

Azathioprin wird der Gruppe der Antimetaboliten zugeordnet. Da es sich um eine inaktive „Pro-Drug“ handelt, ist es sein Metabolit, 6-Mercaptopurin, der in den Purinstoffwechsel eingreift und diesen hemmt. Dadurch kommt es zu einer Funktionsstörung der DNA- und RNA-Synthese mit einer Hemmung der Proliferation, was schließlich in der Apoptose der betroffenen Zelle mündet. Da Azathioprin bzw. sein Metabolit bevorzugt unreife T-Zellen und NK-Zellen, weniger B-Lymphozyten, angreift, hemmt es vor allem die zellulären Immunreaktionen.(21,52,53)

Dosierung:

Bei einer immunsuppressiven Therapie wird die mittlere Tagesdosis mit 1-4mg/kg Körpergewicht angegeben.(53) Da die Ausscheidung von 6-Mercaptopurin fast vollständig über die Nieren erfolgt, werden bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz Dosis-Reduktionen sowie engmaschige Kontrollen empfohlen.(52)

Unerwünschte Nebenwirkungen:

Häufig wird bereits in den ersten Wochen, nach Einleitung der Azathioprin-Therapie, eine Leuko- und Thrombozytopenie, seltener eine Anämie beobachtet. Regelmäßige Blutbildkontrollen und Differentialblutbilder sind daher notwendig. Daneben können

Arthralgien, Myalgien, eine erhöhte Infektanfälligkeit sowie gastrointestinale Beschwerden auftreten. Auch von einer Pankreatitis, Alveolitis und einer Hepatotoxizität wird berichtet. Selten kann es nach mehrjähriger Therapie zu einer nodulär regenerativen Leberhyperplasie mit Ausbildung einer portalen Hypertension kommen.(52) Infolgedessen sollten Leberenzyme, Kreatinin und die pankreasspezifische enterale Lipase bei den Kontrolluntersuchungen abgeklärt werden. Mittelfristig ist auch der Urinstatus zu überprüfen.(21,52)

Interaktionen:

Die gleichzeitige Therapie mit Allopurinol sollte vermieden werden. Denn durch die Kombination der beiden Arzneimittel kommt es zu einem dramatischen Anstieg der toxischen Wirkung (von an der Knochenmarkstoxizität) von Azathioprin. Weiters wird mit der Einnahme von Azathioprin eine Warfarin-Resistenz assoziiert.(21)

3.3.2 Methotrexat (Lantarel®)

Methotrexat (MTX) hemmt als Derivat der Folsäure das Enzym Dihydrofolsäuredehydrogenase. Daraus folgt eine gestörte DNA- und RNA-Synthese, welche die Proliferation inkompletter Zellen hemmt. Interessanterweise scheinen B-Lymphozyten empfindlicher auf Methotrexat zu reagieren als T-Lymphozyten. Was sich auch in einer verminderten Antikörperbildung, die von B-Zellen ausgeht, widerspiegelt.(52)

Dosierung:

In niedrigen Dosen wirkt Methotrexat, durch eine Hemmung der Neutrophilenadhäsion an Endothelzellen, antiinflammatorisch. Immunsuppressive Wirkungen können bei geringen Dosen (7,5-20mg pro Woche) nicht gemessen werden. Aufgrund dessen kommt es in der Therapie der rheumatischen Arthritis als langwirksames Antirheumatikum zum Einsatz.(52,53)

Eine mittlere Tagesdosis von 0,1mg/kg Körpergewicht, intravenös verabreicht, macht Methotrexat zu einem Immunsuppressivum.(53) Die durchschnittliche Resorption nach oraler Gabe liegt bei 70%, wobei sie individuell sehr unterschiedlich sein kann. Die in der

Regel einmal wöchentlich zugeführte, oral applizierte immunsuppressive Dosis liegt zwischen 10 und 25mg. Zur Behandlung des SLE wird jedoch eine parenterale Verabreichung vorgezogen. Hierdurch kann zum einen die Bioverfügbarkeit sicherer angenommen werden und zum anderen erzielt man eine stärkere Wirkung bei gleicher Dosierung.(52) SLE bedingte Indikationen wären eine Myelitis oder Arthritis.(57) Wobei erwähnt werden muss, dass über die Behandlung von SLE-Manifestationen mit MTX nur spärlich Daten zur Verfügung stehen.(21) Eine randomisierte Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie zeigte, dass bei SLE-Patientinnen, die eine wöchentliche MTX-Dosis von 15 bis 20mg über sechs Monate verabreicht bekamen, eine effektive Kontrolle über die Krankheitsaktivität möglich war. Zusätzlich konnte eine Reduktion der Steroiddosen erfolgen.(21,70)

Wie viele andere Substanzen wird auch Methotrexat vorwiegend renal eliminiert. Daher ist darauf zu achten, dass es bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Akkumulation der zytotoxischen Substanz kommt. Die begleitende Einnahme von Folsäure (2,5-5mg pro Woche), 24 Stunden nach einer MTX-Applikation, reduziert die toxischen Effekte von MTX.(52)

Unerwünschte Nebenwirkungen:

Methotrexat ist aufgrund des Risikos einer Niereninsuffizienz bei Lupusnephritis kontraindiziert. Hervorzuhebende Nebenwirkung von MTX ist insbesondere die Gefahr der Hepatotoxizität, die über eine Leberfibrose bis hin zu einer Leberzirrhose führen kann. Als besonders gefährdet gelten Patientinnen mit vorbestehenden Lebererkrankungen, Alkoholikerinnen und übergewichtige Menschen sowie Diabetikerinnen und Psoriasis-Patientinnen. Andere unerwünschte Arzneimittelreaktionen sind die Konchenmarksdepression und gastrointestinale Beschwerden. Weniger häufig kommt es zu Exanthemen, Alopezie, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörungen, Pneumonie, Lungenfibrose, kutaner Vaskulitis, Depression und Fotosensibilität.(52)

3.3.3 Cyclophosphamid (Endoxan®)

Das Immunsuppressivum Cyclophosphamid (CYC) wird der Gruppe der bifunktionellen alkylierenden Zytostatika zugeordnet. Die durch das Zytostatikum hervorgerufene kovalente

Quervernetzung von benachbarten DNA-Strängen führt zu einer Hemmung von Translation und Replikation und folglich zu einem Funktionsverlust der Zellen, was schlussendlich den Tod der Zelle bedingt. Da proliferierende Zellen, besonders aber Lymphozyten, empfindlich darauf reagieren, zählt es zu den wirkungsvollsten Immunsuppressiva. Weil die Funktion sowohl der T-Lymphozyten, als auch der B-Lymphozyten unterdrückt wird, entfaltet sich die hemmende Wirkung im zellulären wie auch im humoralen (humoral = Antikörperproduktion) Schenkel des Immunsystems.(52,53)

Dosierung:

Das überwiegend kontinuierlich oral verabreichte Immunsuppressivum wird im Rahmen von Autoimmunerkrankungen nicht zuletzt wegen des besseren Effektivitäts- zu Toxizitätsverhältnisses als i.v. Stoßtherapie (IV-CY) verordnet. Kurzfristige Maximaldosen können hierbei bis zu 40mg/kg Körpergewicht erreichen. Gewöhnlich wird bei der Stoßtherapie mit 10-15mg/kg Körpergewicht begonnen. In der Regel werden vier bis sechs i.v. Stoßtherapien in vierwöchigen Abständen gegeben. Um Komplikationen zu vermeiden, muss für eine Flüssigkeitszufuhr von über zweieinhalb Litern gesorgt sein, zusätzlich wird zum Schutz der Harnwege Mesna verabreicht.(52)

Unerwünschte Nebenwirkungen:

Die wichtigste unerwünschte Arzneimittelwirkung von Cyclophosphamid ist die Störung der Hämatopoese. Das erklärt die Notwendigkeit der anfangs in einwöchigen Abständen erforderlichen Blutbild- bzw. Differenzialblutbildkontrolle. Wenn eine Leukozytenzahl $\leq 3\text{g/l}$ vorliegt, muss eine Therapieanpassung veranlasst werden. Gleiches gilt bei Kreatininwerten $\geq 2,5\text{mg/dl}$, bzw. empfiehlt sich dann mindestens eine Halbierung der Initialdosis.(52)

Zu den häufigen Nebenwirkungen von Cyclophosphamid zählen weiters gastrointestinale Beschwerden, eine reversible Alopezie, Infertilität, und die Zystitis. Durch die hohe Flüssigkeitszufuhr und Mesna sollten Zystitiden vorgebeugt sein. Den Nebenwirkungen entsprechend, ergeben sich auch die erforderlichen Kontrolluntersuchungen, die eine Überprüfung der Leberfermente, Harnsäure und des Urinstatus umfassen.(52) Selten, aber sehr schwerwiegend ist die medikamenteninduzierte Myelotoxizität und Malignität.(21)

3.3.4 Mycophenolat mofetil/Mycophenolsäure (Cell Cept[®], Myfortic[®])

Aus den Gärungsprodukten verschiedener Pilzarten der Penicillium-Gattung stammt der Wirkstoff Mycophenolsäure für das Präparat Mycophenolat mofetil (MMF), das wie Azathioprin ein „Pro-Drug“ ist.(53) Erst der aktive Metabolit von Mycophenolat mofetil (MMF), die Mycophenolsäure (MPA), inhibiert nichtkompetitiv, selektiv und reversibel das Schlüsselenzym der Purin-De-novo-Synthese, bzw. genauer, die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMP-DH).(52,53,55) Während viele Zellen einen Großteil ihrer Purine über den „salvage pathway“ selbst wiederverwenden können, sind es besonders die T- und B-Lymphozyten, die auf die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (exakt auf die Typ II Isoform dieses Enzyms, Typ I ist in den meisten anderen Zellen vorhanden) angewiesen sind.(21,52,53) Aufgrund dessen kann von einer lymphozytenselektiven Hemmung der DNA-Synthese und Zellproliferation gesprochen werden.(52,53) Durch die Dezymierung der Guanosin und Deoxyguanidin-Nukleoside von T- und B-Lymphozyten kommt es also zu einer Inhibierung der Proliferation und folglich zu einer Hemmung der Immunglobulinproduktion (Ig). MPA unterdrückt auch die Reifung dendritischer Zellen, was ihre Fähigkeit zur Antigenpräsentation für T-Zellen verringert.(61) Darüber hinaus konnten in neueren Studien signifikante Hinweise dafür gefunden werden, dass MMF bzw. sein aktiver Metabolit (MPA) die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen unterdrücken kann sowie eine Hemmung der Leukozytenadhäsion an Endothelzellen bewirkt. (Adhäsionsmoleküle sind notwendig für Lymphozyten, um in das entzündete Gewebe migrieren zu können.) Das heißt, dass MMF auch den Schlüsselprozess der ANCA-assoziierten Vasculitis inhibieren kann.(56) Dies würde die Wirkung von MMF gegen die Gewebszerstörung von entzündetem Gewebe erklären. Zudem gibt es einige Hinweise, dass MMF die Proliferation der vaskulären glatten Muskelzellen inhibiert und dadurch die Arteriosklerose-Entstehung verzögert. Da bei Lupus-Patientinnen die vorzeitige Arteriosklerose eines der Hauptprobleme darstellt, wäre dies ein höchst wünschenswerter Effekt.(21) Dieser muss aber noch durch Human-Studien verifiziert werden.

Pharmakokinetik:

Nach oraler Verabreichung wird Mycophenolat mofetil durch eine schnelle Hydrolysierung zur freien Mycophenolsäure umgewandelt und fast vollständig resorbiert. Es folgt eine vorwiegend renale Ausscheidung des inaktiven Glucuronids.(52,53) Die Höchstwerte von MMF sind innerhalb von ein bis zwei Stunden nach erfolgter Applikation im Serum messbar. Erhöhte MMF Serumwerte können bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz ermittelt werden. Eine genaue Dosisanpassung sollte hier erfolgen.(21) Die Halbwertszeit von MMF beträgt rund 16 Stunden.(53) Zu beachten ist, dass Antacida und Cholestyramin die Bioverfügbarkeit von MMF reduzieren. Außerdem ist eine Kombination mit Azathioprin zu vermeiden.(21)

Dosierung:

Die Standarddosis von MMF beträgt 15mg/kg Körpergewicht pro Tag. Maximal kann es auf zwei (drei)g/Tag gesteigert werden.(5,53)

Indikation:

Primär wurde MMF zur prophylaktischen Behandlung einer Transplantationsabstoßung von Niere, Leber und Herz, in Kombination mit Cyclosporin und Steroiden, zugelassen.(53,55) Trotz der fehlenden Zulassung für die Behandlung des SLE wird MMF häufig als Induktionstherapie bei Lupusglomerulonephritis (GN) oder zur Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Induktionstherapie verschrieben. Auch bei immunhämolytischer Anämie und Thrombozytopenie sowie zerebraler Lupus-Beteiligung konnte MMF gute Wirksamkeit zeigen. Es scheint, dass MMF effektiv die umfassende Krankheitsaktivität kontrollieren kann, auch wenn andere Therapien fehlgeschlagen haben.(5,55,56,57) Zusätzlich demonstrieren aktuelle Studien, dass MMF, verglichen mit anderen Immunsuppressiva, eine deutlich niedrigere Inzidenz an Nebenwirkungen hat. Allerdings ist zu beobachten, dass Infektionen den wichtigsten Nebeneffekt der MMF-Therapie darstellen und unter Umständen auch schwere Folgen haben können.(57) In schwersten Fällen kann MMF in Kombination mit Cyclophosphamid auch intravenös verabreicht werden.

Unerwünschte Nebenwirkungen:

Durch die Einnahme von MMF kann es zu gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhoe oder Erbrechen kommen, was heute jedoch durch die Verwendung magensaftresistenter Kapseln

reduzierbar ist. Die seltenen Nebenwirkungen reichen von einer erhöhten Infektionsgefahr, arterieller Hypertonie, Ödemen, Kopfschmerzen bis hin zu hämatologischen Zeichen einer Leukozytopenie oder Anämie.(52,53) Die wichtigsten Nebenwirkungen der Langzeittherapie sind Infektionen, am häufigsten im Respirations-Trakt, gefolgt von Harnwegsinfektionen, gastrointestinalen Symptomen und Knochenmarkssuppressionen.(57)

In Anbetracht der niedrigen Inzidenz an unerwünschten Nebenwirkungen und der guten Verträglichkeit von MMF bei Patientinnen mit SLE und anderen Autoimmunerkrankungen sollten weitere Studien folgen, um für MMF einen anerkannten Platz in der Behandlung dieser Erkrankungen zu erlangen. Außerdem wurde, laut einer Studie aus Padova, MMF im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva als das mit dem besten Sicherheitsprofil und der besten Lebensqualität ausgezeichnet.(55)

Kontraindikationen:

Als Kontraindikationen werden florierende Infektionen, schwere Schäden an Leber, Nieren oder Knochenmark sowie Schwangerschaft und Stillzeit angegeben.(52)

Interaktionen:

Wie schon oben erwähnt kann die Resorption von MMF durch Colestyramin und Antazida beeinträchtigt werden. Aufgrund dessen sollte Azathioprin nicht zusammen mit MMF verordnet werden. Werden Acyclovir und MMF gleichzeitig verabreicht, steigen die Plasmaspiegel beider Pharmaka. Anders als Azathioprin wird MMF durch Allopurinol nicht beeinflusst.(52)

MMF in der Behandlung von SLE:

Die zugelassene und häufig angewendete Therapie der Lupus Glomerulonephritis umfasst Cyclophosphamid in Kombination mit Prednisolon, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Azathioprin und Steroiden. Zwar kann unter dieser Therapie ein Rückgang der Mortalität sowie der terminalen Niereninsuffizienz verzeichnet werden, doch sie ist mit einer Reihe von Nebenwirkungen vergesellschaftet. Diese toxischen Arzneimittelreaktionen umfassen Malignome, erhöhte Infektionsrate und Amenorrhoe. Aus diesem Grund erfolgte die Suche nach alternativen, aber ebenso effektiven Behandlungsmethoden. Unkontrollierte und offene Studien über MMF ergaben sowohl signifikante Milderung der inflammatorischen

Krankheitsaktivität als auch eine deutliche Reduktion der Proteinurie. Später folgten weitere randomisierte, kontrollierte Studien.(55) In der Studie von Contreras et al. beispielsweise wurde die Wirkung von MMF, Azathioprin und Cyclophosphamid verglichen. Diese Studie brachte das Ergebnis, dass die Patientinnen unter der MMF- und Azathioprin-Therapie eine höhere ereignisfreie Überlebensrate erbrachten als unter der Cyclophosphamid Gruppe. Auch die Relaps-Häufigkeit war in der MMF-Gruppe niedriger als in der Gruppe, die Cyclophosphamid einnahm.(72) In den letzten Jahren wurde daher MMF immer häufiger und erfolgreich zur Therapie der schweren immun-medierten Glomerulonephritis verabreicht.

Aus den vielen Studien geht hervor, dass MMF ein effektives Therapeutikum darstellt. Sowohl als Induktionstherapie als auch als Erhaltungstherapie bei Lupusnephritis mit oder ohne vaskuläre Läsionen zeigt MMF gute Behandlungsergebnisse.(55,56) Aber auch vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung von anderen SLE-Manifestationen konnten erhoben werden. Darüber hinaus zeigt MMF im Rahmen der Behandlung von autoimmunologischen rheumatischen Erkrankungen eine bessere Verträglichkeit gegenüber anderen Immunsuppressiva.(55)

Wie wirkt MMF bei neuropsychiatrischer Lupus-Manifestation?

Der Wirkmechanismus von MMF in der Behandlung autoimmuner neurologischer Erkrankungen scheint schwer fassbar zu sein. In einem Mausmodell mit experimentell allergischer Enzephalomyelitis (EAE), behandelt mit MMF vom Tag der Immunisierung für zwei Wochen, zeigte sich ein signifikant verzögerter neurologischer Krankheitsbeginn sowie eine reduzierte Antikörperreaktion auf das myelinbasierte Protein (MBP). Verglichen mit Kontrollratten, welche MMF ab dem Beginn erster klinischer Symptome verabreicht bekamen, erbrachte die Behandlung eine schnellere Genesung/Besserung der EAE und war mit einer geringeren inflammatorischen Hirnstammfiltration mit T-Zell, B-Zell, Makrophagen sowie dendritischen Zellen assoziiert. Weiters zeigten sich in MMF behandelten Hirnstämmen dieser Tiere geringere Werte an mRNA für TH-1-Zellen (IL-2, IFN- γ), TH-2-Zellen (IL-4, IL-10), TNF- α , und TGF- β (Transforming growth factor). Der Wirkmechanismus von MMF zur Verbesserung einer EAE scheint in einer Reduktion der inflammatorischen Infiltration in das Nervensystem zu liegen, nicht jedoch durch eine Suppression von Immunglobulinen oder durch Beeinflussung der Zytokinverschiebung von

TH-1 zu TH-2 Zellen. Es gibt auch zunehmend Beweise, dass MMF durch die Reduktion der NO-Produktion und Superoxide neuroprotektiv ist.(71)

3.4 Behandlungsmöglichkeiten bei Therapieresistenz

Behandlungsmöglichkeiten, bei Patientinnen mit refraktärem (NP)SLE umfassen: die Plasmapherese, intrathekale Methotrexat-Applikation mit Dexamethason, intravenöse Immunglobulin-Verabreichung und eine hämatopoetische Stammzelltransplantation. Auf Grund mangelnder Erfolge wurden diese Behandlungsalternativen in der Literatur unzureichend untersucht.(37,67)

3.4.1.1 Plasmapherese

Zwar lässt sich in Studien kein signifikanter Effekt, der für die Plasmapherese spricht, erkennen, dennoch wird sie als letzte Möglichkeit in sehr schweren und therapieresistenten Fällen angewandt.(60)

3.4.2 Immunsuppression durch Antikörper und andere Proteine

Schließlich gibt es aber noch weitere therapeutische Optionen. Beispielsweise ist es heute möglich, durch den spezifisch entwickelten monoklonalen chimären Antikörper (Rituximab), der gegen das CD20-Antigen an B-Lymphozyten gerichtet ist, eine B-Zell-Depletion zu bewirken, wodurch die Zahl der zirkulierenden B-Lymphozyten vermindert wird. Auch Antikörper gegen Antigene von T-Lymphozyten (CD3) sind in Erprobung.(53,67) Infolge der Antigen-Antikörper-Bildung kommt es insbesondere durch die komplementvermittelte Lyse zu einer Zerstörung der Lymphozyten. In neueren Ansätzen versuchen die Forscherinnen, anhand löslicher Antikörper oder Zytokinrezeptoren die Wirkung proinflammatorischer Zytokine (wie TNF- α oder IL-6) zu unterdrücken.(53)

3.4.2.1 Rituximab (MabThera®)

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das CD20-Molekül von B-Zellen. Sehr gut bewährt hat sich Rituximab bereits in der Behandlung maligner Lymphome (Non-Hodgkin-Lymphom). Bei Autoimmunerkrankungen stellt er in Kombination mit MTX eine gute Alternative dar. Erfahrungen im Rahmen der SLE-Erkrankung konnten bei therapierefraktärer Autoimmunthrombozytopenie, Lupusnephritis und zerebraler Manifestation gemacht werden. Derzeit gibt es noch keine einheitliche Dosierungsempfehlung. Als Monotherapie können 375mg/m² Körperoberfläche viermal in wöchentlichem Abstand verabreicht werden oder als Kombinationstherapie mit pulsatilen Cyclophosphamidstößen zweimal im Abstand von zwei Wochen.(52,53,57)

Unerwünschte Nebenwirkungen:

Es gibt zwar zahlreiche unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie beispielsweise Infusionsreaktionen, Neutropenie oder eine erhöhte Infektionsneigung, diese erfordern jedoch sehr selten Therapieabbrüche. Über Langzeiterfahrungen gibt es derzeit leider nur spärliche Kenntnisse.(52)

Rituximab in der Behandlung von SLE:

Neben einigen kleineren klinischen Studien und Fallberichten wurde kürzlich eine Studie an zehn NPSLE-Patientinnen durchgeführt. Bei allen Patientinnen kam es nach dem Therapiebeginn mit Rituximab zu einer schnellen Besserung oder sogar zu einer völligen Verschwinden der Symptome. Bedauerlicherweise erlitten nur vier der zehn Patientinnen in den ersten 35 Monaten nach der Behandlung keinen Relaps.(67,73)

4 Methode

Um den derzeitigen Wissensstand in der Behandlung eines neuropsychiatrischen SLE (NPSLE) erörtern und darstellen zu können, erfolgte eine genaue Literaturrecherche. Hier kamen neben der Online-Plattform „Pubmed“ auch Journale und Fachbücher zum Einsatz.

Des Weiteren folgte eine sorgfältige retrospektive Analyse von drei Patientinnen, die an SLE mit zerebraler Beteiligung erkrankten und mit Mycophenolat mofetil als Rescue-Therapie an der klinischen Abteilung für Innere Medizin am Universitätsklinikum Graz behandelt wurden. Durch Verwendung der schriftlichen und elektronischen Krankenakten (openMEDOCS) wurden die Patientinnendaten, Laborparameterverläufe, MR-Befunde sowie ein klinisches Follow-up erhoben, evaluiert und im Bericht anonymisiert zusammengefasst.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien setzten SLE-Patientinnen mit einer durch die Systemerkrankung bedingten zerebraler Beteiligung voraus. Weiters mussten die zerebralen Symptome zumindest über 5 Jahre mit Mycophenolat mofetil behandelt worden sein .

Ausschlusskriterien

SLE-Patientinnen mit neuropsychiatrischen Symptomen, die durch Infektionen, zerebrovaskulärem Insult, hypertensive oder metabolische Enzephalopathien sowie durch medikamentöse Therapie ausgelöst wurden und somit nicht durch die SLE-Erkrankung bedingt waren.

5 ERGEBNISSE

Eine mögliche schwerwiegende Komplikation der SLE-Erkrankung ist die Beteiligung des zentralen Nervensystems. Die Herausforderung wird hier zum einen durch eine diffizile Diagnostik gestellt, zum anderen liegt sie in einer adäquaten Langzeitbehandlung, um die unheilbare Krankheit in Remission halten zu können.

In diesem Kapitel wird das Krankheitsbild sowie der Krankheitsverlauf von drei Patientinnen, die an systemischem Lupus erythematodes mit zerebraler Beteiligung erkrankten, geschildert. Besonderes Augenmerk wird dabei auf den Behandlungserfolg unter der Langzeittherapie von Mycophenolat mofetil gelegt. Da es mittels empfohlener Standardtherapie mit Steroiden und Cyclophosphamid bei keiner dieser Patientinnen zu einer Remission kam, wechselte man die Therapie auf MMF. Durch den Einsatz von MMF konnten schließlich gute Erfolge verzeichnet werden.

Um einen Überblick über die Daten zu erlangen wird in der hier angeführten Tabelle 3 eine tabellarische Übersicht der Patientinnen dargestellt.

	Patientin 1 (F.E.)	Patientin 2 (M.A-E.)	Patientin 3 (R.N.)
SLE Erstmanifestation	1998	1993	1996
NPSLE-Symptome	Epilepsie Psychosen Depressionen	demyelinisierende Polyneuropathie (Myelitis)	Cephalaea/Migräne ein epileptischer Anfall Konzentrationsstörungen
Diagnose	Anhand der Klinik und MR-Befunde - zerebrale Vaskulitis		
Therapie	-	Plasmapherese	Plasmapherese
	Cortison	Cortison	Cortison
	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid	Cyclophosphamid
	Cyclosporin A		Cyclosporin A
MMF seit	März 2000	Februar 1999	Oktober 1998
Komplementverhalten C3 /C4	C3 im Normbereich C4 keine signifikante Veränderung unter MMF Therapie	Schon vor MMF Therapie Besserung der Werte – danach Stabilisierung	Nach MMF – Einleitung Normalisierung und Stabilisierung der Komplementfaktoren
ds DNA-AK	Keine signifikante Korrelation mit dem NPSLE		

Tabelle 4 Darstellung der Patientinnendaten

5.1 PATIENTINNENBERICHTE:

5.1.1 Patientin 1 F.E.

Im Dezember 1998 wurde die damals 49jährige Patientin F.E. erstmals an der nephrologischen Abteilung der Universitätsklinik Graz von der dermatologischen Ambulanz vorgestellt. Die damals angegebenen Beschwerden umfassten: diffuse Gelenkschmerzen, ein seit Jahren rezidivierender Kopfschmerz und eine sich in letzter Zeit verschlechternde depressive Verstimmung.

Im veranlassten Schädel-MR fand man erste Hinweise für eine zerebrale Vaskulitis, differentialdiagnostisch wurde an ein Multiinfarktgeschehen gedacht. Es gab keine Hinweise auf eine Nierenbeteiligung. Sowohl der klinische Verlauf als auch die klinischen Zeichen sprachen für einen SLE. Es konnten drei sichere ARA-Kriterien (Thrombozytopenie, positive ANA und dsDNA-AK) sowie zwei unsichere ARA-Kriterien (Verdacht auf zerebrale Beteiligung und Gelenksbeschwerden) bestimmt werden.

Aufgrund einer im August 1998 stattgehabten tiefen Beinvenenthrombose der rechten unteren Extremität bei Antiphospholipid-AK-Syndrom erhielt die Patientin eine Antikoagulationstherapie mit Kumarinen. Seitens der Nephrologie wurde empfohlen, diese Therapie weiterzuführen. Auch die von der Dermatologie eingeleitete Steroid-Therapie wurde wegen einer kutanen Lupus-Vaskulitis beibehalten. Daraufhin folgte eine neurologische Abklärung. Das neurologische Konsil konnte zwar den Verdacht auf eine zerebrale Vaskulitis erhärten, eine Aussage über die Akuität war jedoch nicht möglich. Aus diesem Grund wurde die bestehende Therapie mit Marcoumar und den Steroiden vorerst beibehalten. Zusätzlich wurde eine Therapie mit Antidepressiva eingeleitet.

Als man versuchte, aufgrund unerwünschter steroidbedingter Nebenwirkungen die Cortison-Dosis zu reduzieren, traten erneut starke Gelenkschmerzen auf. Daraufhin folgten mehrere Untersuchungen wie auch eine im Jänner 1999 veranlasste SPECT-Untersuchung. Diese zeigte leichte Änderungen der Hirndurchblutung mit teilweisen Rückbildungen aber auch teilweisen Akzentuierungen fokaler Veränderungen. Seitens der Neurologie und Nephrologie

folgte eine Therapieempfehlung für Azathioprin. Unter dieser Therapie kam es anfangs zu einer Verbesserung der Immunlage. Phospholipid-Antikörper konnten nicht mehr nachgewiesen werden, die Gelenksbeschwerden waren geringer als bei den Voruntersuchungen und auch die kutane Vaskulitis war verschwunden.

Im Kontroll-MR im Juni 1999 konnte allerdings keine Besserung des Befundes verzeichnet werden. Im weiteren Verlauf kam es auch zum erneuten Auftreten der Symptome sowie zu einer Verschlechterung der Beschwerden. Besonders Schwindel mit Gangunsicherheit und Benommenheitsgefühl wurden von der Patientin beklagt. Weiters berichtete die betroffene Patientin von Konzentrationsstörungen und Kopfschmerzen. Auch Zeichen einer kutanen Vaskulitis flammten wieder auf. Aufgrund dessen wurde im neurologischen Konsil auf eine Therapie mit Cyclophosphamid gewechselt. Es folgten vier pulsatile Therapien mit jeweils 600mg Cyclophosphamid. Wegen eines protrahiert verlaufenden viralen Infekts konnte der letzte Cyclophosphamidstoß erst im März verabreicht werden.

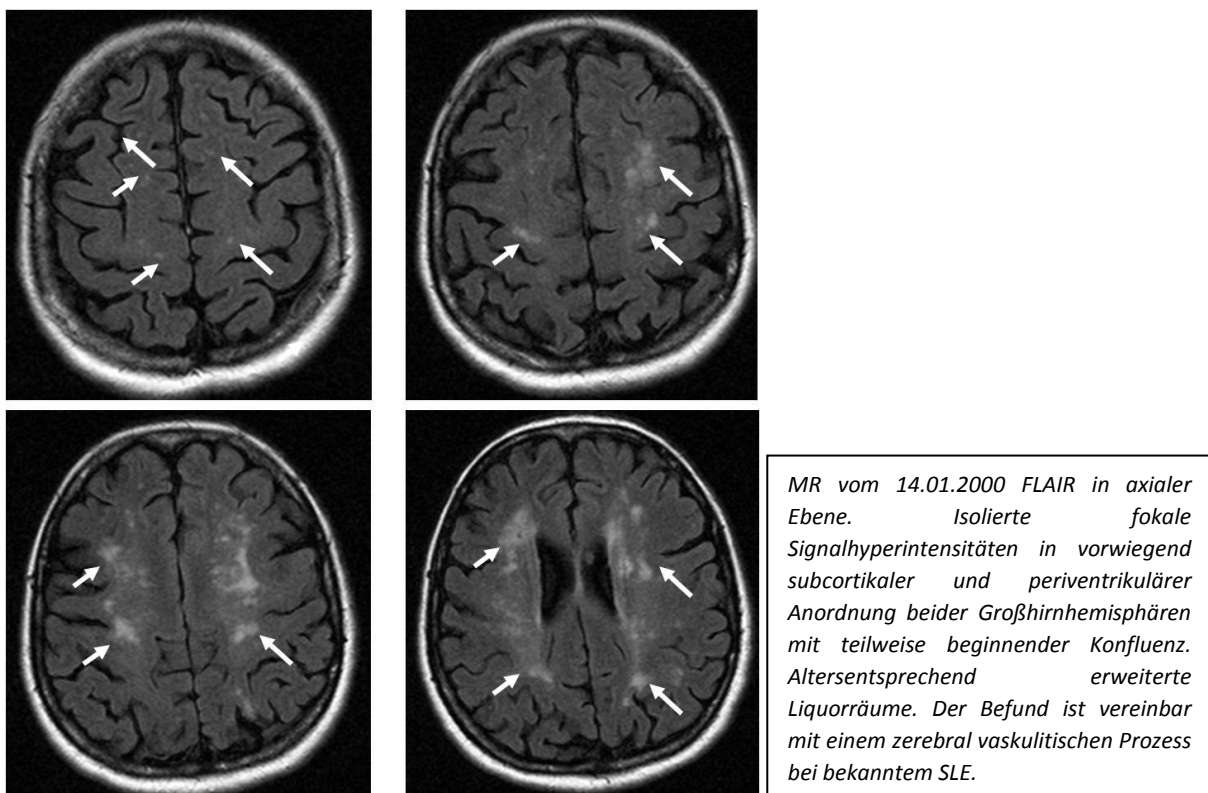


Abbildung 1 MR: Gehirnschädel; 1/2000

Einige Wochen nach Einleitung der Therapie erlitt die Patientin ihren ersten Grand Mal-Anfall. Die Neurologen interpretierten diesen als Zeichen einer floriden zerebralen Vaskulitis

im Rahmen des SLE. Auch im Kontroll-MR wurde zu dieser Zeit weiterhin ein vaskulitischer Prozess beschrieben. Ende Februar 2000 kam es zu einem zweiten epileptischen Anfall.

Daneben entwickelte die Patientin Ende Jänner eine Verschlechterung der seit über einem Jahr bestehenden und immer wiederkehrenden akralen Durchblutungsstörungen, welche sich im klinischen Bild als rezidivierende temperaturunabhängige, bläulich-rötliche Verfärbungen präsentierten. Dermatologisch wurden sowohl die klinischen Zeichen als auch die Schmerzen in der rechten Großzehe als Symptom der kutanen Vaskulitis beschrieben.

Auf den Wunsch der Patientin, die Steroide aufgrund ihrer Nebenwirkungen abzusetzen, reduzierte man die Steroiddosis langsam. Da weder unter der Therapie mit Azathioprin noch mit Cyclophosphamid eine wesentliche Besserung des gesundheitlichen Zustandes erreicht werden konnte, wurde im März 2000 eine MMF-Therapie eingeleitet.

Eine erneute Durchblutungsstörung der Akren mit Zeichen einer Livedo reticularis bzw. kutaner Vaskulitis machte ein Monat später im April 2000 einen stationären Aufenthalt notwendig. Anamnestisch gab die Patientin bekannt, das Cortison selbst abgesetzt zu haben. Zur Verbesserung der Durchblutung erhielt die Patientin während des stationären Aufenthalts Ilomedininfusionen. Um die Krankheitsaktivität zu senken, wurden gleichzeitig weiterführend Cortison und MMF verabreicht. Durch diese Therapie konnte ein deutlicher Rückgang der kutanen SLE-Aktivität und der dadurch bedingten Durchblutungsstörung beobachtet werden. In einem deutlich gebesserten Zustand verließ die Patientin zehn Tage später das Krankenhaus.

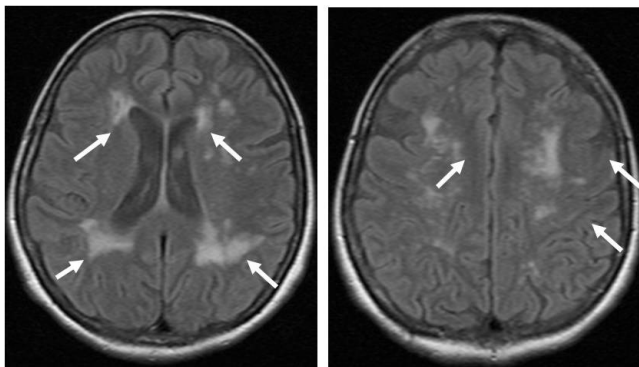
Da sich bald bemerkbar machte, dass die Steroide nicht reduziert werden konnten, einigte man sich auf eine Kombinationstherapie von MMF und Cyclosporin.

Das im Februar 2001 durchgeführte Kontroll-MR zeigte weiterhin das Bild einer zerebralen Vaskulitis. Die im Mai erneut auftretende kutane Vaskulitis an den Zehen indizierte schließlich eine Dosis-Erhöhung von MMF. Die Dosis von Cyclosporin A konnte wegen des erhöhten Blutdrucks der Patientin nicht gesteigert werden. Die Steigerung der MMF-Dosis brachte schlussendlich Erfolg, weshalb im späteren Verlauf MMF und Cyclosporin A auf eine Erhaltungsdosis reduziert werden konnten.

Von 2002 bis 2006 folgte seitens des SLE eine weitgehend beschwerdefreie Zeit. MMF und Cyclosporin A wurden im Laufe der Jahre weiter reduziert und Prednisolon konnte schließlich 2004 abgesetzt werden.

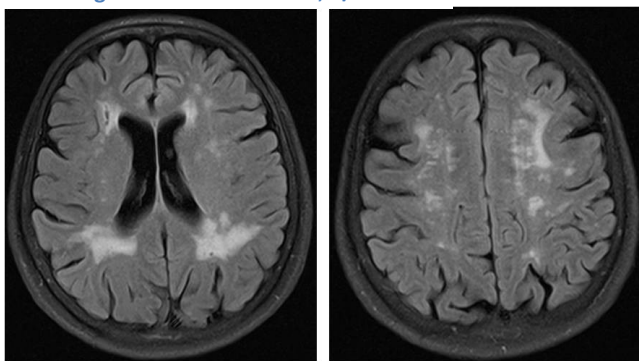
Seit November 2008 wurde MMF auf bis dato 750mg täglich und Cyclosporin A auf 50mg täglich reduziert.

Bei dieser Patientin mit dem ausgeprägt aggressiven Krankheitsverlauf der systemischen Autoimmunerkrankung und dem durch die Standardtherapie refraktären Zustandsbild, zeigte sich erst unter der Kombination von MMF und Cyclosporin A eine Besserung. Seit Einnahme von MMF konnte keine NPSLE-typische Klinik diagnostiziert werden. Da sich im Kontroll-MR allerdings auch ein Jahr nach MMF-Einleitung noch immer vaskulitische Prozesse zeigten, wurde die Dosis erhöht, wodurch auch diagnostisch eine Remission erkennbar wurde. Zwar zeigten sich im MR-Bild von 2008 sowie 2011 Veränderungen, jedoch können diese nicht als NPSLE typische Läsionen, sondern als altersentsprechende Veränderungen gewertet werden. Die unten angeführte Grafik (Abbildung 4) zeigt, dass sich die Komplementfaktoren C3 fortlaufend im Normbereich befinden, während sich die Werte von C4 erst nach Einleitung der MMF-Therapie im grenzwertigen Normbereich stabilisierten.



MR-Untersuchung vom 02.04.2008 in FLAIR Sequenz, axiale Ebene. Darstellung fleckförmiger und teilweise konfluierender Veränderungen mit erhöhter Signalhyperintensität in T2 Wichtung im Marklager beider Großhirnhemisphären, Subcortikal und im tiefen Marklager gelegen. Keine Marklagerveränderungen im Hirnstamm und Kleinhirn sowie auch keine Läsionen der Basalganglien erkennbar. Die Bildgebung spricht für Veränderungen im Rahmen einer Mikroangiopathie.

Abbildung 2 MR: Gehirnschädel; 4/2008



Verlaufs-MR vom 05.07.2011 Symmetrische Darstellung der Groß- und Kleinhirnhemisphären. Im Marklager beider Großhirnhemisphären frontal und parietal finden sich teils isolierte subkortikal gelegene und teils konfluierende perivaskuläre und im tiefen Marklager gelegene Signalhyperintensitäten, weitgehend unverändert zur Voruntersuchung von 2008. Kein abnormes Kontrastmittelenhancement.

Abbildung 3 MR: Gehirnschädel; 7/2011

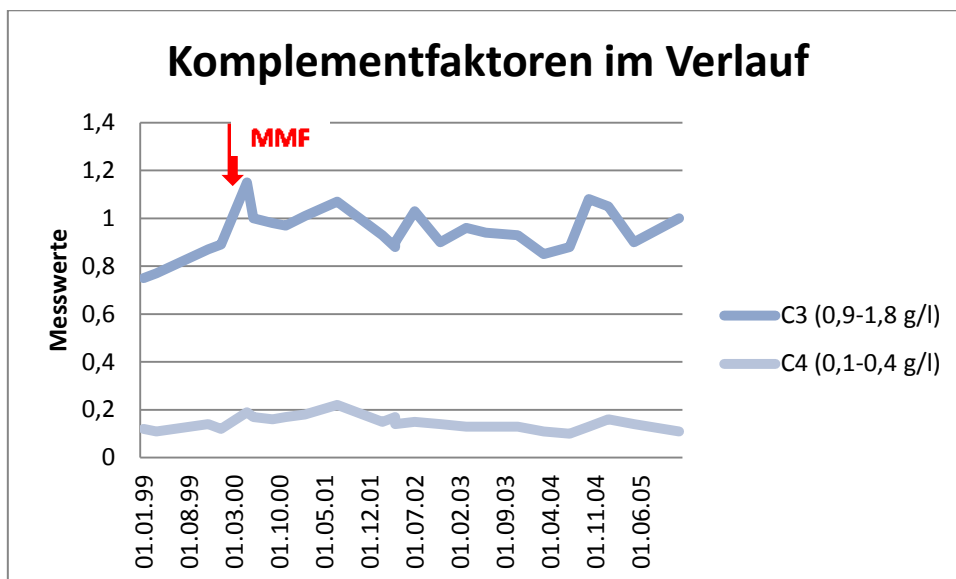


Abbildung 4 Verlauf der Komplementfaktoren; Patientin 1

5.1.2 Patientin 2 M.A.-E.

Ende 1993 wurde bei der damals 37-jährigen Patientin M.A.-E. infolge einer Vaskulitis, die sich mit Urtikaria präsentierte, erstmalig ein SLE diagnostiziert. Die damalige Befunderhebung ergab: einen latenten arteriellen Hypertonus, eine hypochrome Anämie bei Eisenmangel, einen suspekten kutanen SLE- versus Urtikaria Vaskulitis (in dermatologischer Behandlung) sowie eine geringgradige Proteinurie bei suspekter Lupusnephritis.

Auf Grund der geringgradigen Proteinurie, die im Zuge der Untersuchungen festgestellt wurde, steht die Patientin seit Februar 1994 unter regelmäßiger Kontrolle an der Nierenambulanz der Universitätsklinik Graz. Die verordnete Therapie umfasste eine eiweißarme Diät, reichliche Flüssigkeitszufuhr und die Einnahme von Renitec 10mg.

Da es zu einer Zunahme der Proteinurie kam, wurde im November 1994 eine Nadel-Nierenbiopsie durchgeführt. Diese ergab eine mittelgradige, mesangioproliferative Glomerulonephritis WHO IIb ohne Aktivitätszeichen. Neben immer wiederkehrenden Gelenksbeschwerden in den Fingern und dem für SLE typischen Schmetterlingserythem kam es ab August 1994 zu einer Zunahme der Proteinurie von 0,65g/dl auf über 4g/dl im Juli 1996. Weiters konnte eine Leukozytopenie und eine Thrombozytopenie beobachtet werden. Zeitweise gab die Patientin auch Schmerzen in den großen Gelenken an. Sie litt unter rezidivierendem Erbrechen und Diarrhoe sowie krampfartigen Mittelbauchschmerzen. Nach stationärer Aufnahme wurde eine Polyserositis durch Exazerbation des SLE ohne Hautveränderungen nachgewiesen. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin einen massiven Anstieg der serologischen ds-DNA-Antikörper mit einem Titer von 1:1760. Diese SLE-Exazerbation wurde mit hochdosierten Steroiden therapiert. Weiters wurde sie viermal einer Plasmapherese unterzogen. Zusätzlich erhielt sie damals 1000mg Cyclophosphamid i.v. als pulsatile Stoßtherapie unter antiemetischem Schutz (Granisetronhydrochlorid). Auf dieses Antiemetikum reagierte die Patientin allergisch. Die allergische Reaktion zeigten sich durch eine massive Lidschwellung. Nach Absetzen des Antiemetikums kam es zu einer Besserung der Symptome. Die immunsuppressive Therapie wurde weitergeführt.

Während dieses stationären Aufenthalts im Juni 1996 wurde als weiterer Nebenbefund ein angioneurotisches Ödem mit Atem- und Schluckbeschwerden nach Einnahme eines ACE-Hemmers beobachtet.

Bis Dezember 1996 wurden ihr sechs weitere pulsatile Cyclophosphamidstöße zu je 1000mg in monatlichen Abständen verabreicht, welche von der Patientin gut vertragen wurden. Nach Beendigung der Therapie lag die Proteinurie bei etwa 1,5g /24 Stunden Harn.

Beginnend mit Jänner 1997 war die Patientin fast ein Jahr lang weitgehend beschwerdefrei. Jedoch kam es im Dezember 1997 zu Parästhesien in beiden Beinen, Kältegefühl sowie zu einem muskulären Schwächegefühl. Seitens der Niere war sie zu diesem Zeitpunkt völlig stabil. Eine neurologische Fachuntersuchung wurde aufgrund der klinischen Symptome dringend empfohlen. Die neurologische Diagnose des daraufhin im Dezember 1997 durchgeführten EMG ergab eine Polyneuropathie vom demyelinisierenden Typ. Auch im Schädel-MR zeigte sich eine demyelinisierende zerebrale Vaskulitis im Rahmen des SLE. Weiters wurden multiple intramedullär gelegene lokale Signalhyperintensitäten, die praktisch über das gesamte Halsmark verteilt waren, diagnostiziert. Gleiche Läsionen waren im Segment TH5, im Bereich des unteren Thorakalmarks und im Conus medullaris zu finden. Es konnte von einem entzündlichen Prozess im Rückenmark ausgegangen werden. Die Klinik der Ataxie und die Schwäche in den Beinen sprachen ebenfalls für diesen Befund.

Aufgrund dessen wurde erneut eine pulsatile Stoßtherapie mit Cyclophosphamid eingeleitet. Die Patientin erhielt von Jänner 1998 bis Jänner des darauffolgenden Jahres in monatlichen Abständen zwölf Cyclophosphamidstöße die von 750mg auf 850mg und ab Juni auf 1000mg erhöht wurden. Die kumulative Dosis betrug zu diesem Zeitpunkt bereits 15g Cyclophosphamid in einem Jahr.

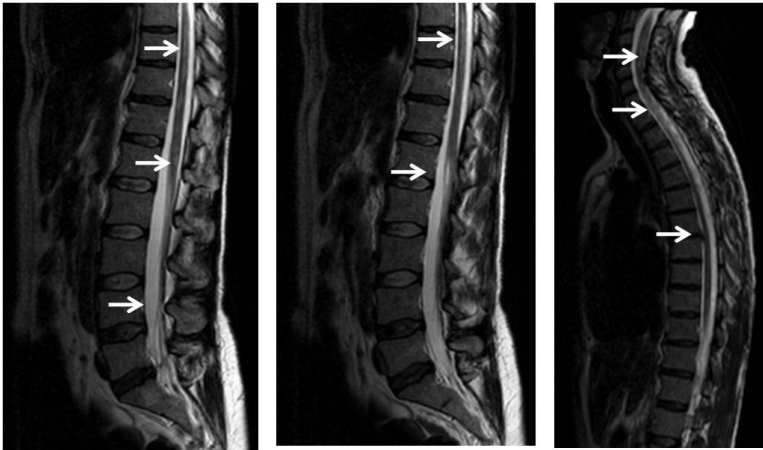


Abbildung 5 MR: Wirbelsäule; 1/1998

Ausgangs MR-Untersuchung von 19.01.1998 in T2 Wichtung, sagittale Schnittbilder der Wirbelsäule. Diskrete Auftreibung des Halsmarks sowie multiple bzw. longitudinale. Signalhyperintensitäten im zentralen Myelon. Gleiche Läsionen im Bereich des unteren Thorakalmarks (Segment T5) und im Conus medullaris. (axiale Schnittbilder liegen zur Beurteilung nicht vor)



Abbildung 6 MR: Wirbelsäule; 2/1998

Verlaufs-MR von 27.02.1998 in T2 Wichtung und sagittale Schnittebene. Leichte Rückbildung der Signalveränderungen im Halsmark als auch im Conus medullaris Bereich. Persistierend zentrale Hyperintensität um den Canalis centralis des Brustmarks.

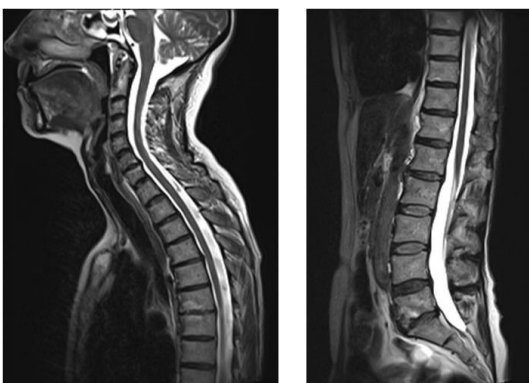


Abbildung 7 MR: Wirbelsäule; 7/2011

Kontroll-MR der WS von 06.07.2011; HWS: Normale Weite des knöchernen Spinalkanals. Regelrechtes Kaliber der Medulla spinalis von C1 bis Th4. Diskrete zentrale Signalzunahme im Myelon in Höhe C3 bis C4 (weitgehend unverändert zur Voruntersuchung) Sowohl BWS als auch LWS zeigen eine orthotope Lage des Conus medullari und ein unauffälliges Signalverhalten im Myelon. Keine Signalveränderungen mehr erkennbar.

Im März 1998 kam es trotz Cyclophosphamidtherapie zu einer weiteren Verschlechterung der Parästhesien, die links stärker betont waren als rechts. Daraufhin wurde die Cyclophosphamiddosis erhöht. Im Juli 1998 versuchte man, auf Wunsch der Patientin, die Therapieintervalle der Cyclophosphamidstöße, zu verlängern, was zu einem Relaps der zerebralen Vaskulitis mit Blasenentleerungsstörungen und tiefen Kreuzschmerzen führte. Da die Patientin Symptome einer Paraparese zeigte, wurde sie stationär Abteilung aufgenommen. Intensivierte Cyclophosphamidstöße, sowie zusätzliche hochdosierte Steroide mussten verabreicht werden. Daraufhin wurde mit der Patientin vereinbart, eine Therapie mit MMF einzuleiten und überlappend Cyclophosphamid langsam auszuschleichen.

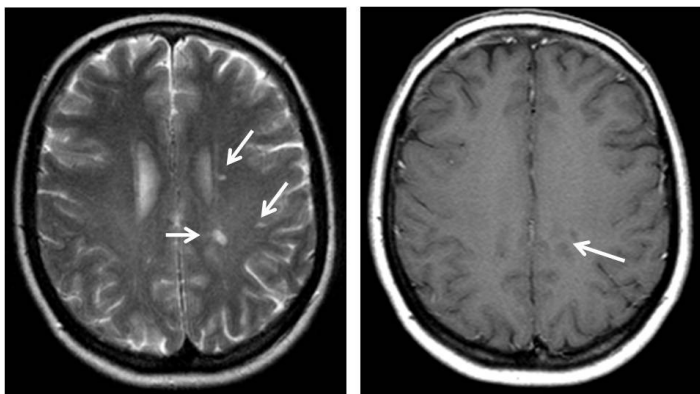
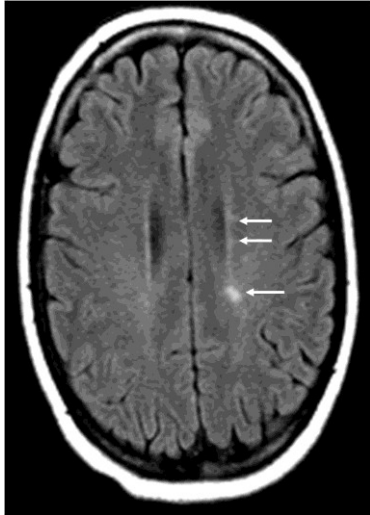


Abbildung 8 MR: Gehirnschädel; 3/1998

MR des Gehirnschädels von 30.03.1998 in a) T2 Wichtung axiales Schnittbild. b) T1 Wichtung mit Kontrastmittel Gabe. Mehrere fokale Signalhyperintensitäten im periventrikulären Marklager sowie subkortikal. Im Postkontrast-Scan diskretes Kontrastmittelenhancement im Randbereich der großen Läsion im Zentrum Semiovale frontoparietal links im Marklagerbereich des Sulcus Centralis.

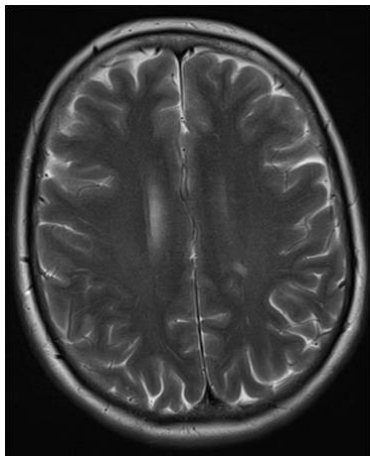
Im Februar 1999 wurde ihr schließlich erstmals MMF verordnet. Sie erhielt noch drei weitere Cyclophosphamidstöße zu je 500mg, wovon der letzte im Juni 1999 verabreicht wurde.

Unter der MMF Therapie kam es zu einer Stabilisierung des Zustands. Die Patientin war neurologisch beschwerdefrei und es traten keine weiteren Rezidive auf. Auch im Kontroll-MR konnte keine SLE-typische Veränderung diagnostiziert werden.



MR-Untersuchung vom 15.03.1999 FLAIR Sequenz in axialer Bildebene. Schnitt Centrum semiovale. Im peripheren Marklager der linken Großhirnhemisphäre befindet sich in der Präzentralregion, angrenzend an den Seitenventrikel, eine fokale Signalhyperintensität (0,7x0,4cm). Fraglich diskrete stipchenförmige Läsionen von wenigen Millimetern Durchmesser im frontalen Marklager in Höhe des Gyrus frontalis medius. Diskrete Marklagerläsion des Lobus temporalis linksseitig.

Abbildung 9 MR: Gehirnschädel; 3/1999



MR-Verlaufskontrolle 06.07.2011 Symmetrische Drastellung der Groß- und Kleinhirnhemisphären. Normale Form und Weiter des Ventrikelsystems und der äußeren Liquorräume. Im periventriculären Marklager des Lobis frontalis und parietalis linkes bestehen einzelne punkt- bis keilförmige Signalhyperintensitäten, tendenziell etwas an Größe abgenommen im Vergleich zur Voruntersuchung von 1999. Kein neuen Marklagerveränderungen erkennbar.

Abbildung 10 MR: Gehirnschädel; 7/2011

Ab Mai 2000 wurde die Dosis von Prednisolon auf 2,5mg morgens reduziert, diese konnte im April 2003 schließlich abgesetzt werden.

Im September 2003 startete ein Versuch, auch die MMF-Dosis schrittweise zu reduzieren, wodurch es im Juni 2005 zu einem deutlichen Anstieg der Proteinurie kam. Da von einer Aktivierung des SLE ausgegangen wurde und wegen der Sorge eines Wiederauftretens der zerebralen Beteiligung, wurde die immunsuppressive Therapie gesteigert. Auch mit einer Steroidtherapie wurde wieder begonnen.

Unter dieser Therapie konnte ein Rückgang der Proteinurie verzeichnet werden. Der darauf folgende stabile klinische Verlauf erlaubte im November 2006 einen erneuten Versuch, die MMF-Therapiedosis zu reduzieren. Seit Juli 2008 bis dato werden 500mg MMF verabreicht.

Abgesehen von kleineren Infekten wie Husten und einer Laryngitis ist die Patientin derzeit beschwerdefrei. Zwar wurden 2010 erhöhte ANA-Titer festgestellt, jedoch zeigte sich keine Korrelation mit dem klinischen Bild der Patientin. Auch bei der Kontrolle im Jänner 2011 wurden keine SLE typischen klinischen Befunde erhoben.

Dieser schwere Krankheitsverlauf, welcher die Patientin durch ihre Myelitis sowie die demyelinisierende Polyneuropathie sogar in den Rollstuhl zwang, konnte, nach unzureichendem Behandlungsergebnis mit CYC, schließlich eindrucksvoll und erfolgreich durch die Kombinationstherapie mit MMF und Steroiden überwunden werden. Nach wenigen Wochen unter der MMF-Therapie war es der Patientin wieder möglich, ohne technische Hilfsmittel zu gehen.

Schlussendlich kann anhand dieses Fallberichts gesagt werden, dass seit Einleitung der MMF-Therapie im Februar 1999, also seit 12 Jahren, die SLE-Erkrankung der Patientin in sehr guter Remission gehalten werden kann. Weiters zeigen die Kontroll-MR-Untersuchungen eine deutliche Rückbildungstendenz. Ebenso konnte, wie in der Abbildung 11 dargestellt, eine Stabilisierung der Komplementfaktoren erreicht werden. Auch die Nebenwirkungen der MMF-Behandlung, wie das Völlegefühl und die Hypotonie, lassen sich gut behandeln und werden von der Patientin gut toleriert.

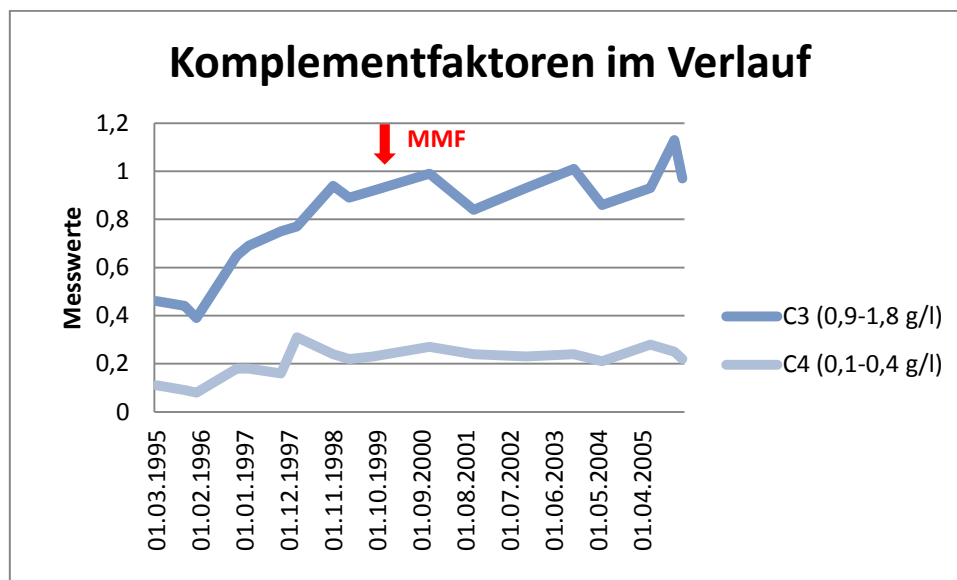


Abbildung 11 Verlauf der Komplementfaktoren; Patientin 2

5.1.3 Patientin 3 R.N.

Am 09.01.1996 wurde die 20jährige Patientin R.N. erstmals wegen des Verdachts auf eine Systemerkrankung auf der angiologischen Abteilung der Universitätsklinik Graz stationär aufgenommen. Die damalige Anamnese und klinische Untersuchung ergab rezidivierende Gelenksbeschwerden in Verbindung mit subfebrilen Temperaturen, welche sie bereits über ein Jahr begleiteten. Weiters berichtete die Patientin von einem massiven Brechdurchfall vier Wochen vor der stationären Aufnahme. Seither fühlte sie sich abgeschlagen und litt an intermittierenden Lidödemen. Die Patientin zeigte sich bei der Aufnahme in einem guten Allgemeinzustand und war zu diesem Zeitpunkt afebril. Im Combur-Streifentest konnten eine massive Proteinurie, eine Hämaturie sowie Leukozyten detektiert werden. Der Verdacht auf eine SLE-Erkrankung mit Nierenbeteiligung war nicht mehr auszuschließen. Außerdem waren im Blutbild eine normochrome Anämie mit einem Hämoglobinwert von 7g/l sowie eine Thrombozytopenie um 40.000/UL auffallend. Nach Ausschluss einer thrombotischen Mikroangiopathie folgte später die Diagnose einer disseminierten intravasalen Koagulopathie bei Anticardiolipin-AK-Syndrom.

Im Progress des Krankheitsverlaufs zeigte sich eine progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion mit einem Anstieg der Kreatininwerte auf 2,1mg/dl (0,6-1,1mg/dl) innerhalb einer Woche. Erschwerend wurde die zunehmende Proteinurie von einer daraus folgenden Hypalbuminämie begleitet, was sich auch in den entsprechenden klinischen Symptomen peripherer Ödeme manifestierte.

Initial erfolgte aufgrund der damals bestehenden Anämie und Thrombozytopenie eine Therapie mittels Plasmapherese. Doch trotz dreimaliger Plasmapherese und hochdosierten Cortisongaben kam es zu einer weiteren Verschlechterung des klinischen Zustandes mit zusätzlicher zentraler Beeinträchtigung. Im damaligen CT und MRT des Schädels zeigten sich Veränderungen ischämischer Genese, überwiegend im Basilarisbereich, was die Verdachtsdiagnose einer Lupus bedingten zerebralen Vaskulitis ergab.

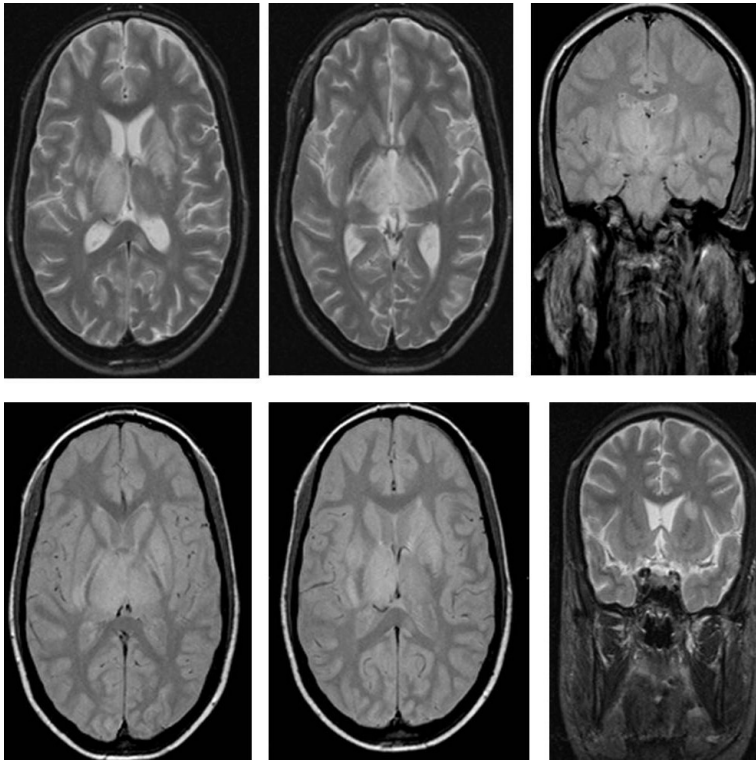


Abbildung 12 MR: Gehirnschädel; 1/1996

Initialuntersuchung MR des Gehirnschädels von 22.01.1996. Bildserie in coronaler und axialer Schnittebene in Protonenwichtung. Ausgeprägte Signalhyperintensitäten im Stammganglienbereich bzw. genauer im Bereich des Thalamushügels beidseits, im Nucleus lentiformis beidseits sowie im Nucleus caudatus links. Zeigen sich signalalterierte und unscharfe Randkonturen. Zusätzlich fleckförmige Hyperintensität im Splenum corporis callosi paramedian links. Unscharfe Rinden-Markdifferenzierung im Gyrus frontalis superior. Fokale Markveränderung angrenzend an das Trigonum des linken Seitenventrikels.

Der progrediente und äußerst aggressive Krankheitsverlauf führte indes zu weiteren Beschwerden. Im Thorax-CT wurde ein allseits deutlich über der Norm vergrößertes Herz, entsprechend einer Decompensatio cordis, mit ausgedehntem alveolären Lungenödem und beidseitigen Pleuraergüssen diagnostiziert. Eine Polyserositis sowie eine Lungenbeteiligung im Rahmen der systemischen Lupus-Vaskulitis waren nicht auszuschließen. Differenzialdiagnostisch wurde an eine begleitende Pneumonie gedacht.

Angesichts fehlender Besserung des klinischen Zustandsbildes und der zerebralen Beteiligung durch die Behandlung mittels Plasmapherese und Corticosteroiden wurde auf weitere Plasmapheresen verzichtet und die Steroidtherapie auf 1000mg pro Tag erhöht. Weiters wurde auf Grund des persistierenden Fiebers und des Verdachts einer begleitenden Infektion eine Therapie mit Ciprofloxacin eingeleitet. Noch am selben Tag kam es zu multiformen Arzneimittelexanthem am ganzen Körper sowie zu einem Lippen-, Schleimhaut-

und Glottisödem, welche eine akute vitale Bedrohung darstellten. Dieser Notfall konnte konservativ auf der Intensivstation behandelt werden.

Der besonders aggressive Krankheitsverlauf unter der hochdosierten Cortisontherapie machte eine zusätzliche immunsuppressive Therapie notwendig. Diese wurde im Jänner 1996 mit 1000mg Cyclophosphamid unter Mesna-Schutz eingeleitet. In diesem Zeitraum musste wegen eines akuten Nierenversagens mit steigenden Retentionswerten in regelmäßigen Abständen eine Hämodialyse durchgeführt werden. Schließlich bestätigte sich im März 1996 die Lupusnephritis durch das Ergebnis einer Nadelbiopsie. Die genaue Diagnose ergab eine mesangioproliferative Glomerulonephritis mit fokalen Narben und maligner Nephrosklerose.

Im Rahmen dieses Krankenhausaufenthalts kam es zu weiteren zerebralen Krampfanfällen und wiederholter Bewusstlosigkeit. Ein erneutes Gehirnschädel-CT ergab deutliche Veränderungen vereinbar mit einer zerebralen Vaskulitis bei SLE.

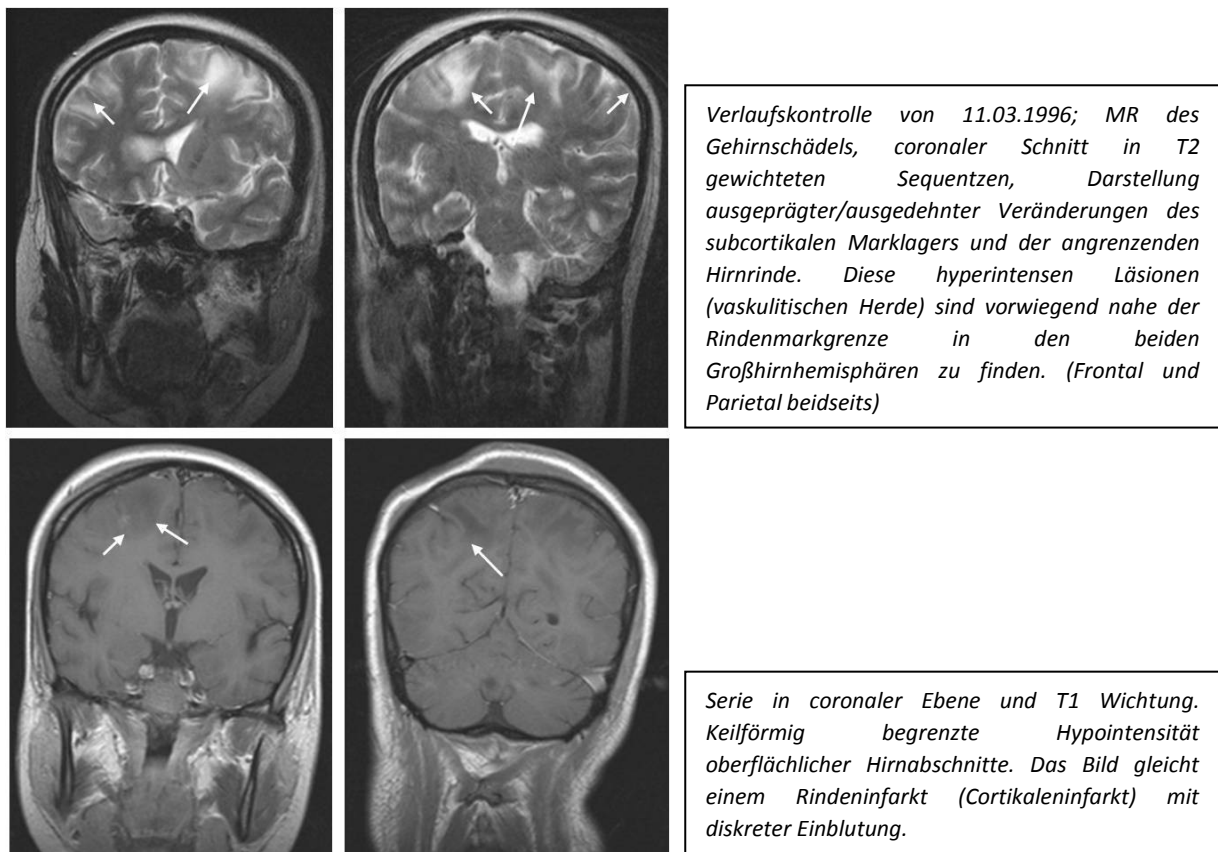


Abbildung 13 MR: Gehirnschädel; 3/1996

Nach einem fast viermonatigen stationären Aufenthalt konnte die Patientin dank einer Besserung der klinischen Symptomatik entlassen werden. Eine Dauertherapie mit Steroiden wurde verschrieben. Im Weiteren bekam die Patientin von Jänner bis August 1996 insgesamt sechs pulsatile Cyclophosphamidstöße. Aufgrund der Klinik und der nach wie vor bestehenden Nierenbeteiligung mit dem Trend einer zunehmenden Proteinurie wurde im Oktober eine Kombinationstherapie mit Cyclosporin A eingeleitet.

Im Oktober 1997 erfolgte wegen eines erhöhten Kreatinin-Wertes und einer arteriellen Hypertonie eine Umstellung von Cyclosporin A auf Azathioprin. Obwohl die Patientin seit der Einnahme von Azathioprin an Müdigkeit, Leistungsminderung sowie an Übelkeit und Erbrechen mit erhöhter Temperatur litt, suchte sie nicht die Ambulanz auf. Erst nach Durchsicht der Laborwerte wurde sie im November stationär aufgenommen. Unter der Therapie von Azathioprin war es zu einer toxischen Bizytopenie (Anämie und Leukozytopenie) gekommen. Die Einnahme von Azathioprin wurde pausiert. Zur Besserung des schlechten Blutbildes wurden Erythropoetin und GCSF über vier Tage verschrieben sowie eine antibiotische Therapie zur Abschirmung einer Infektion bei subfebrilen Temperaturen und erhöhtem CRP verordnet. Unter dieser Therapie kam es rasch zur Konsolidierung des Blutbildes und zum Rückgang der Entzündungswerte. Vor Entlassung folgte wieder eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf eine reduzierte Dosis von Azathioprin, 50mg täglich abends.

Nach einer längeren, weitgehend beschwerdefreien Periode kam es im Oktober zum Auftreten des für den SLE typischen Schmetterlingserythems im Gesicht, zu Durchfall und Vertigo, bei einem Blutdruck von 90/60mmHg. In diesem Zusammenhang wurde ein drastischer Komplementsturz beobachtet.

Es zeigte sich, dass die Therapie nicht ausreichte, um die Krankheit in Remission zu halten. Daher erfolgte, nach Absprache mit der Patientin, im Oktober 1998 eine Umstellung der Therapie auf MMF.

Im November 1998 wurden bei subfebriler Temperatur und dem noch leicht sichtbaren Schmetterlingserythem auch klinische Zeichen einer akral betonten, kutanen Vaskulitis diagnostiziert. Blickdiagnostisch zeigten sich an den Zehen livide Verfärbungen, die zentral

leicht eingedellt erschienen. Das Labor für Kälteagglutinine war positiv. Da die maximale MMF-Wirkung erst nach zwei Monaten zu erwarten war, galt die Patientin zu diesem Zeitpunkt als nicht ausreichend immunsupprimiert.

Zur Therapie der akralen Durchblutungsstörung leitete man daraufhin eine erfolgreiche Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern ein und steigerte die Dosis von MMF sowie Prednisolon.

Da eine gute Remission der SLE-Erkrankung erreicht wurde, konnte die tägliche Dosis von MMF Anfang 1999 auf 1000mg und jene von Prednisolon auf 2,5mg reduziert werden. Es folgte eine weitgehend beschwerdefreie Zeit.

Unter der Therapie zeigte sich über fast zwei Jahre eine Stabilisierung der Laborwerte mit klinischer Remission des SLE. Eine geplante Kontroll-Nierenpunktion im April 2001 ergab jedoch eine mittelgradige mesangioproliferative Glomerulonephritis, kombiniert mit einer herdförmigen perimembranösen Glomerulonephritis (Stadium I) mit fokaler Vernarbung. Eine geringgradige Arteriopathie konnte ebenfalls beobachtet werden. Bei entsprechender Klinik ist dieser Befund mit dem SLE, Stadium IV vereinbar. Aufgrund des Rebiopsie-Ergebnisses, einer Progression der Lupusnephritis, wurde eine pulsatile Cyclophosphamidtherapie eingeleitet. In Summe erhielt die Patientin vier Cyclophosphamidstöße zu je 750mg in monatlichen Abständen. Danach folgte die neuerliche Remissionserhaltungstherapie mit MMF.

Im August 2003 wurden Beinödeme sowie eine Zunahme der Proteinurie diagnostiziert. Die Patientin gab an, die Steroide für ein Monat ausgesetzt zu haben, sie nun aber wieder einzunehmen. Neben einem rezidivierenden Schmetterlingserythem und Schwankungen der Proteinurie, konnte unter der Therapie mit MMF eine Remission über vier Jahre erreicht werden.

Da die Patientin wiederholt längere Zeiten im Ausland (USA) verbrachte und nach wie vor verbringt, sind keine regelmäßigen Kontrollen seitens der nephrologischen Abteilung der Universitätsklinik Graz möglich. So kam es, dass die Patientin die MMF-Therapie wegen eines

Infekts ohne Absprache absetzte und sich auf Grund dessen im August 2008 mit oralen Ulzera, Gelenkschmerzen, Cephalaea und Konzentrationsstörungen präsentierte.

Die Patientin setzte aus unbekanntem Gründen 2010 wiederum die MMF für vier Monate ab. So kam es im Frühjahr 2010 zu einer neuerlichen SLE-Exazerbation, welche sich mit Fieber, Gelenkschmerzen, oralen Ulzera und einer kutanen Vaskulitis manifestierte. Mit April 2010 folgte eine Wiedereinleitung der MMF-Therapie.

Zusammenfassend wird hinsichtlich der imponierenden MR-Verlaufsveränderung auf diese Bilder hingewiesen. Bei der Patientin zeigte sich in den MR-Bildern von 1996 (siehe oben) eine folride vaskuläre Ischämie. Bezugnehmend auf die Grunderkrankung des SLE, sprachen diese massiven hypoxisch bedingten Veränderungen in erster Linie für eine ausgeprägte Gefäßerkrankung. (zerebrale Vaskulitis bei bekanntem SLE). Auch die Klinik zu diesem Zeitpunkt (zerebrale Krampfanfälle), die dem obigen Bericht zu entnehmen ist, harmonierte mit diesem Befund. Interessant dabei ist, dass sich ein Jahr später eine fast vollständige Remission der zerebralen Veränderungen darstellte.

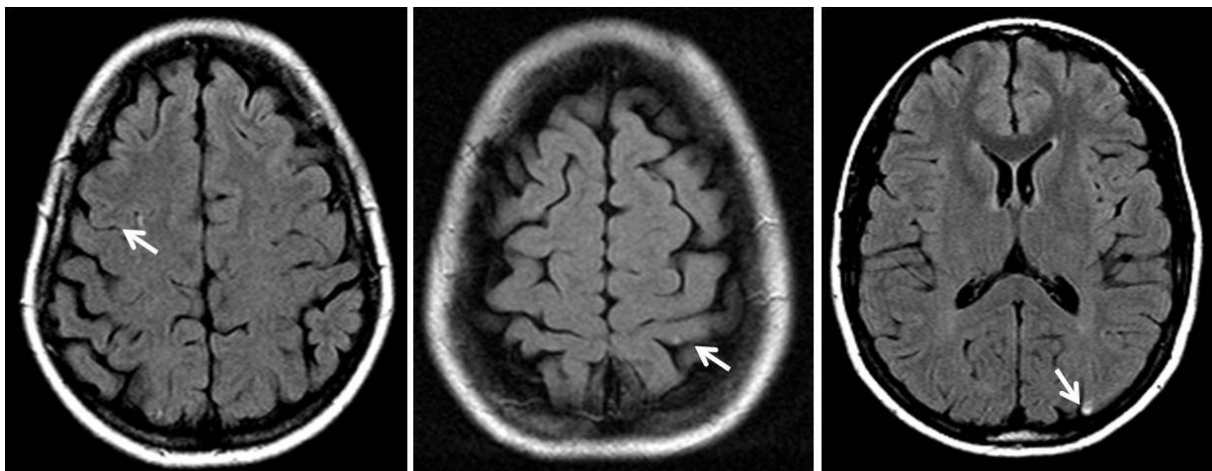


Abbildung 14 MR: Gehirnschädel; 7/1997

Verlaufskontrolle/ MR-Untersuchung vom 10.07.1997 FLAIR in T2/ axiale Schnittbilder. Umschriebene fokale signalabnorme kortikale Läsion im Gyrus frontalis hochparietal rechts, im Gyrus Postcentralis links, rechts sowie am Occipitalpol links. Die Hyperintensitäten entsprechen Mikroinfarkten welche im Rahmen peripherer Gefäßerkrankungen auftreten können. Gegenüber den Vorbefunden ist das Signalverhalten des Gehirnparenchyms unauffällig. Es findet sich kein pathologisches KM-Enhancement und auch kein Hinweis für ein aktives cerebrales Geschehen.

Auch bei späteren MR-Verlaufskontrollen konnten keine MR-Hinweise für ein aktives zerebrales Krankheitsgeschehen diagnostiziert werden. Da jedoch keine Besserung der renalen SLE-Beteiligung erfolgte, wurde 1998 ein Therapieversuch mit MMF gestartet. Durch diese Behandlung kam es zur Remission der GN, sowie zur Remissionserhaltung der zerebralen Vaskulitis. Es zeigte sich auch, dass die Absetzversuche, welche in diesem Beispiel, durch die schlechte Compliance der Patientin bedingt, zu krankheitsspezifischen, jedoch nicht zu neurologischen Flairs führten. Erneute MMF-Einnahmen führten aber immer wieder zu einer Besserung. Infolge des guten Ansprechens auf die MMF-Therapie wurde eine Langzeittherapie mit MMF weiterhin empfohlen.

Auch bei dieser Patientin konnte nach Einleitung der MMF-Therapie eine Stabilisierung im Komplementverhalten verzeichnet werden. Sowohl C3 als auch C4, wie aus der Abbildung 15 zu entnehmen ist, liegen nach Einnahme von MMF im Normbereich.

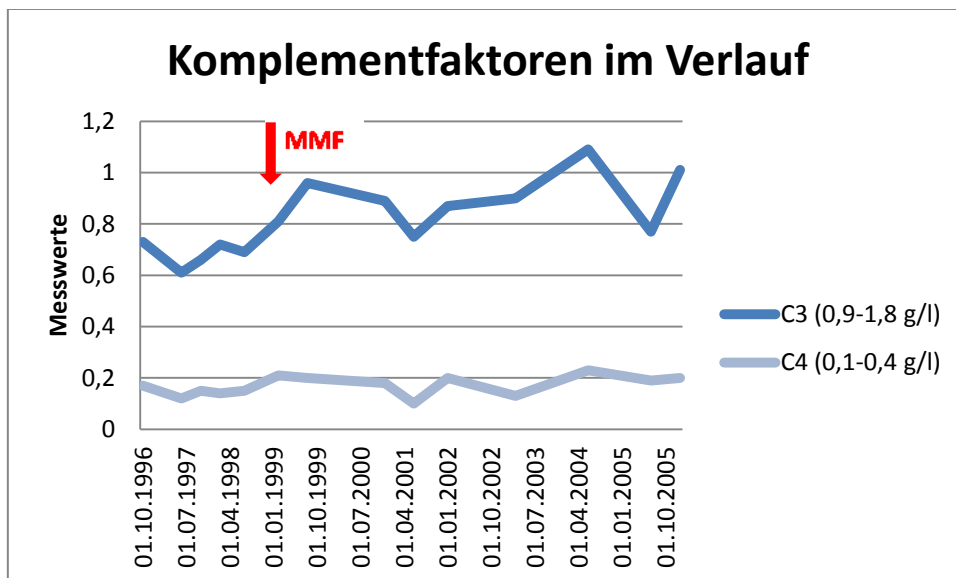


Abbildung 15 Verlauf der Komplementfaktoren; Patientin 3

6 Diskussion und Zusammenfassung der Patientinnenberichte

SLE ist eine systemische Autoimmunerkrankung, induziert durch eine Immunantwort gegen allgegenwärtige, meist intranukleäre Autoantigene. Die Ätiologie der systemischen Autoimmunerkrankung ist multifaktoriell und betrifft prinzipiell Frauen im gebärfähigen Alter. Patientinnen mit SLE können ein heterogenes Bild klinischer Manifestationen entwickeln. Diese umfassen Hautausschläge, Photosensitivität, orale Ulzera, Arthritis, Serositis, Glomerulonephritis, hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie und neurologische Symptome. Im Falle einer Mitbeteiligung des zentralen und/oder des peripheren Nervensystems spricht man vom neuropsychiatrischen Lupus, abgekürzt NPSLE.(75) NPSLE kann im Krankheitsverlauf eines SLE zu jeder Zeit auftreten, auch wenn keine serologische Aktivität sichtbar ist oder andere systemische Manifestationen fehlen.(67)

NPSLE ist eine schwere und potenziell lebensgefährliche Manifestationsform des SLE, die je nach Literaturzitat in 37-95% der Fälle auftritt(1) Abgesehen von der dokumentierten Häufigkeit und der Ernsthaftigkeit dieser Erkrankung, bedingt der mangelnde diagnostische Goldstandard eine große Herausforderung, um primären ZNS-Lupus von sekundären neuropsychiatrischen Manifestationen, die unabhängig vom SLE auftreten, unterscheiden zu können. Die vom ACR (American College of Rheumatology) bekannte und auch in dieser Diplomarbeit angewandte standardisierte Nomenklatur, welche sich auf 19 NPSLE-Syndrome bezieht, beinhaltet Standards und Empfehlungen für Labortests und bildgebende Verfahren. Zwar hilft diese standardisierte Nomenklatur, in komplizierten Situationen Klarheit zu schaffen, und macht eine internationale Vergleichbarkeit von statistischen Daten möglich, jedoch klinische Diagnosekriterien können weiterhin nicht daraus gezogen werden.(2,9)

Demzufolge gibt es derzeit keinen diagnostischen Test, der sensitiv und spezifisch für NPSLE ist. Die Diagnose basiert auf klinischen Einschätzungen und Beurteilungen von Symptomen, immunologischen Verfahren, MR-Untersuchungen und psychiatrischen sowie

neuropsychiatrischen Tests.(2) Neuere Studien weisen auf die bessere Sensitivität der SPECT gegenüber der MRT hin, andere Studien fanden neue mögliche Marker in der CSF-Diagnostik.(2,17,67,59) Diese neuen, noch zu verifizierenden Untersuchungsmodalitäten klingen sehr vielversprechend, um die Diagnose, das Krankheitsmonitoring sowie den Therapieerfolg der NPSLE-Erkrankung besser evaluieren zu können.

Auf Grund der Komplexität der neuropsychiatrischen Lupus-Erkrankung und seiner sehr variablen klinischen Manifestationsformen, einhergehend mit einer unklaren Pathogenese, und wegen des Mangels an verfügbaren verlässlichen Krankheitsaktivitätsmarkern, bleibt die Behandlung des NPSLE empirisch.(67) Das Ziel der Behandlung ist es, Endorganschäden zu verhindern.

Hohe Corticosteroid-Dosen und intravenöse Cyclophosphamid-Stöße (CYC) stellen derzeit die gebräuchliche Behandlungsform dar, um die Immunsuppression einer schweren SLE-Manifestation zu erreichen. Trotz der intensiven Immunsuppression kommt es bei einigen Patientinnen unter der Behandlung mit CYC zu einem unzureichenden Ansprechen. Darüber hinaus ergeben sich nicht selten Einschränkungen bzw. Probleme durch die Toxizität von CYC.(33) Insbesondere häufig vorkommende Störungen in der Hämatopoese sowie schwere Infektionen und eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz (Infertilität) offenbaren die Unzulänglichkeiten der CYC-Therapie.(52,33) Daher sind weniger toxische und/oder effektivere Therapiealternativen erforderlich.(33)

Mycophenolat mofetil (MMF) ist ein Immunsuppressivum, welches zur routinemäßig prophylaktischen Behandlung nach Organtransplantationen in den letzten Jahren eine weite Verbreitung gefunden hat. Auf Grund der Effizienz und des hohen Sicherheitsprofils von MMF (MMF gilt als sehr spezifisches Immunsuppressivum mit dafür ausgesprochen geringer Toxizität) wird es immer häufiger auch in anderen Gebieten der Medizin eingesetzt. So kommt es speziell im Rahmen von Autoimmunerkrankungen, und hier insbesondere beim SLE, zunehmend zur Anwendung.(71,33) Sowohl unkontrollierte als auch kontrollierte Studien verschiedener ethnischer Gruppen bestätigten die Effizienz von MMF zur Induktions- und Erhaltungstherapie der proliferativen und membranösen Lupus-Nephritis.(33,71,82,83) Während sich derzeit die meiste Information im Zusammenhang des SLE über die

Lupusnephritis herleitet, wird dem Erfolg ihrer Therapie folgend, MMF auch in der Behandlung verschiedener nicht-renaler SLE-Manifestationen angewandt.(71,84)

Bei den in dieser Arbeit vorgestellten Patientinnen, welche sich mit sehr unterschiedlichen, aber jeweils äußerst schweren SLE-Verläufen präsentierten, wurden unter der üblichen Behandlung mit Glucocorticoiden sowie der CYC-Stoßtherapie keine befriedigenden Behandlungserfolge erzielt. Erst unter der MMF-Therapie konnten sie in eine klinisch anhaltende Remission gebracht werden. Das Ansprechen auf die MMF-Therapie präsentierte sich dabei sehr unterschiedlich. Zeigten sich bei Patientin 1 (F.E.) klinisch seit Einnahme keine weiteren klinischen NPSLE-Symptome (sie litt an epileptischen Anfällen und Psychosen), musste jedoch zur Kenntnis genommen werden, dass sich im Kontroll-MR ein Jahr nach Einnahme weiterhin vaskuläre Läsionen erkennen ließen. Erst nach einer Dosiserhöhung brachte man die NPSLE in Remission. Die kutanen Durchblutungsstörungen der Patientin konnten dadurch nicht signifikant verbessert werden. Patientin 2 (M.A.-E.), deren Verlauf mit einer Invalidisierung, bedingt durch eine Myelitis, einherging, konnte durch die Therapie mit MMF nach nur einmonatiger Einnahme wieder gehen. Unter der Langzeit-Therapie mit MMF ist die Patientin seit bereits 12 Jahren neurologisch beschwerdefrei. Im Gegensatz zu Patientin 1 (F.E.) konnte bei Frau M.A-E. nach Einnahme von MMF auch eine Normalisierung des vorher deutlichen Komplement-Mangels erkannt werden. Patientin 3 (R.N.), die mit 20 Jahren einen äußerst fulminanten Krankheitsverlauf erlitt, konnte ebenfalls erst durch MMF eine Remission, nicht nur der zerebralen, sondern auch der renalen SLE-Beteiligung erreichen. Außerdem zeigte sich auch bei ihr eine Besserung bzw. Stabilisierung im Komplementverhalten.

Den Erkenntnissen und Recherchen zufolge, scheint MMF ein sicheres und erfolgreiches Medikament zu sein, welches die NPSLE-Erkrankung in Remission halten kann. Daneben erweist es sich auch als geeignet, die gesamte systemischen Erkrankung unter Kontrolle zu bringen.(85)

Was unter anderem bei allen drei Patientinnen beobachtet werden konnte, ist, dass es nach Reduktions-Versuchen von MMF, oder aufgrund von Non-Compliance, primär nie zu neuropsychiatrischen, sondern zu anderen systemischen SLE-Manifestationen, wie z.B. einer Verschlechterung einer Lupusnephritis kam.

Wegen der Korrelation zwischen den Anti-dsDNA-AK und der Entwicklung einer Lupusnephritis gingen einige Forscherinnen der Frage nach, ob erhöhte Serum-Titer der Anti-dsDNA-Antikörper auch mit dem NPSLE korrelieren. Während in der Literatur einige Berichte diese These unterstützten, gab es auch Ergebnisse, welche den Zusammenhang von AK im Serum und den NPSLE widerlegten.(59) Der Evaluierung unsere Patientinnendaten zufolge konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen SLE-typischen Antikörpern im Serum und dem neuropsychiatrischen Lupus erfassen. Einzig bei Frau R.N. war der Titer für ANA unter der MMF-Therapie von 1999-2007 nicht messbar (negativ). Durch die schlechte Compliance der Patientin, die MMF eigenständig absetzte, kamen die ANA-Titer jedoch wieder in den positiven Bereich, ohne vorhandene neurologische Auffälligkeiten zu entwickeln, sehr wohl aber renaler (Proteinurie). Derzeit zeigt sich bei Frau R.N. unter MMF wieder eine fallende Tendenz der ANA-Werte.

Worauf im Zusammenhang mit den SLE-typischen Autoantikörpern aber hingewiesen werden sollte, ist, dass es laut neuesten Erkenntnissen einer 2011 veröffentlichten Publikation eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten NMDAR-Antikörper in der CSF und dem NPSLE zu geben scheint.(59) Dies gilt es jedoch zu verifizieren.

Keine der in dieser Studie untersuchten Patientinnen erhielt MMF als first-line-Therapie. Die vielversprechenden Ergebnisse der vorliegenden Fallberichte könnten das vielleicht in Zukunft ändern. In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass MMF effektiv die Krankheitsaktivität des neuropsychiatrischen Lupus (ebenso wie die Lupus-bedingte Nephritis) reduziert und sich durch seine geringe, wenig toxische Nebenwirkungsrate sehr gut als Langzeittherapeutikum eignet, um den NPSLE in Remission zu halten.

QUELLEN

- (1) Hanly JG. 37 The Nervous System in Systemic Lupus erythematosus. Mosby Elsevier. Systemic Lupus Erythematosus. George C Tsokos, Caroline Gordon, Josef S Smolen. 2007;414-28.
- (2) Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis published online. 2010. Aug;1-9.
- (3) Merz H, Feller AC. 4 Grundlagen der Immunreaktionen. Elsevier Urban&Fischer. Pathologie. Böcker, Denk, Heitz. 3.Auflage 2004;136-41.
- (4) Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. Brain 2004;127:1200-9.
- (5) Märker-Hermann E, Poralla T. 12 Rheumatischer Formenkreis. Elsevier Urban&Fischer. Internistische Therapie 2010•2011. Weihrauch T R, 18.Auflage 2010; 874-6.
- (6) Rogers MP. Psychiatric Aspects. In: The Clinical Management of Systemic Lupus erythematosus. 2nd edition. Schur PH(Ed), Lippincott, Philadelphia 1996.
- (7) Bodani M, Kopelman MD. A psychiatric perspective on the therapy of psychosis in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2003;12(12):947-9.
- (8) Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndroms: a population-based evaluation. Arthritis Rheum. 2001. Oct;45(5):406-9.
- (9) Katsumata Y, Harigai M, Kawaguch Y, et al. Diagnostic reliability of magnetic resonance imaging for central nervous system syndromes in systemic lupus erythematosus: a prospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11:13.
- (10) Hermann M, Muñoz LE, Lauber K, et al. Die Bedeutung einer unvollständigen Beseitigung apoptotischer Zellen für Ätiologie und Pathogenese des SLE. Zeitschrift für Rheumatologie 2. 2010;152-6.
- (11) Tseng MT, Hsieh SC, Shun CT, et al. Skin denervation and cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus. Brain. 2006;129(4):977-85.
- (12) Neuwelt CM, Lacks S, Kaye BR, et al. Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1995;98(1):32-41.
- (13) Bonelli M, Smolen JS, Scheinecker C. Treg and lupus. Ann Rheum Dis. 2010;69.
- (14) Hoffman R, Maldonado DO and M E. T-Cells and Systemic Lupus Erythematosus. Mosby Elsevier. Systemic Lupus Erythematosus. George C Tsokos, Caroline Gordon, Josef S Smolen. 2007;95-102.
- (15) Schwarz RH. T cell anergy. Annual Review of Immunology. 2003;21:305-34.
- (16) Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, et al. Cytotoxic therapy in systemic lupus erythematosus. Experience from a single center. Medicine (Baltimore). 1997;76(6):432-7.
- (17) Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of Rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. Ann Rheum dis. 2007;66(4):470-5.
- (18) Zhang J, Xu X, Liu Y. Activation-Induced Cell Death in T-Cells and Autoimmunity. Cellular & Molekular Immunology. 2004;1(3):186-92.

- (19) Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Prevalence of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *J Nerv Ment Dis.* 1986;174(6):357-64.
- (20) Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology (Oxford.)* 2002;41(6):605-18.
- (21) Papadimitraki ED, Boumpas DT. Cytotoxic Drug Treatment. Mosby Elsevier. Systemic Lupus Erythematosus. George C Tsokos, Caroline Gordon, Josef S Smolen. 2007;498-508.
- (22) Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Effects of a stress-reduction program on psychological function, pain, on psychical function of systemic lupus erythematosus patients: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;51(4):625-34.
- (23) Graham JW, Jan W. MRI and the brain in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12(12):891-6.
- (24) Birnbaum J, Petri M, Thompson R, et al. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60(11):3374-87.
- (25) Liossis S-NC, Tsokos GC. 11 B-cells in Human Systemic Lupus Erythematosus. Mosby Elsevier. Systemic Lupus Erythematosus. George C Tsokos, Caroline Gordon, Josef S Smolen. 2007;103-8.
- (26) Rider V, Li X, Abdou NI. 9 Hormonal Influences in the Expression of Systemic Lupus Erythematosus. Mosby Elsevier. Systemic Lupus Erythematosus. George C Tsokos, Caroline Gordon, Josef S Smolen. 2007;87-94.
- (27) Hanly JG, Urowitz MB, Su L, et al. Prospektive analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:529-35.
- (28) Bertsias GK, Ioannidis JB, Boletis J, et al. EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus: literature based evidence for the selection of endpoints. *Ann Rheum Dis* 2009;68:477-83.
- (29) Horn F, Moc I, Schneider N, et al. Biochemie des Menschen Das Lehrbuch für das Medizinstudium. Thieme. 3 Auflage. 2005;271-73.
- (30) Krishnan S, Chowdhury B, Juang Y-T, et al. Overview of the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Mosby Elsevier. Systemic Lupus Erythematosus. George C Tsokos, Caroline Gordon, Josef S Smolen. 2007;55-63.
- (31) Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, et al. The Euro-Pospholipid Project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009;18:889-93.
- (32) Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipi-antibody-syndrome. *N Engl J med.* 1995;332:993-7.
- (33) Mok CC, Mak A, To CH. Mycophenolate mofetil for Lupus related myelopathy. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):971-3.
- (34) Bertoli AM, Alarcón GS. 1 Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. Mosby Elsevier. Systemic Lupus Erythematosus. George C Tsokos, Caroline Gordon, Josef S Smolen. 2007;1-15.
- (35) Zanderman-Goddard G, Peeva E, Shonfeld Y. Genderinfluences SLE-immuncells, genetics, experimental models and lupus patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2010;297-9.

- (36) Denburg SD, Carbotte RM, Denburg JA. Corticosteroids and neuropsychological functioning in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;Sep; 37(9):1311-20.
- (37) Psychrembel W(Hg.). *Klinisches Wörterbuch*. 261. Auflage. Walter de Gruyter 2007;1141.
- (38) Sibbitt Jr WL, Brandt JR, Johnson CR, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndroms in pediatric-onset of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1536-42.
- (39) Harrison MJ, Morris KA, Horton R, et al. Results of intervention for lupus patients with self-perceived cognitive difficulties. *Neurology* 2005; 65(8):1325-7.
- (40) Zhou HQ, Zhang FC, Tian XP, et al. Clinical features and outcome of neuropsychiatric lupus in Chinese: a analysis of 240 patients. *Lupus*.2008;17(2):93-9.
- (41) Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olgúin-Ortega L, et al Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(4):620-5.
- (42) González-Durate A, Cantú-Brito CG, Ruano-Calderón L, et al. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol*. 2008;59(6):320-3.
- (43) Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2004;63(10):1808-12.
- (44) Höfler G, Kirchner TH. 47 Generalisierte immunologische Krankheiten. Elsevier Urban&Fischer. *Pathologie*. Böcker, Denk, Heitz. 3.Auflage 2004;1115-9.
- (45) Weber R, Fontana A. 4 Status febrilis. Georg Thieme. *Siegenthalers Differentialdiagnose Innere Krankheiten – Vom Symptom zur Diagnose*. Walter Siegenthaler. 19.Auflage 2005;184-6
- (46) Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 Patients. *Neurology*. 2007; 69(7):644-54.
- (47) Bartolucci P, Bréchnignac S, Chohen P,et al. Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus: a retrospective study on 10 patients. *Lupus* 2007;16(10):817-22.
- (48) Sanna G, Piga M, Terryberry JW, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: vertebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus*. 2000;9(8):573-83.
- (49) Sibbitt WL Jr, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in Neuropsychiatric systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999;42(10):2026-38.
- (50) Werdan K, Russ M. 2 Grundlagen der Notfall- und Intensivtherapie. Urban & Fischer /Elsevier *Internistische Therapie* 2010•2011. Weihrauch TR, et al. 2010;18. Auflage:96-7.
- (51) Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin*. HEROLD. 2008; 618-21.
- (52) Poralla T, Märker-Hermann E. 2 Immunsuppressive Therapie. Elsevier Urban&Fischer. *Internistische Therapie* 2010•2011. Weihrauch TR, 18.Auflage 2010;129-47.
- (53) Schild HJ, Förstner U. 16 Immunpharmakologie und Pharmakotherapie entzündlich - rheumatischer Erkrankungen. Elsevier Urban&Fischer. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 2009;10.Auflage:371-9.
- (54) Griffiths B, Emery P, Ryan V, et al. The BILAG multi-centre open randomized controlled trial comparing cyclosporin vs azathioprine in patients with severe SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:723.

- (55) Iaccarino L, Rampudda M, Canova M, et al. Mycophenolate mofetil: What is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases?. Elsevier. *Autoimmunity Reviews* 6. 2007;190-5.
- (56) Weixin H, Chunbei L, Honglang X, et al. Mycophenolate mofetil versus Cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 23. 2008;1307-12.
- (57) Wang F, Wang N, Li J. Analysis on the infection among patients with nephritic syndroms and systemic vasculitis treated with mycophenolate mofetil. Springer. *Clinical Rheumatology* 2010;29(9):1073-4.
- (58) Mok CC, Lau CS, Wong RW. Treatment of lupus psychosis with oral cyclophosphamide followed by azathioprine maintenance: An open-label study. Elsevier. *The American Journal of Medicine* 2003;115(1):59-62.
- (59) Diamond B, Bloom O, Abed Y Al, et al. Moving towards a cure: blocking pathogenic antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Intern Med*. 2011;269(1):36-44.
- (60) Girndt M. 8 Nieren und Harnwege. Elsevier Urban&Fischer. *Internistische Therapie* 2010·2011. Wehrauch T R, 18.Auflage 2010;693-6.
- (61) Villarreal MC, Hidalgo M, Jimeno A. Mycophenolate mofetil: an update. *Drugs of Today* 2009;45(7):521-32.
- (62) Lüllmann H, Mohr K, Hein L. Taschenatlas der Pharmakologie. Thieme. 5.überarbeitete und erweiterte Auflage.2004;306-9.
- (63) Horn F, Moc I, Schneider N, et al. Biochemie des Menschen Das Lehrbuch für das Medizinstudium. Thieme. 3 Auflage.2005;408-13.
- (64) Ward MM, Polisson RP. A meta-analysis of the clinical manifestations of older-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989;32(10):1226-32.
- (65) Rus Voleta, Via CS. Cytokins in Systemic Lupus erythematosus. Mosby Elsevier. *Systemic Lupus Erythematosus*. George C Tsokos, Caroline Gordon, Josef S Smolen. 2007;109-16.
- (66) Youinou P, Jamin C. The weight of interleukin-6 in B-cell-related autoimmune disorders. *Journal auf Autoimmunity*. Elsevier.2009;206-9.
- (67) Efthimiou P, Blanco M. Pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and potential biomarkers. *Mod Rheumatol*. Springer. 2009;19:457-68.
- (68) Obrach H, Zandman-Goddard G, Boaz M et al. Prolactin and Autoimmunity: Hyperprolactinemia Correlates with Serositis and Anemia in SLE Patients. *Clinic Rev Allerg Immunol*. Springer.2011;50-9.
- (69) Saha Aubhrajit, Tieng A, Pepeljugoski KP, et al. Prolactin. Systemic Lupus Erythematosus, and Autoreactive B Cells: Lessons Learnt from Murine Models. *Clinic Rev Allerg Immunol*. Humana Press.2011;40(1):8-15.
- (70) Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo control trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26(6):1275-9.
- (71) Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:329-37.
- (72) Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004;350(10):971-80.
- (73) Tokunaga M, Sato K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20)for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4);470-5.

- (74) Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med*. Elsevier 2010;16(2):47-57.
- (75) Okamoto H, Kobayashi A, Yamanaka H. Cytokines and Chemokines in Neuropsychiatric Syndroms of Systemic Lupus Erythematosus. *J Biomed Biotechnol*. 2010;1-8.
- (76) Unterman A, Nolte JES, Boaz M, et al. Neuropsychiatric Syndroms in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum*. Elsevier. 2010;1-11.
- (77) McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, et al. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64(2):297-303
- (78) Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, et al. The prevalence of neuropsychiatric syndroms in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001;57(3):496-500.
- (79) Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, et al. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med*. 1991;81(296):975-84.
- (80) Sun L, Chen H, Hu C, et al. Identify Biomarkers of Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus by Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry Combined with Weak Cation Magnetic Beads. *J Rheumatol*. 2011;38(3):454-61.
- (81) Alao AO, Chlebowski S, Chung C. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus Presenting as Bipolar I Disorder With Catatonic Features. *Psychosomatics*. 2009;50(5):543-7.
- (82) Chan TM. Mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis-7years on. *Lupus*. 2008;17(7):617-21.
- (83) Ginzler EM, Dooly MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005;353:2219-28.
- (84) Pisoni CN, Karim Y, Cudrado MJ. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: an overview. *Lupus*. 2005;14:9-11.
- (85) Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 Patients ; *J Rheumatol*. 2005;32(6):1047-52.
- (86) Fritzler MJ, Wiik A. 22F Standardization of Autoantibody Testing in Systemic Rheumatic Diseases. Mosby Elsevier. *Systemic Lupus Erythematosus*. George C Tsokos, Caroline Gordon, Josef S Smolen. 2007;265-73.
- (87) Almani M, Urowitz M. 45 Systemic Steroids. Mosby Elsevier. *Systemic Lupus Erythematosus*. George C Tsokos, Caroline Gordon, Josef S Smolen. 2007;487-97.