

Diplomarbeit

**Systemischer Lupus erythematodes
im Kindesalter**

eingereicht von

Katharina Hager

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
Klinische Abteilung für Allgemeinpädiatrie**

unter der Anleitung von Betreuer

**Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ.
Siegfried Gallistl**

Linz, am 13.11.22

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.

Linz, am 13.11.22

Katharina Hager e.h.

Danksagung

Hier möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Primär geht mein Dank an meinen Betreuer Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Siegfried, der mir immer für offene Fragen zur Verfügung stand. Natürlich ein Dank auch wegen des extrem schnellen Beantwortens aller meiner Emails.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir durch ihre Unterstützung dieses Studium ermöglicht haben und immer einen guten Rat für mich parat haben.

Danke auch an meine Geschwister, auf die ich mich immer verlassen kann.

Zu guter Letzt danke an meinen Partner Florian, der mich, während der Verfassung dieser Arbeit, sowohl emotional als auch technisch jederzeit unterstützte.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Epidemiologie	3
3	Ätiopathogenese	5
3.1	Immunpathogenese	6
3.1.1	Komplementsystem	6
3.1.2	Mustererkennung	8
3.1.3	Zytokine	10
3.1.4	Plasmazytoide dendritische Zelle	11
3.1.5	Immunkomplexe	11
3.1.6	Apoptose	11
3.1.7	MikroRNA	13
3.1.8	B-Lymphozyten	14
3.1.9	T-Lymphozyten	15
3.1.10	Immunpathogenese der Nephritis	16
3.2	Genetik	17
3.2.1	Monogenetischer SLE	17
3.2.2	Polygenetischer SLE	19
3.3	Hormone	20
3.4	Medikamente	22
3.5	Erreger	23
3.6	Umwelteinflüsse	24
3.6.1	UV-Licht	24
3.6.2	Vitamin D	24
3.6.3	Rauchen	25
3.6.4	Silica und Pestizide	25
4	Diagnostik	27
4.1	Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology ACR	27
4.2	Klassifikationskriterien der Systemic Lupus International Collaborating Clinics SLICC	28
4.3	Anamnese	28
4.4	Klinische Untersuchung	29
4.5	Laboruntersuchung	29
4.5.1	Entzündungsparameter	29
4.5.2	Hämatologische Werte	30
4.5.3	Immunologische Werte	31
4.5.4	Harnanalyse	33

4.6	Nierenbiopsie	34
4.7	Genetische Untersuchung	34
4.8	Apparative Diagnostik	35
5	Klinik	38
5.1	Allgemeinsymptome	38
5.2	Haut und Schleimhäute	39
5.3	Stützapparat	40
5.4	Muskulatur	42
5.5	Niere	43
5.6	Seröse Häute	43
5.7	Kardiopulmonales System	44
5.8	Hämatologie	44
5.9	Nervensystem	45
5.10	Gastrointestinaltrakt	46
6	Therapie	47
6.1	Antimalariamittel	48
6.2	Steroide	49
6.3	Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)	50
6.4	Immunsuppressiva	50
6.4.1	Mycophenolat mofetil	50
6.4.2	Azathioprin	50
6.4.3	Methotrexat	51
6.4.4	Cyclophosphamid	51
6.4.5	Calcineurininhibitoren	51
6.5	Biologica	52
6.5.1	Belimumab	52
6.5.2	Rituximab	52
6.6	Prävention und Allgemeinmaßnahmen	53
7	Komplikationen und Prognose	55
8	Diskussion	57

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANF	Antikernfaktoren
Anti-dsDNA-AK	Anti-doppelstrang DNA Antikörper
Anti-ssDNA-AK	Anti-einzelstrang-DNA Antikörper
BAFF	B cell activating factor
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reactive Protein
DNase	Desoxyrubinuclease
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DMARDs	Disease-modifying Antirheumatic Drugs
dsDNA	Doppelstrang Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
EMG	Elektromyographie
ER-alpha	Estrogen receptor alpha
EULAR	European League Against Rheumatism
GK	Glukokortikoide

HLA	humanes Leukozytenantigen
IFN-alpha	Interferon alpha
IFN-beta	Interferon beta
IFN-gamma	Interferon gamma
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-21	Interleukin-21
IRF	Interferon regulatory factor
IRF5	Interferon regulatory factor 5
ITP	immun-thrombozytopenische Purpura
LDH	Laktatdehydrogenase
MHC	Major Histocompatibility Complex
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
MyD88	myeloid differentiation primary response 88
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
NF-kB	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
PAMP	pathogen Associated Molecular Pattern
pDC	plasmazytoide dendritische Zelle
PKCD	Protein Kinase C delta
RNA	Ribonukleinsäure
SHARE	single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe
SLE	systemische Lupus erythemathodes
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Sm-AK	Smith-Antikörper
SNEC-IC	secondary Necrotic Cell Immune Complex
STAT4	signal Transducer and Activator of Transcription 4
ThC	T-Helferzellen
TLR	toll-like-Rezeptor
TLR7	toll-Like-Rezeptor 7
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TNFAIP3	Tumor Necrosis Factor Alpha Inducible Protein 3
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

1	Prävalenz in den USA [9].	4
2	Multifaktorielle Genese des SLE [2].	5
3	Überblick Immunpathogenese des SLE [13].	7
4	Wege der Komplementkaskade [17].	8
5	Epitoperweiterung [15].	15
6	Klassifikationskriterien der EULAR und ACR [60].	36
7	Immunologische Klassifikationskriterien der SLICC [62].	37
8	Schmetterlingserythem [30].	39
9	Ursachen der Verringerung der Knochenmasse im Falle eines SLE [69]. . .	41
10	Jaccoud Arthropathie [5].	42
11	Schema zur ophthalmologischen Kontrolle unter Hydroxychloroquin [81]. .	49

Kurzfassung

Der systemische Lupus erythematoses ist eine Autoimmunerkrankung, die zur Gruppe der Kollagenosen gehört. Er manifestiert sich in etwa einem Drittel der Fälle bereits im Kindesalter. Die genaue Ätiopathogenese konnte bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt werden. Immer mehr Studien weisen jedoch auf das Zusammenspiel verschiedener Faktoren hin. Hierzu zählen unter anderem genetische Prädispositionen, Umwelttrigger und immunologische Fehlregulationen. Das Diagnostizieren eines pädiatrischen SLE gestaltet sich meist noch schwerer als im Erwachsenenalter. Dies ist einer sehr unspezifischen Klinik wie Fieber, Lymphknotenschwellung und Müdigkeit geschuldet. Oftmals werden diese Zeichen als Infektsymptomatik verkannt und erst zeitverzögert abgeklärt. Eine frühzeitige Diagnosestellung im Kindesalter soll durch das Einsetzen verschiedener Scores und laborchemischen Untersuchungen erleichtert werden. Das schnelle Erkennen eines SLE ist essenziell, da sich ein früher Therapiebeginn besonders günstig auf das Verhindern von Organschäden auswirkt. Es gibt sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Maßnahmen, die zur Schubreduktion und Eindämmung der Krankheitsaktivität bei Kindern genutzt werden können. Das am meisten eingesetzte Basistherapeutikum ist Hydrochloroquin. Im Kindesalter wird strikt von einer längerfristigen Steroidgabe abgeraten.

In dieser Arbeit soll ein Überblick über den SLE bei pädiatrischen PatientInnen gegeben werden. Eine Zusammenfassung über die Häufigkeit und Krankheitsverteilung weltweit wurde aus verschiedenen Studien hergestellt. Die verschiedensten Aspekte der Ätiopathogenese werden besprochen und mit immunologischen Hintergrundinformationen aufgearbeitet. Aktuell bestehende Hypothesen zu prädisponierenden Faktoren sind ebenfalls enthalten. Weiters werden die genauen Möglichkeiten der Diagnostik, sowie die spezifische Klinik näher dargestellt. Therapieempfehlungen, die bei pädiatrischem SLE aktuell zum Einsatz kommen, sowie deren Auswirkungen auf die Prognose sind ebenfalls Teil dieser Arbeit. Neue Medikamente, die möglicherweise für die Therapie bei SLE im Kindesalter Anwendung finden, werden am Ende kurz thematisiert.

Abstract

The systemic lupus erythematosus is an autoimmune disorder, which is assigned to the rare group of connective tissue disorders. Around one-third of all SLE-patients are diagnosed in childhood-age. Until the present time the etiopathogenesis of the pediatric SLE is not completely clear. Many studies were done in this area, in the last few years. They detected a big interaction between genetic predisposition, immunodysfunction and environmental factors. The diagnosis of childhood-onset SLE is more difficult than in adulthood. The reason for that are very unspecific symptoms like fever, lymphadenopathy and fatigue. In many cases these signs are misdiagnosed as infection and cause a delay in the diagnosis of an SLE. As a helpful tool for an early diagnosis a few scores were published. There is also a big range of laboratory testings that can be done to detect an SLE. An early recognition of SLE is very essential, because the therapy in an early stage of disease, is extremely beneficial in preventing organ damage. There are both drug and non-drug therapies that can be used to reduce the number of relapses and control disease activity in pediatric patients. Hydrochloroquin is used in every child as basic drug therapy. The longterm use of steroids should be strictly avoided in pediatric patients.

The aim of this thesis is to give an overview of SLE in childhood-age. A summary of the incidence and prevalence worldwide is given from various studies. The various aspects of the etiopathogenesis and the immunological background are included. Further hypothesis on the origin of SLE are discussed in the thesis. The specific clinical signs and symptoms in pediatric patients and the different tools for the diagnosis are described. The therapeutic options that are in use at the moment and the ones that might be used in the future will be shown. Furthermore their effect on the prognosis and complications in pediatric SLE patients will be demonstrated.

1 Einleitung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine komplexe Autoimmunerkrankung, die der Gruppe der Kollagenosen zugeordnet wird. Aufgrund von unterschiedlichen immunologischen Vorgängen kommt es zu Autoantikörperbildungen und Immunkomplexablagerungen, die aus DNS, Anti- DNS, Komplement und Fibrin bestehen. Diese kleinen Bestandteile können sich im ganzen Körper verbreiten und zu chronischen Entzündungen an diversen Stellen des Körpers führen. Die variablen Lokalisationen der Ablagerungen und Antikörperbildungen führen zu multiplen körperlichen Beschwerden. Wegen der Verbreitung der Krankheitssymptome über den gesamten Organismus spricht man von einem systemischen Lupus erythematoses [1].

Typischerweise ist der SLE mit einem Auftreten bei Frauen im gebärfähigen Alter assoziiert [1]. Dies ist jedoch bei weitem nicht immer der Fall. Bereits 20 Prozent der Fälle von SLE treten vor dem 18. Lebensjahr auf [2]. Im jungen Alter zeigt sich, ab der Entwicklung der Pubertät, auch die eingangs erwähnte Dominanz des weiblichen Geschlechts. Vor dem Anstieg der weiblichen Geschlechtshormone, vor allem des Östrogens, liegt eine annähernd gleiche Verteilung zwischen beiden Geschlechtern vor [3]. Die Ätiopathogenese des pädiatrischen SLE ist in den letzten Jahren Thema vieler Studien geworden. Durch diese Forschung konnten genetische Faktoren besser untersucht werden, da diese im Kindesalter häufiger Ursache für die Krankheit sind. Bisher sind jedoch nach wie vor nicht alle Faktoren, die zur SLE Entstehung beitragen, bekannt.

Der Name des SLE leitet sich vom lateinischen Wort „lupus“ für Wolf ab, da die rötlichen Hautläsionen an Wolfsbisse erinnern sollen [4]. Die Krankheitssymptome betreffen nicht nur die Haut, sondern können in nahezu allen Organsystemen auftreten, wie zum Beispiel Lymphknoten, Gelenken, Niere, ZNS, Blutgefäße etc. Wegen der starken Vielfalt der Symptome wird der SLE häufig als „Chamäleon“ bezeichnet [5].

Vor allem im Kindesalter äußert sich der SLE häufig mit atypischen allgemeinen Krankheitszeichen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Lymphknotenschwellung und Schmerzen des Bewegungsapparats. Diese atypischen Symptome können zu einer verzögerten Diagnosestellung führen. Es sollte bei Vorliegen von oben genannten Allgemeinsymptomen, ohne genau feststellbare Ursache, an die Möglichkeit einer SLE-Erkrankung gedacht werden [6]. Des Weiteren zeigt sich bei frühem Erkrankungsbeginn meist eine Tendenz zu schwereren Verläufen. Das bedeutet man kann eine sehr starke Prognoseverbesserung erzielen, wenn die Erkrankung schnellstmöglich erkannt und spezifisch therapiert wird. Bei Nicht-

erkennen kann, als Folge von Organschädigungen und Infektionen, ein lebensbedrohliches Zustandsbild eintreten [6].

Die bereits genannten neuen Forschungsergebnisse zu genetischer Prädisposition, Umwelteinflüssen, und anderen Faktoren, die die Entstehung von SLE begünstigen, sollen hier durch diese Arbeit strukturiert dargestellt werden. Da ein Drittel der SLE Symptome bereits im Kindesalter auftreten, ist eine genaue Kenntnis über die typischen und atypischen Symptome, im Klinikalltag wünschenswert. Die pädiatrischen Therapieoptionen die in den letzten Jahren untersucht wurden, werden ebenfalls aufgezeigt werden.

2 Epidemiologie

Der systemische Lupus erythematoses findet sich weltweit, mit einer Prävalenz von 40 pro 100.000 Personen und einer Neuerkrankungsrate von 5–10 pro 100.000 Personen. Es zeigt sich eine Häufung der Fälle bei Frauen im gebärfähigen Alter von 10:1 (w:m) [1]. Diese Zahlen sind jedoch eine Erhebung der Gesamterkrankungen, nicht spezifisch der im Kindesalter. Vor der Pubertät lässt sich keine signifikante Erkrankungshäufigkeit eines Geschlechtes feststellen. Hier zeigen sich Raten von 1,2:1 (w:m) [7].

Die Daten für SLE im Kindesalter variieren laut dem Literaturreview *Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus*, welches 13 Studien in Nordamerika, Asien und Europa analysiert, sehr stark. Die Prävalenz liegt zwischen 1,89–25,7 pro 100000 Einwohner. Es zeigte sich eine Inzidenzrate von 0,36–2,5 pro 100000 Einwohner pro Jahr. Diese breite Spanne an unterschiedlichen Erhebungen kann durch verschiedene Faktoren erklärt werden. Zum einen wurden keine einheitlichen Altersgruppen in den einzelnen der zwölf Studien gewählt. Somit sind höhere Zahlen vor allem dort zu finden, wo die Altersgruppe bis 19 gewählt wurde. Dies lässt sich mit dem Zusammenhang der Entstehung von SLE, durch die Ausschüttung von weiblichen Geschlechtshormonen in der Pubertät erklären, der im Kapitel 3.3 näher erläutert wird. Die Erhebung der Daten in den Studien zeigte weiters ethnische Unterschiede [8].

Eine in den USA 2000–2004 durchgeführte Studie zeigte, neben den alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzunterschieden, auch noch signifikante Erhöhungen der SLE Erkrankungen bei nicht-kaukasischen Kindern. Die Prävalenzen wurden hinsichtlich der unterschiedlichen ethnischen Gruppen analysiert. In dieser Untersuchung konnte starke Unterschiede in der Prävalenz von SLE nachgewiesen werden: Afroamerikaner 14,08 pro 100000, Hispanics 11,51 pro 100000, Kaukasier 4,89 pro 100000. Es ließen sich ebenfalls höhere Raten an terminalem Nierenversagen und letalen Ausgängen bei nicht kaukasischen Probandengruppen feststellen [9]. Afro-Caribbean zeigten eine signifikant höhere Rate an schweren Verläufen mit Beteiligung der Niere und des zentralen Nervensystems [10]. Des Weiteren trat bei PatientInnen mit niedrigerem sozioökonomischem Status ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von SLE auf [9].

Abbildung 1 zeigt die Prävalenz von SLE im Kindesalter in den USA.

Weil erhebliche geografische Unterschiede des Vorkommens der Erkrankung bestehen, konnte zusätzlich eine Studie *Incidence of Pediatric Rheumatic Diseases in a Regional Population in Austria* von 1997–1998 einen besseren Überblick über die lokalen Daten in Ös-

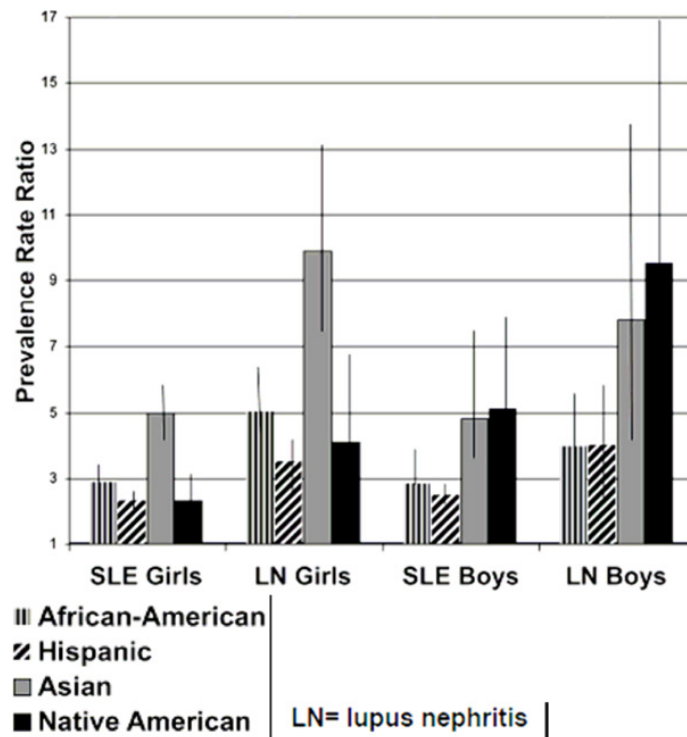


Abbildung 1: Prävalenz in den USA [9].

terreich vermitteln. Hierbei wurden verschiedene Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, im Hinblick auf deren Vorkommen bei 231 Kindern unter 16 Jahren, untersucht. Die dort festgestellte Inzidenzrate von SLE lag bei 0,48 pro 100000 Einwohnern pro Jahr. Dies entsprach sechs ProbandInnen in der Studie. Das durchschnittliche Erstmanifestationsalter lag bei 12,41 Jahren [11].

Die spezifischeren Prävalenzen in den aktuellen Studien sind nicht absolut repräsentativ, da immer Kinder erhoben wurden, die im Krankenhaus vorstellig wurden. Das bedeutet folglich, dass nur schwerere Erkrankungen und klinisch stark auffällige ProbandInnen gezählt wurden. Aufgrund der Zahl an subklinischen Verläufen, ist das Vorkommen von SLE im Kindesalter höher einzuschätzen.

3 Ätiopathogenese

Die Ursachen für die Entwicklung eines SLE sind multifaktoriell. Ein Individuum mit möglicher genetischer Prädisposition zeigt einen Toleranzverlust gegenüber multiplen Faktoren. Zellabfälle können nicht mehr genügend abgebaut werden und es folgt die Entwicklung einer Immunreaktion gegen den eigenen Körper. Als Folge dieser Autoimmunreaktion treten Ablagerungen und Entzündungen in den unterschiedlichsten Geweben auf. Diese Reaktionen können noch durch verschiedene exogene Faktoren verstärkt werden. In den letzten Jahrzehnten sind unterschiedliche Theorien zur Entstehung, Verstärkung und der Ursachen dieser Abläufe untersucht worden [2]. Ein Überblick, über die an der Entstehung von SLE beteiligten Einflüsse, soll in der folgenden Abbildung 2 gegeben werden.

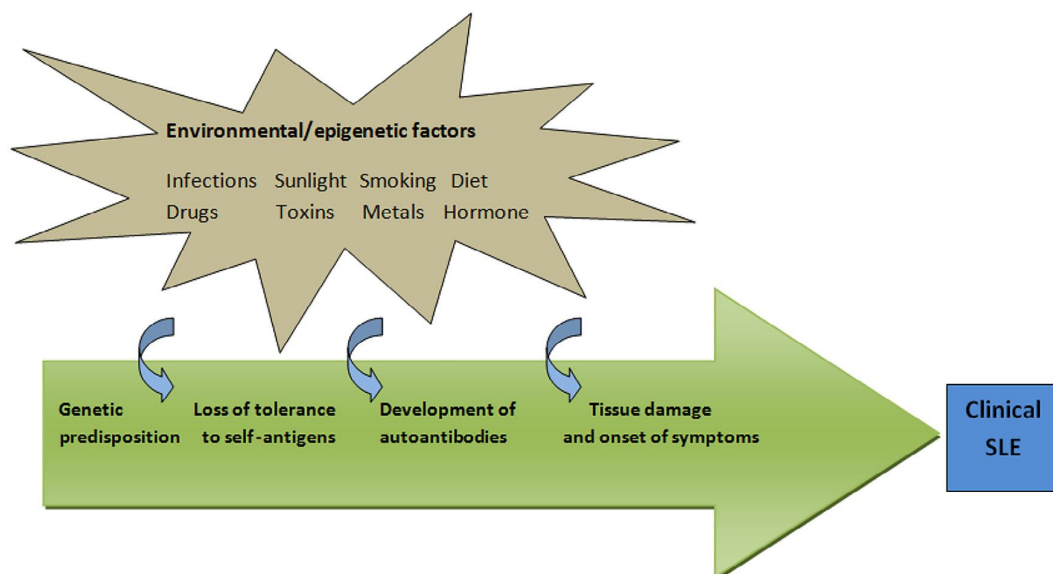


Abbildung 2: Multifaktorielle Genese des SLE [2].

Viele Studien untersuchten die Pathogenese von SLE und Östrogen. Primärer Hinweis ist die Geschlechterverteilung von 10 zu 1 Frauen zu Männern ab dem gebärfähigen Alter [1]. Im Rahmen der durchgeführten Studien konnte ein Zusammenhang hergestellt werden zwischen weiblichen Geschlechtshormonen und der Ausschüttung von Interferon alpha und Zytokinen, die in der Verbindung mit der Entstehung von Autoinflammationen stehen [12]. Dieser Kausalität soll im Kapitel 3.3 näher erläutert werden.

Es gibt etwa 10-20 Prozent der Erkrankten, die bereits eine Erstmanifestation vor der Pubertät aufweisen [3]. In der Entstehung von pädiatrischem SLE sind es deshalb andere Faktoren,

die das Auslösen der Erkrankung begünstigen. Die familiäre Häufung, die sich bei vielen pädiatrischen PatientInnen mit SLE zeigt, gibt Hinweis auf genetische Faktoren, die in der Krankheitsentstehung eine Rolle spielen. Diese Hypothesen zur Ätiologie wurden meist im Kindesalter untersucht, weil es bisher noch keine weiteren Zusammenhänge als die hormonellen Ursachen gab. Es zeigten sich unterschiedlichste genetische Faktoren, die zur Fehlregulation des Immunsystems führen. Sowohl monogenetische als auch polygenetische Ursachen werden aufgezeigt. Verminderte Aktivität des Komplementsystems, verminderte Apoptose, Autoantikörperbildung und Entwicklungen von Entzündungen aus unterschiedlichen Gründen, wurden als Ätiopathogenese auf genetischer Ursache diskutiert. Ein Zusammenhang zwischen HLA-Systemen wird vermutet [13]. Die genaueren genetischen Ursachen werden im Kapitel 3.2 dargestellt.

Neben genetischer Prädisposition und der hormonellen Ursache lässt sich noch eine Vielzahl von Umwelteinflüssen aufzeigen, die mit der Krankheitsentstehung assoziiert sind. Dazu gehören Rauchen, Medikamente, Pestizide, UV-Licht [14]. Diese sollen im Kapitel 3.4 und 3.6 aufgezeigt werden.

3.1 Immunpathogenese

Um diese Komplexe Ätiopathogenese besser nachvollziehen zu können, ist ein Überblick über die wichtigsten, an den Immunreaktionen beteiligten, Komponenten notwendig. Diese sollen im Folgenden genauer erläutert werden und später im Zusammenhang mit der Entstehungshypothese beleuchtet werden. Um eine primäre Vorstellung der beteiligten immunologischen Faktoren zu bekommen und die Komplexität der Entstehung darzulegen, ist Abbildung 3 über die möglichen ablaufenden Reaktionen eingefügt. In weiterer Folge werden die darin abgebildeten Strukturen näher besprochen.

3.1.1 Komplementsystem

Das Komplementsystem ist einer der wichtigsten Bestandteile der unspezifischen Abwehr des menschlichen Körpers. Es stellt neben der Haut und chemischen Barriere einen primären Schutzmechanismus gegen Erreger dar. Weiters nimmt es eine zentrale Rolle beim Abbau von Antigen-Antikörperkomplexen ein. Das Komplementsystem besteht aus Proteinen, die im Serum frei verteilt sind und auf mögliche Erreger treffen können. Dazu gehören die Komplementfaktoren C1 bis C9 [15].

Es existieren zwei unterschiedliche Wege, wie die Aktivierung des Komplementsystems ausgelöst werden kann. Diese werden in Abbildung 4 bildlich dargestellt.

- Klassische Komplementkaskade: Der wichtigste Komplementfaktor in dieser Kaskade ist das C1. An die Fc-Region des gebundenen IgM eines Antigen-Antikörperkomplexes

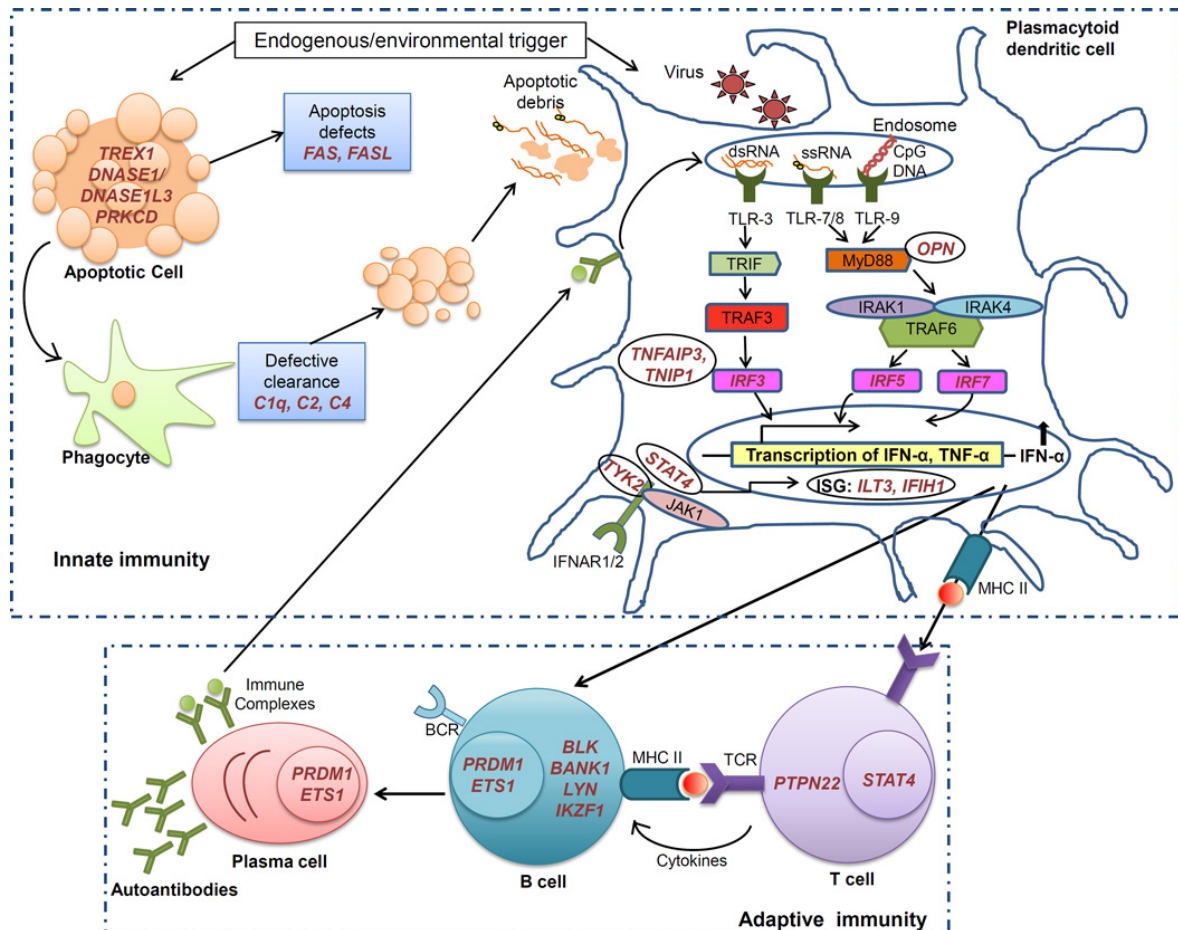


Abbildung 3: Überblick Immunpathogenese des SLE [13].

bindet das C1q, welches in weiterer Folge zu einer Aktivierung von C1r und der Spaltung von C1s führt [16]. Diese Spaltung aktiviert die Plasmaprotease C1s und die a und b Untereinheit von C2 und C4 trennen sich. Ein C4bC2b Komplex bildet sich und dieser löst eine C3 Aufspaltung aus. Durch diese Aufspaltung und die Anlagerung der C3b Einheit kommt es zur Entstehung der C5-Konvertase. Daraufzufolgend wird der Membranangriffskomplex gebildet [15].

- Alternativer Aktivierungsweg: Da dieser Weg laut aktuellen Studien keine Rolle spielt in der Entstehung von SLE, soll hier nur die Existenz eines alternativen Weges der Vollständigkeit wegen gezeigt werden.

Ein Defizit der Komplementfaktoren C1q, C2 und C4 scheint eine zentrale Rolle in der Entwicklung von SLE darzustellen. In 90 Prozent aller Fälle führt ein homozygoter C1q Mangel zu lupusähnlichen Symptomen [13]. Dieses Defizit führt zu Fehlern in der frühen Phase der klassischen Komplementkaskade und dadurch zu einer abgeschwächten Erkennung von Immunkomplexen. Durch diese Störung werden Antigen-Antikörperkomplexe und apoptotische Zellen nicht opsoniert und abgebaut. Es kommt durch diese Dysregulation zur Anhäufung von Immunkomplexen in unterschiedlichsten Körperteilen [16]. Die genauere Fehlregulation in

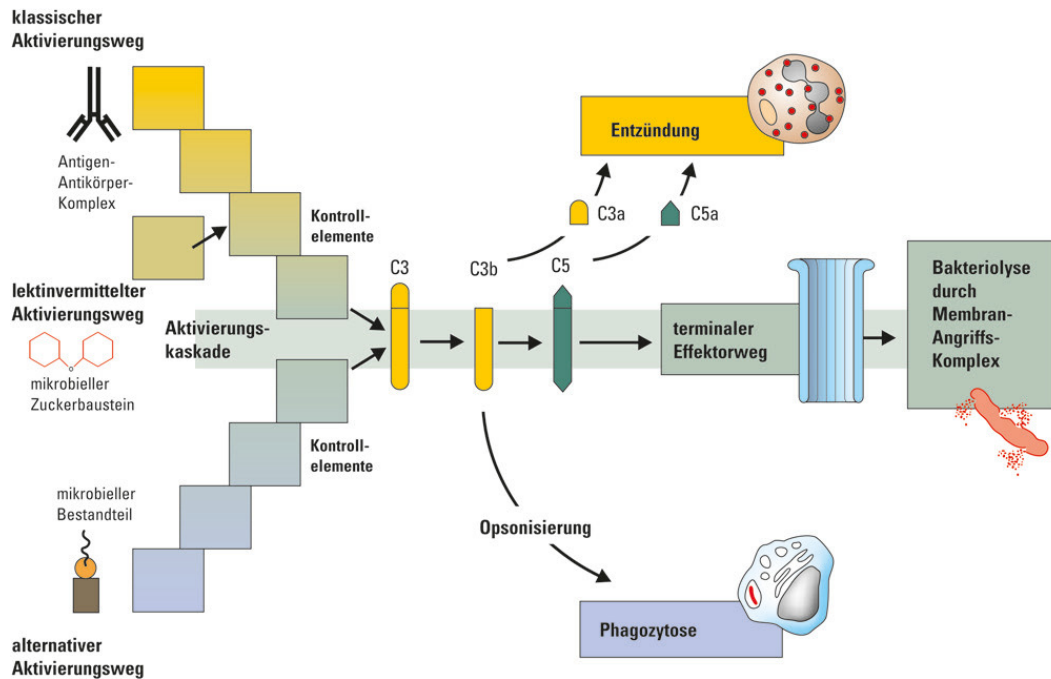


Abbildung 4: Wege der Komplementkaskade [17].

der Apoptose wird im Kapitel 3.1.6 besprochen.

3.1.2 Mustererkennung

Für den Körper ist eine wichtige Fähigkeit zu erkennen, ob es sich bei einer Zelle um eine körpereigene, oder einen Krankheitserreger handelt. Typischen Mustern an der Zelloberfläche, sogenannten pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), ermöglichen die Erkennung eines Erregers, woraufhin diese vom Immunsystem angegriffen und unschädlich gemacht werden können. Die Registrierung der Pathogene geschieht mit sogenannten Mustererkennungsrezeptoren. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem die toll-like-Rezeptoren (TLRs), welche auch zur Entstehung eines SLE beitragen können [15].

Der Mensch besitzt 10 verschiedene Arten von TLRs. Im Speziellen wird in der Literatur der toll-Like-Rezeptor 7 (TLR7) beschrieben. Dieser ist, physiologischer Weise, für das Erkennen von einzelsträngiger RNA an der Membran des Endosoms zuständig. Fast ausschließlich durch Viren ist dort eine Einzelstrang-RNA nachweisbar. Somit können Erregerbestandteile, die in die Zelle aufgenommen wurden durch Phagozytose, erkannt werden [16]. TLR7 sind auf unterschiedlichen Zellen des Körpers zu finden. Dendritische Zellen, Monozyten und B-Lymphozyten gehören dazu [18]. Einzelsträngige Ribonukleinsäure (RNA) kann jedoch nicht nur in Viren vorkommen, sondern ist ebenfalls in körpereigenen, apoptotischen Zellen vorhanden. Physiologischer wird diese jedoch schon durch extrazelluläre RNAsen zersetzt und kommt nicht bis ins Endosom. Geschieht dieser Abbau nicht, verursacht die körpereigene RNA ebenfalls eine Aktivierung der TLR7s [16].

Durch Erregung des TLR7 kommt es, über das Adapterprotein MyD88 und weitere Si-

gnalketten, zur Transkription von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF-alpha, IL-1 und IL-6. Ebenfalls kann eine Aktivierung von TLR7 zur Expression von Typ-1-Interferonen führen, die eine wichtige Rolle in der Abwehr von viralen Infektionen spielen [16]. Abbildung 3 zeigt die genaue Einbettung von TLR7 in die Entstehung von SLE. Durch die erhöhte Aktivität von TLR7, in Kombination mit IL-21, kommt es zur vermehrten Differenzierung von naiven B-Zellen in Antikörper-sezernierende Zellen [19]. Die Folgen davon werden im Kapitel 3.1.8 näher beschrieben.

An Mäusen durchgeführte Studien konnten zeigen, dass eine vermehrte Expression von TLR8 und TLR9 protektiv auf eine Entwicklung von SLE waren. Dies ist der Fall, weil es durch das gehäufte Vorkommen von TLR8 und TLR 9 zu einer verminderten Aktivität von TLR7 kommt [18].

3.1.3 Zytokine

Zu den Zytokinen, die vor allem für akute Entzündungen eine Rolle spielen, gehören Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6). Diese werden, wie im vorherigen Kapitel besprochen, über eine Aktivierung der TLRs exprimiert. Eine vermehrte Produktion dieser proinflammatorischen Zytokine führt zur vermehrten Anlockung von Leukozyten ins Gewebe, zur Entstehung von Fieber, erhöhter Leukozytenfreisetzung aus dem Knochenmark und der Produktion von Akut-Phase-Proteinen in der Leber [15]. Im Falle einer SLE-Erkrankung ist eine genetische Variable im Tumor Necrosis Factor Alpha Inducible Protein 3 (TNFAIP3) beschrieben. Mutationen in diesem Bereich können zur Abnahme der hemmenden Funktion auf Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF-kB) führen [13]. NF-kB ist ein Transkriptionsfaktor, der eine Vielzahl verschiedener Zielgene zur Transkription anregen kann. Unter anderem zählen dazu, an der Apoptose und Abwehrreaktionen beteiligte Zytokine [16]. Mutationen in diesem Bereich können auch für andere Autoimmunerkrankungen und Immundefiziten ursächlich sein [13].

Typ-1-Interferone, mit ihren Untergruppen Interferon alpha (IFN-alpha) und Interferon beta (IFN-beta), sind zuständig für die virale Abwehr. Replikationshemmung der Viren, sowie die Erschwerung des Übergreifens auf umliegende Zellen, sind Aufgaben dieser Interferontypen [15]. Die Produktion von IFN-alpha wird durch Interferon regulatory factors (IRFs) angeregt. Im Falle eines SLEs kann es zu genetischen Mutationen im Bereich des IRF5, IRF7 und IRF8 kommen [13]. Diese Variationen führen zu vermehrt zirkulierendem IFN-alpha. Durch die genetisch vorgegebene Vermehrung von IRF5 kommt es sowohl zu höheren IFN-alpha Spiegeln als auch zur Erhöhung von Autoantikörpern. Bei einer erhöhten Zahl von Autoantikörpern werden wiederum die oben genannten TLRs stimuliert, was zu einer Autoinflammation und zur vermehrten Bildung von Immunkomplexen führt [20]. Durch das Vorliegen von einer großen Menge an IFN-alpha werden natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vermehrt aktiviert. Diese sind physiologischerweise für die Abwehr von Viren und die Zerstörung von Tumorzellen zuständig [15]. Im Falle von PatientInnen mit SLE kommt es jedoch durch die erhöhten IFN-alpha Spiegel zur Bildung von Antikörpern gegen Doppelstrang Desoxyribonukleinsäure (dsDNA) [21]. Eine weitere Ursache für die erhöhten IFN-alpha Spiegel, die in den letzten Jahren häufiger nachgewiesen wurden, ist die Produktion durch plasmazytoide dendritische Zelle (pDC) [22].

In einigen Studien wird eine klare Korrelation mit der Höhe der Zytokinspiegel und der Aktivität der SLE-Erkrankung beschrieben. Speziell wurden TNF-alpha und Typ-1-Interferone erwähnt. Die Bestimmung der Serumhöhe ist deshalb, im Falle eines diagnostizierten Lupus, einer C-reactive Protein (CRP) Bestimmung vorzuziehen [21].

3.1.4 Plasmazytoide dendritische Zelle

PDC sind ein Teil der unspezifischen zellulären Abwehr und gehören zu den Antigenpräsentierenden Zellen. Zu den Aufgaben dieser Zellen gehört unter anderem die Aktivierung der adaptiven Immunantwort. Dies passiert, indem Teile eines Pathogens aufgenommen und an der Oberfläche auf MHC II Molekülen präsentiert werden [15]. Erkannt werden die Pathogene durch Rezeptoren an der Oberfläche der pDC, wie zum Beispiel der bereits besprochene TLR7 [16]. Im Lymphknoten werden, durch diese Präsentation von Antigenbestandteilen an der Zellmembran der pDC, native T-Zellen aktiviert und es erfolgt eine Immunantwort durch CD4 positive T-Zellen [15].

Bei einer SLE-Erkrankung kommt es zum vermehrten Aufkommen von Immunkomplexen, die im Blut zirkulieren. Treffen diese auf eine pDC kann es sein, dass sie durch eine Änderung im Zytokinmilieu erregt werden. Dies führt weiters zur Ausschüttung von IFN-alpha [22].

Physiologischerweise bestimmt der Aktivierungsweg der pDC, ob eine immunogene Reaktion als Antwort auf einen Erreger, oder eine Toleranz für körpereigene Zellen gegeben ist. Dieser Mechanismus kann im Weiteren ebenfalls zur Entstehung von Autoimmunität führen [15].

3.1.5 Immunkomplexe

Im Rahmen einer SLE-Erkrankung werden verschiedenster Immunkomplexe gebildet. Diese geschieht durch Bindung von Autoantikörpern mit dem Autoantigenen, die meist aus körpereigenen Apoptosematerial besteht, das nicht abgebaut werden kann [16]. Durch Komplexe von Antinukleäre Antikörper (ANA) und nukleinsäurehaltigen Strukturen in den peripheren Geweben, werden pDC vermehrt stimuliert. In weiterer Folge kommt es, wie oben beschrieben, zu einer erhöhten Ausschüttung von IFN-alpha und zur vermehrten Autoinflammation [23]. Ein Auftreten von Nukleinsäuren in diesen Komplexen führt zu einer extremen Verstärkung der Zytokinantwort. Die verstärkte Ausschüttung von Interferonen ist ein typisches Merkmal für einen SLE und ist deshalb bei fast allen PatientInnen nachweisbar [16].

Weiters kommt es durch die postapoptischen Zellreste zu Ablagerungen von sekundär nekrotischem Material. Diese Reste führen zur Bildung des secondary Necrotic Cell Immune Complex (SNEC-IC). Darauf folgt eine erhöhte Entzündungsantwort, mit extremen Ausschüttungen von IFN-alpha und Schädigungen des umliegenden Gewebes [23]. Beim SLE kann sowohl eine Überproduktion von Immunkomplexen, als auch ein verminderter Abbau die Ursache für deren vermehrtes Vorkommen sein [16].

3.1.6 Apoptose

Die Apoptose wird auch als programmierter Zelltod bezeichnet. Im Gegensatz dazu steht die Nekrose, welche eine Zerstörung der Zelle ist, die einer umliegenden Entzündungsreaktion

verursacht. Eine Apoptose kann jedoch, zu einem späten Zeitpunkt mit einer sekundär Nekrose einhergehen, bei der die fragmentierte Zelle ihre Integrität verliert und das Zellinnere ausgestoßen wird. Physiologisch werden diese freiwerdenden Abbaustoffe jedoch sofort abgebaut [16]. Um zu verstehen, welche Mechanismen im Rahmen eines SLE eine Schädigung aufweisen, ist es wichtig die physiologischen Wege der Aktivierung einer Apoptose zu verstehen. Grundlegend werden folgende zwei Wege unterschieden:

- Extrinsischer Apoptoseweg

Hierbei kommt es, durch proapoptotische Liganden, zur Aktivierung von sogenannte Todesrezeptoren, Death domains. Zu den apoptoseauslösenden Bindungspartnern zählen unter anderem das oben bereits besprochene Zytokin TNF-alpha und Fas-Liganden, die bei der Entstehung von SLE eine wichtige Rolle spielen [16]. Ein Mangel an Fas-Liganden konnte in PatientInnen mit pädiatrischem SLE festgestellt werden. Dies führt zur verminderten Apoptoseeinleitung von T-Lymphozyten, genauer von CD4 und CD8 positiven Zellen [24]. Dies ist eine mögliche Ursache von lymphoproliferativen Autoimmunerkrankungen. Wichtig zu wissen ist, dass die extrinsische Aktivierung nur in Zellen geschehen kann, die einen Todesrezeptor besitzen [16].

- Intrinsischer Apoptoseweg

Den Anfang bildet das aus dem Mitochondrium freigesetzte Cytochrom C. Es kann durch unterschiedliche Mechanismen aktiviert werden. Dazu zählen Schädigungen der Zelle durch UV-Strahlung oder einen Mangel an Wachstumsfaktoren [16].

Die Endstrecke der beiden Wege laufen gleich ab. Eine Vielzahl intrazellulärer Caspasen werden aktiv, die zum Untergang der Zelle führen. Ziel der Apoptose ist es immer die Zelle ohne Entzündung und Schädigung der Nachbarzellen zu schrumpfen und in kleine Fragmente zu unterteilen, die dann phagozytiert werden können [16].

Es gibt einige Mechanismen, die im Rahmen der Apoptose bei einer SLE-Erkrankung Pathologien aufweisen. Postapoptotische Zellen im Knochenmark, UV-bestrahlter Haut und in den Keimzentren der Lymphknoten können, aufgrund von pathologischen Abbauprozessen, zurückbleiben. Diese Überreste können in den Lymphknoten auf pDC präsentiert werden und zur Entwicklung von autoreaktiven B-Zellen führen [23]. Während des Abbaus der einzelnen Zellen kann es zum Anfallen von apoptotischen Mikropartikeln kommen. In den letzten Jahren wurden diese näher untersucht, weil sie als möglich Ursache für eine Stimulation von T- und B- Lymphozyten und der vermehrten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren infrage kommen [22].

Im gesunden Individuum steht für den Abbau von extrazellulärer DNA die DNase1 zur Verfügung. Sie ist in Zusammenarbeit mit dem C1q Komplement für die Markierung und Beseitigung zuständig, ohne verstärkt Entzündungsmediatoren auszuschütten [13]. Dieser Mechanismus ist bei PatientInnen mit einer SLE-Erkrankung gestört. Ein genetisch vererbter

Mangel an DNase1 führt zur Aufnahme des SNEC-IC durch Monozyten und Granulozyten. Dies kann jedoch nur bei Vorhandensein von opsonierenden Autoantikörpern, zum Beispiel ANA, erfolgen. Diese Autoantikörper liegen in zirka 65 Prozent der Fälle vor. Wird dieser Komplex phagozytiert, kommt es zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-8, IL-1beta, TNF-alpha, IFN-alpha. Diese lösen eine massive Entzündung im umliegenden Gewebe aus. Es kommt zur schweren inflammatorischen Organschädigungen, bis hin zum Funktionsverlust des Gewebes [23].

Allen beteiligten Faktoren gemein ist der verminderte Abbau von apoptotischem Zelldebris und eine Verwechslung von körpereigenen Abbaustoffen mit anzugreifenden Erregern, durch das Immunsystem, mit darauffolgender Aktivierung einer Entzündungsreaktion.

3.1.7 MikroRNA

Wie bereits im vorherigen Kapitel angeschnitten, kann es im Rahmen von Pathologien in der Apoptose, aber auch spontan, zur Bildung von MikroRNA im Körper kommen. Als MikroRNA werden nicht kodierende Fragmente von RNA-Molekülen, die zum Beispiel auch posttranslationell entstehen können, bezeichnet [25]. MikroRNA beeinflusst sowohl die angeborene, als auch erworbene Immunantwort. Dies erfolgt über direkte Einflussnahme auf die Translation von Proteinen, durch besetzten der Basenpaare auf der messenger Ribonucleic Acid (mRNA) [26]. In den letzten Jahren wurden deshalb eine Vielzahl von Studien zum Zusammenhang zwischen vermehrten Vorkommen von MikroRNA, beziehungsweise deren Funktionen im Rahmen einer SLE-Erkrankung durchgeführt.

MiR-21 ist eine MikroRNA, die durch bestehende Hypoxie in der Zelle exprimiert wird [25]. Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen erhöhter miR-21-Konzentrationen und der Aktivität des SLE konnte gezeigt werden. Bei PatientInnen mit aktiver SLE Erkrankung wurde eine verstärkte Produktion von miR-21 durch CD-4 positive T-Zellen nachgewiesen [27].

Eine weitere Art von MikroRNA, die untersucht wird, ist miR-200a-3p. Dies ist eine spezifische Untereinheit die bei erhöhten Spiegeln zu einer Produktion von IFN-alpha führt. Es konnten bei PatientInnen mit SLE sowohl erhöhte Spiegel von miR-200a-3p als auch die schon im Kapitel 3.1.3 erwähnten massiven Anstiege von IFN-alpha festgestellt werden [28]

MiRNA-30e-5p zeigt üblicherweise erhöhte Spiegel bei viralen Infekten. Diese Untergruppe der MikroRNA konnte ebenfalls bei SLE-PatientInnen gehäuft nachgewiesen werden. Es bestärkt somit die Hypothese, dass Infektionen wie zum Beispiel Epstein-Barr-Virus (EBV) als Trigger für eine SLE-Erkrankung in Frage kommen [26]. Dies wird im Kapitel 3.5 weiter beschrieben.

Eine Vielzahl weiterer, an der Entstehung von SLE beteiligter MikroRNAs, sind Thema aktueller Forschungsarbeiten.

3.1.8 B-Lymphozyten

Die B-Lymphozyten sind Bestandteil der zellulären adaptiven Immunantwort. Sie sind unter anderem fähig Antikörper (AK) zu produzieren, die dann der humoralen Abwehr zugeordnet werden. B-Zellen sind, im Gegensatz zu den T-Lymphozyten, in der Lage selbstständig native Antigene zu erkennen und benötigen keine antigenpräsentierenden Zellen. B-Lymphozyten besitzen Rezeptoren an ihrer Zellmembran, die unterschiedliche Regionen aufweisen. Dies ist sehr wichtig, damit verschiedenste Antigene erkannt werden können und so eine Klonisation von erregerspezifischen B-Lymphozyten erfolgen kann. Die aktivierten B-Zellen können sich weiter umwandeln in Plasmazellen und AK sezernieren [15].

B-Lymphozyten spielen auf unterschiedliche Arten eine Rolle in der Entstehung von SLE: Aufgrund einer pathologischen Anhäufung von apoptotischem Zelldebris, kommt es zur Erkennung dieser Fragmente durch die B-Zell-Rezeptoren. Diese sind spezifisch für die vorliegende Substanz. Nach Eintreten des Antigens in den B-Lymphozyt kommt es zur Stimulation des TLR7 im Endosom und die B-Zelle wird aktiviert [19]. Es kommt zur Produktion von Autoantikörpern gegen Apoptosematerial. Diese Bestandteile sind im Falle von SLE meist DNA, Chromatin und Ribonukleoproteine. Deshalb sind erhöhte AK wie ANA, ds-DNA-AK, nachweisbar. Die aktivierte B-Zelle sezerniert jedoch nicht nur AK, sondern kann einer T-Zelle als antigenpräsentierende Zelle dienen [16]. Um dies zu tun sind B-Lymphozyten fähig MHC-II-Rezeptoren an ihrer Oberfläche zu exprimieren, auf denen die Peptidanteile des Erregers präsentiert werden können [15]. Diese Interaktion führt weiters zur Entwicklung von autoreaktiven T-Zellen, welche im nächsten Kapitel näher besprochen wird.

Zusätzlich werden autoreaktive Lymphozyten verursacht, durch Zellzerfall intrazellulärer Bestandteile, die in den extrazellulären Raum wandern. Treten sowohl B- als auch T-Lymphozyten mit ihnen in Kontakt, kommt es zur Bildung von Autoimmunreaktionen. Im Falle eines solchen Zellzerfalls würde es physiologisch zu einem schnellen Abbau dieser Materialien kommen und die Inflammation klingt ab. Im Falle eines SLE sind jedoch diese Mechanismen zur Clearance gestört und es kommt zur chronischen Autoimmunreaktion. Die oben beschriebenen AK gegen DNA, Chromatin und RNA setzen einen wichtigen Mechanismus des Immunsystems außer Kraft. Bei einer Aktivierung durch einen Erreger kommt es nach Abnahme der infizierten Zellen zur Ausbildung von Gedächtniszellen und die Immunreaktion klingt ab. Im Falle von Autoantikörperentwicklung können die Autoantigene nicht vollständig beseitigt werden und es kommt dauerhaft zur Autoimmunantwort [16].

Ein weiterer Mechanismus der zur Entstehung der Autoimmunreaktion bei SLE führt, ist die sogenannte Epitoperweiterung. Es handelt sich hierbei um eine Zunahme an Peptiden, die an der Oberfläche der B-Lymphozyten präsentiert werden. Dies kommt zustande, in dem die B-Zelle Bestandteile des ursprünglichen Antigens, wie zum Beispiel das Histon, in den Extrazellulärraum gelangen. Histon ist nur ein Bestandteil des Chromatins, welches das ursprünglich erkannte Antigen darstellt. Es wird somit den T-Lymphozyten durch die B-Zellen

nicht nur Chromatin präsentiert, sondern auch das Histon. Anti-DNA und Anti-Histon AK sind bei Individuen mit aktiver SLE-Erkrankung nachweisbar [16]. Eine schematische Darstellung soll durch die Abbildung 5 gegeben werden.

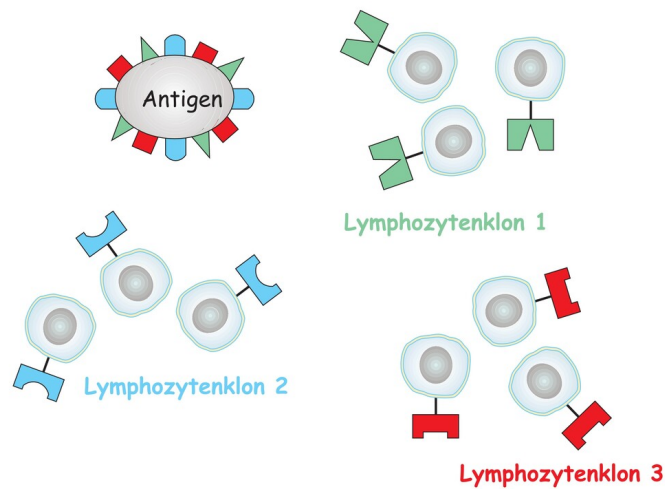


Abbildung 5: Epitoperweiterung [15].

3.1.9 T-Lymphozyten

T-Lymphozyten sind ebenfalls Teil der zellulären, adaptiven Immunantwort. Sie lassen sich nicht, wie die B-Lymphozyten von nativem Antigenkontakt aktivieren, sondern werden über die Präsentation von Antigenen auf MHC- II-Rezeptoren aktiv. Diese Rezeptoren befinden sich den antigenpräsentierenden Zellen, wie pDC und B-Zellen [15]. Es können zwei Hauptunterarten der T-Zellen unterschieden werden:

- T-Helferzellen (ThC): Werden auch CD4-positive Lymphozyten genannt. Diese Zellen werden durch MHC Rezeptoren aktiviert und können sich weiter in erregerspezifische Unterarten teilen. Hierbei werden grob ThC1 und ThC2-Zellen unterschieden. Das stellt eine sehr wichtige Funktion dar, weil diese Differenzierung zur Ausschüttung von unterschiedlichen Funktionen führt. Die Produktion von Zytokinen wie IL-2 und IFN-gamma durch aktivierte ThC1, führt zur vermehrten Stimulation von Makrophagen und natürlichen Killerzellen. Weiters werden B-Zellen zum Wechsel von Ig-M Produktion zu Ig-G Ausschüttung angeregt. ThC2 sind charakteristisch für die Produktion von IL-4 [15].
- Zytotoxische T-Zelle: Diese können Körperzellen abtöten, wenn sie Antigenanteile über die MHC-I-Rezeptoren an ihrer Oberfläche erkennen. Über Ausschüttung von Perforin und Granzym B kommt es, in einer weiteren Kaskade, dann zum Apoptoseeintritt der Zelle. Dieser Mechanismus tritt häufig bei viralen Infekten und zur Abwehr von Tumorzellen in Kraft [15].

Im Falle eines SLE können erhöhte Werte von aktiven T-Helferzellen genauer CD4-positiven Zellen, nachgewiesen werden. Eine erhöhte Differenzierungsrate von T-Lymphozyten in T-Helferzellen wird festgestellt. Zusätzlich dazu liegt eine Verschiebung des ThC1 zu ThC2 Verhältnisses vor, was im Zusammenhang mit schweren renalen Schädigungen steht. Die vermehrte Zirkulation von CD4-positiven Lymphozyten führt in weiterer Folge zur erhöhten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Interferon gamma (IFN-gamma) [29]. Dieses Typ II- Interferon aktiviert Makrophagen und ermöglicht ihnen die Produktion von reaktivem Sauerstoff und NO-Metaboliten, die für die Phagozytose notwendig sind [15]. MikroRNA wird in aktuellen Studien als Ursache für die Aktivitätszunahme der CD4-positiven Zellen untersucht [29].

Als weitere Ursache für die starke Überaktivierung der T-Zellen bei einer SLE-Erkrankung kann die Autoantigenpräsentation durch MHC-II- Rezeptoren auf B-Zellen und pDC genannt werden. Diese Aktivierung führt zur Entwicklung einer Vielzahl von autoreaktiven T-Zellen. Ebenfalls besteht die Hypothese, dass Erreger die körpereigenen Strukturen ähnlich sind, zu einer Stimulation der T-Zellantwort führen. Diese wird noch unterstützt durch das häufige Erstauftreten einer SLE-Erkrankung im Rahmen eines Infektes [16].

3.1.10 Immunpathogenese der Nephritis

Weil im Kindesalter bis zu 80 Prozent aller SLE-PatientInnen eine Nierenbeteiligung aufweisen, ist es besonders entscheidend die renale Immunpathogenese zu verstehen [30]. Diese renale Beteiligung ist einer der wichtigsten prognosebestimmenden Faktoren für einen pädiatrischen SLE. Es ist Teil der aktuellen Forschung immunologische Therapieansätze für die Nephritis zu finden.

Alle oben genannten Mechanismen der Autoantikörperbildung spielen in der Niere eine Rolle. Es kommt ebenso zur Komplementaktivierung und Ausschüttung von Zytokinen durch die Autoantikörper wie in anderen Geweben [31]. In der Niere lagern sich jedoch, die im Blut zirkulierende Antikörper, sowie Antigen-Antikörper-Komplexe in den Wänden der renalen Kapillaren und Glomeruli-Wänden vermehrt ab. Diese Immunkomplexablagerungen lösen eine lokale Entzündung durch Zytokinausschüttung aus und führen zur Nephritis. Im Laufe der Erkrankung können sich Antikörper gegen die unterschiedlichsten Einheiten der Niere bilden. Dazu gehören Immunreaktionen gegen Podozyten, Endothel der Kapillaren und die Basalmembran [32]. Es zeigt sich in der Niere ein vermehrtes Vorgehen von antinukleären Antikörpern gegen die glomeruläre Basalmembran [33]. Durch die Bildung und Ablagerung der Immunkomplexe kommt es zur Verdickung der Basalmembran in den Glomeruli und nach und nach zum Funktionsverlust des Gewebes [16]. Eine weitere Einschränkung der Nierenfunktion geschieht durch die Schädigung der Mesangiumzellen im Rahmen der Entzündungsreaktion. Dies führt zur Mikrohämaturie und zu einer chronischen Abnahme der GFR [32]. Weitere klinische Folgen sind im Kapitel 5 nachzulesen.

3.2 Genetik

Aufbauend auf der oben dargestellten Immunpathogenese, können unterschiedliche genetische Ursachen für die Entwicklung einer SLE-Erkrankung genannt werden. Gerade im Kindesalter, wo die Geschlechterverteilung noch nicht stark zum weiblichen Geschlecht neigt, sind Studien zur genetischen Ätiologie durchgeführt worden [3]. Grundlegend zeigt ein SLE häufig eine genetische Komponente in der Entstehung. Meist ergeben sich daraus prädisponierende Faktoren, durch die es zum Ausbrechen der Erkrankung kommt. Bei Kindern lassen sich in vielen Fällen Familienangehörige mit einem SLE finden. Geschwister SLE-Erkrankter haben ein 29-fach erhöhtes Risiko ebenfalls an einer Lupus-Erkrankung zu leiden [34]. Im Folgenden werden seltene monogenetische und die häufigsten polygenetischen Ursachen besprochen.

3.2.1 Monogenetischer SLE

Monogenetischer SLE ist zwar eine seltene Erkrankung, jedoch wird dieser meist im Kindesalter bereits auffällig und ist deshalb in den letzten Jahren in die Forschung integriert worden. Mit der Untersuchung des gesamten Genoms konnten, insgesamt bis jetzt 43 auf Lupus verdächtige Genloci, festgestellt werden. Diese sind hauptsächlich codierend für die angeborene und adaptive Immunantwort [34]. Einige, vor allem im Kindesalter wichtige codierenden Gene, sollen im Folgenden besprochen werden:

- Es konnten Polymorphismen in den Allelen nachgewiesen werden, die für die Codierung von **Major Histocompatibility Complex (MHC)** beziehungsweise HLA zuständig sind. Diese zeigen eine starke Assoziation mit der Entstehung von SLE. Wenn Mutationen in der Klasse I oder II der HLA-Gene bestehen, kommt es zu Fehlfunktionen der Immunzellen in der Präsentation von Antigenbestandteilen. Vor allem an den T-Lymphozyten konnten Veränderungen des HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP festgestellt werden. Durch diese kommt es zu Fehlern in der Antigenerkennung und Präsentation und folglich der Toleranz gegenüber Autoantigenen. Eine Mutation in der Klasse III der HLA-Gene kann zu veränderter Expression von Komplementfaktoren und TNF-alpha führen. Am Rande muss gesagt werden, dass diese einzelnen Faktoren natürlich auch in Kombination auftreten können und man dann von einer polygenen Ursache für einen SLE sprechen würde [13].
- Eine weitere genetische Ätiologie stellt ein **Komplementdefizit** dar. Es wurde bereits in den 1970er Jahren eine Assoziation zwischen SLE und einem Mangel an C1 diskutiert. Dabei handelt es sich, wie im Kapitel 3.1.1 beschrieben, um einen Faktor, der für die Bindung an das Antigen und in weiterer Folge das Auslösen der klassischen Komplementkaskade essenziell ist. Das Defizit des Komplementsystems führt zu einem sehr frühen Krankheitsbeginn des SLE und kann mit Infektneigung einhergehen. Ein

Mangel an C1q kann nicht nur genetisch, sondern auch durch Autoantikörperbildung verursacht werden. Dieser ist vermehrt mit einer höheren Rate an Lupus-Nephritiden assoziiert [3].

- Ebenfalls interessant ist das vermehrte Auftreten von **toll-Like-Rezeptor 7 (TLR7)** bei manchen SLE-PatientInnen. Dieses kann ausgelöst werden bei einer Überexpression der zuständigen Gene auf dem X-Chromosom. Es gibt auch einige Fälle bei denen ein Teil dieser Gene, die für TLR7 codierend sind, auf das Y-Chromosom wandern und zum sogenannten Yaa werden [12]. Diese Mutation führt zur vermehrten Expression von INF-alpha und zur Autoantikörperbildung, welche durch Veränderung der Antigen-Mustererkennung von körpereigenen Strukturen ausgelöst wird [18]. Eine solche Yaa-Mutation ist mit signifikant schwereren Verläufen assoziiert [12].
- **DNasen** tragen zu einer normalen Apoptose im Körper bei, da sie für den Abbau von DNA-Fragmenten zuständig sind. Wie bereits im oberen Kapitel besprochen, kommt es beim SLE zu Störungen in diesem Abbaukreislauf. Kinder bei denen es zu genetischen Defekten in der DNase kommt, neigen zu einem sehr frühen Krankheitsbeginn und zur starken Krankheitsaktivität. Das oben genannte Komplementdefizit geht häufig mit einem solchen DNase-Defizit einher. Bei einem Mangel an DNaseIII kommt es zum verminderten Abbau von DNA im Zytosol, was zur Bildung von Autoantikörpern und zur vermehrten Produktion von IFN- alpha führt [3].
- Ein Defekt der **Protein Kinase C delta (PKCD)** zeigt eine auffällige familiäre Häufung von frühen Krankheitsausbrüchen von SLE und renalen Beteiligungen. Zu den wichtigsten Hauptaufgaben der PKCD zählt die Regulation von B cell activating factor (BAFF) und die des B-Zell-Rezeptors [3]. BAFF regt die B-Lymphozyten zur Differenzierung an. Noch viel wichtiger in der Pathogenese des SLE ist es jedoch, dass BAFF zu einer Apoptoseeinleitung von B-Zellen führt [16]. Somit kommt es bei einem Mangel an PKCD und dem darauffolgenden BAFF-Mangel zur verminderten Apoptose von aktiven B-Lymphozyten, was wiederum eine Autoreaktivität und Toleranzminderung gegen Autoantigene zur Folge hat. Die Autoimmunreaktion wird noch durch Dysregulation des B-Zell-Rezeptors verstärkt [35]. Im weiteren Verlauf zeigt sich eine Infektneigung und es kann zur lymphoproliferativen Erkrankungen kommen [3].
- Es gibt sogenannte **Cis-Elemente**, die bei der Entstehung von SLE Veränderungen aufweisen können. Sie stellen Regulatorregionen für die Transkription von T-Lymphozyten, B-Zellen, NK-Zellen oder Monozyten dar. Diese konnten ex vivo nachgewiesen werden [34].
- Eine weitere Ursache sind genetische Defekte im **Ras-Signalweg** [3]. Diese können sowohl die Proliferation als auch die Differenzierung und Apoptosefähigkeit der Zellen

beeinflussen. Weiters nimmt Ras eine essenzielle Rolle in der intrazellulären Signaltransduktion für Antigene in Lymphozyten ein. Dies ist ein wichtiger Mechanismus zur Autoantikörperentstehung die bei SLE besteht [16].

3.2.2 Polygenetischer SLE

Neben den selteneren monogenetischen, zeigen sich häufiger eine Vielzahl an polygenetischen Ursachen, die zur Entstehung eines SLE führen können. Gain-of-function Mutationen im Interferon I Regelkreis sind sehr häufige polygenetische Ätiologien zur Entwicklung eines SLE. Sie führen in weiterer Folge wieder zu einer Überproduktion von INF-alpha und deshalb auch zur pathognomonischen Förderung der ablaufenden Entzündungsprozesse [36]. Zu den polygenetischen Ursachen zählen ebenfalls Veränderungen in den für Interferon regulatory factor 5 (IRF5) codierenden Abschnitten. Diese sind physiologischerweise ebenfalls zuständig für die Aktivierung des Interferon I Regelkreises. Kommt es zu einer vermehrten Aktivierung von IRF5, hat dies ebenfalls die Entstehung eines SLE zur Folge [37]. Diese Mutation löst sehr häufig die Entwicklung von anti-Ro, anti-La und anti-ds-DNA Antikörpern aus. Diese sind häufig mit einer hohen Aktivität des SLE assoziiert [13].

Eine weitere polygenetische Ursache für einen SLE zeigt sich in Veränderungen des signal Transducer and Activator of Transcription 4 (STAT4). Dieses Protein ist an einer Vielzahl an Aktivierungen zur viralen Abwehr beteiligt. Die Produktion von STAT4 wird physiologisch von IFN-alpha und IL-23 stimuliert. Im Falle einer Mutation von STAT4 kommt es zur erhöhten Sensitivität gegenüber den aktivierenden Faktoren. Infolgedessen können verringerte IFN-alpha-Spiegel im Blut festgestellt werden, in Kombination mit erhöhter Expression der von STAT4 induzierten Gene. Durch die STAT4 Erhöhung werden vermehrt IFN-gamma und CD4-positive Zellen stimuliert. Dies erhöht die Gefahr einer Autoimmunreaktion [13].

Es ist aktuelles Feld der Forschung, die Vielzahl an mono- und polygenetischen Ursachen eines SLE zu erheben, weil speziellere Therapieansätze so funktionieren könnten. Da genetische Prädispositionen gerade im Kindesalter markant sind, werden diese Studien häufig im Zuge eines pädiatrischen SLE durchgeführt.

3.3 Hormone

Ein wichtiger prädisponierender Faktor für die Entstehung einer SLE-Erkrankung ist das weibliche Geschlecht. Dieser Unterschied in der Inzidenz ist zwar im Kindesalter noch sehr gering, wird jedoch mit dem Eintritt in die Pubertät stark vergrößert. Ab dem gebärfähigen Alter zeigt sich eine Geschlechterverteilung von 9:1 (w:m). Die genauen Ursachen für das ungleichverteilte Auftreten von SLE bei Frauen und Männern wurde bislang nicht völlig geklärt. Im Folgenden sollen jedoch der aktuelle Wissensstand inklusive der bestehenden Hypothesen aufgezeigt werden [12].

Das Steroidhormone **Östrogen** scheint eine wichtige Rolle in der Entstehung von SLE einzunehmen. Ein erster Hinweis auf die Wichtigkeit von Östrogen in der Funktion des Immunsystems gibt die Expression von Östrogenrezeptoren auf Makrophagen, pDC und B-Lymphozyten. Es zeigte sich, dass Östrogen die Produktion von Zytokinen durch die pDCs in vitro fördert. Dies würde einer Verstärkung von entzündlicher Aktivität bedeuten [38].

Es zeigte sich weiters ein Zusammenhang mit der vermehrten Aktivität des Estrogen receptor alpha (ER-alpha) und der SLE-Entstehung. Dieser ist neben dem ER-beta der zweite Östrogenrezeptor, der auf Zellen des Immunsystems exprimiert wird. Der ER-alpha führt zu einer erhöhten Aktivierung der B-Zellen und zur verstärkten Autoantikörperbildung. SLE-Mäusen, bei denen die ER-alpha Expression komplett gehemmt wurde, zeigten eine signifikante Verbesserung der Autoantikörperbildung, der Immunzellaktivierung und in weiterer Folge auch der Entwicklung einer Lupus-Nephritis [39].

Im Gegensatz zu Östrogen zeigte **Progesteron** eine hemmende Wirkung auf die IFN-alpha Produktion in pDCs, die zu einer Verminderung der Autoimmunreaktion führen kann. Im Einklang zu diesen Studiendaten konnten bei SLE-Patientinnen erhöhte Östrogenspiegel sowie erniedrigte Progesteronspiegel im Blut festgestellt werden [12].

Eine weitere wichtige hormonelle Prädisposition ist die Bildung von **Typ I Interferon** in der menschlichen Plazenta, Dezidua und im fetalen Gewebe. Diese besitzen eine antivirale, antiproliferative und immunsuppressive Wirkung. Die Expression in diesen Geweben soll das ungeborene Kind vor Umwelteinflüssen und Infektionen schützen. Im Falle eines SLE könnte dies jedoch auch die Ursache für eine vermehrte Produktion von IFN- alpha sein, welches pathognomonisch für die Entstehung von einigen Autoimmunerkrankungen ist [12].

Das Hormon **Prolaktin** wurde ebenfalls, in den letzten Jahren, in Zusammenhang mit der Entwicklung eines SLE erforscht. Prolaktin spielt eine wichtige Rolle in der Proliferation und Differenzierung einer Vielzahl von Zellen des Immunsystems. Prolaktin kann weiters als ein Zytokin dienen und stimuliert die B-Zellen, was zur Reaktion gegen Autoantigene führen

kann. Bis zu einem Drittel aller Patientinnen zeigen eine leichte Erhöhung des Prolaktinspiegels in einer aktiven Phase der Erkrankung [40].

In der Pubertät stellt sich bei Patientinnen mit SLE aus gynäkologischer Sicht häufig die Frage der **Kontrazeption**. Verhütung ist ein Thema, das sehr früh nach Diagnosestellung eines SLE in der Pubertät besprochen werden sollte. Dies hat vorrangig den Grund, dass eine unbemerkte Schwangerschaft ohne gegensteuernde Maßnahmen zu einer erhöhten Krankheitsaktivität führen könnte. Zusätzlich muss die Gabe von teratogenen Medikamenten zur Therapie eines SLE unterlassen werden [41]. Weiters kann es, bei geringer Krankheitskontrolle während der Schwangerschaft, zu einem Übergreifen des SLE auf das Ungeborene kommen.

Extern zugeführte Hormonpräparate können eine Rolle in der Entstehung und vor allem Verstärkung eines SLE spielen. Grundlegend muss also die Auswahl der Verhütungsmethode an die individuelle Situation angepasst werden. Jegliche patientenspezifischen Grunderkrankungen und Risikofaktoren, wie Hypertonie und Gerinnungsstörungen müssen in die Auswahl miteinbezogen werden. Es ist jedoch durch einige Studien klar geworden, dass hormonelle Kontrazeptiva bei Patientinnen, die ein niedriges Risiko für ein thrombotisches Geschehen und eine geringe Krankheitsaktivität besitzen, eingesetzt werden können. Sollte ein Antiphospholipidsyndrom als sekundäre Folge eines SLE vorliegen, wird von einer Gabe von hormonellen Kontrazeptiva dringen abgeraten [41].

Exkurs neonataler Lupus erythematoses: Dieser wird als eine Sonderform der Lupuserkrankungen bezeichnet, weil es sich dabei nicht um eine Erkrankung des Kindes handelt. Hierbei tritt nämlich eine SLE Erkrankung der Mutter während der Schwangerschaft auf, die zu Problemen im kindlichen Organismus führt. Symptome kommen meist während der Schwangerschaft oder direkt nach der Entbindung vor. Diese können sich unterschiedlich äußern, jedoch ist ein klarer Hinweis ein Schmetterlingserythem des Neugeborenen. Pathophysiologisch kommt es beim neonatalen Lupus zu einer Übertragung mütterlicher Antikörper über die Plazenta auf das Kind. Diese können durch eine überschießende Immunreaktion im Organismus des/der Ungeborenen oder Neugeborenen ausgelöst werden. Dies kann letale Folgen, wie einen irreversiblen AV-Block, mit sich bringen [30].

3.4 Medikamente

Bereits 1945 wurden erste Zusammenhänge zwischen dem Entstehen eines SLE und der Gabe von speziellen Medikamenten hergestellt [42]. Mittlerweile gibt es 90 verschiedene Medikamente, bei denen ein Zusammenhang mit der Entstehung von zumindest lupusähnlichen Symptomen hergestellt werden konnte. Hierzu zählen ebenfalls die kutanen Formen des Lupus [43]. Spezifisch für die Entstehung eines SLE ist es, dass bis zu 10 Prozent aller systemisch erkrankten PatientInnen einen Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten zeigen. Die Pathogenese dieser Medikamentenwirkung ist noch nicht völlig geklärt, allerdings ist der Zusammenhang mit genetischen Prädispositionen bekannt [42]. Die aktuell bekanntesten Beispiele an Medikamenten, die zur Entstehung eines SLE führen sind Hydralazin und Infliximab.

Ersteres ist ein Vasodilatator, der gegen arterielle Hypertonie sehr häufig eingesetzt wird. Das Auftreten eines SLE im Rahmen der Einnahme von Hydralazin führt häufig zu reversiblen Symptomen [44]. Die Ursachen für die SLE-Symptome sind, dass sowohl ein verminderter Abbau in der Leber als auch eine Hemmung der T-Zellen vorkommen kann, was zur Autoimmunität beitragen kann [42].

Infliximab ist ein TNF-alpha Inhibitor, der zum Beispiel zur Therapie von Morbus Crohn und Psoriasis eingesetzt werden kann [30]. Es gibt unterschiedliche Hypothesen, wie es bei diesem Wirkstoff zu einer Aktivierung der SLE-Erkrankung kommt. Eine wäre, dass es durch die Hemmung des TNF-alpha zu Störungen in der Apoptose von intrazellulären Resten kommt. Dies würde zur Autoimmunreaktion führen. Weiters besteht die Theorie, dass bei der Therapie mit Infliximab zytotoxische T-Zellen gehemmt werden und es somit zum verminderten Abbau von Autoantikörpern kommt [42].

Eine Einnahme der oben genannten Medikamente ist häufig über Monate bis Jahre nötig, bevor es zu SLE-Symptomen kommt [45]. Viele weitere Medikamente sind bekannt, jedoch würde die Besprechung dieser den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

3.5 Erreger

Es gibt eine Vielzahl von Studien, die Lupus als eine pseudovirale Erkrankung beschreiben. Dies bedeutet, dass eine virale Infektion ein mögliches Überschießen der Immunreaktion verursacht, die dann zur Autoimmunität, wie bei SLE führt. Die an der Entstehung des SLE beteiligten Zellen sind annähernd dieselben, welche beim Eindringen von viralen Erregern aktiv werden. Es werden sowohl antigenpräsentierende Zellen als auch IFN-alpha gebildet. Der weitere Verlauf der Immunreaktion ist im Kapitel 3.1 nachzulesen. Das Vorkommen von Chromatin und RNA durch Störungen in der Apoptose bei SLE hat eine starke Ähnlichkeit mit viralen Bestandteilen und löst deshalb im selben Ausmaß eine Lymphozytenaktivierung gegen das vermeintliche Antigen aus [46].

Eine weitere Hypothese besteht darin, dass eine Ähnlichkeit von bestimmten viralen Erregern mit körpereigenen Zellen oder Zellbestandteilen eine Immunreaktion auslöst. Diese Hypothese wird als sogenannte *molekulare Mimikry* bezeichnet [15]. Durch die sogenannte Epitoperweiterung kommt es, bei viralen Infekten, zur Zerteilung von Antigenen in deren kleinere Bestandteile, wodurch von den antigenpräsentierenden Zellen spezifischere Unterarten von T-Zellen aktiviert werden können. Im Falle eines SLE führt jedoch genau diese Ausbildung von Epitopen zur Möglichkeit der Autoimmunreaktion und Autoantikörperbildung [47].

Da das erhöhte Vorkommen von IFN-alpha typisch für eine SLE-Erkrankung ist, liegt ein Verdacht nahe, dass die Erkrankung mit einer chronischen, viralen Infektion assoziiert ist. Durch die Proliferation von Viren kommt es physiologischerweise zur Aktivierung von Typ I Interferonen. Genau diese Gruppe zeigt ebenfalls bei SLE-PatientInnen eine Erhöhung [47]. Durch eine stattfindende Virusinfektion kann es zur Ausschüttung von Zytokinen durch pDC kommen. Diese führen zur Senkung einer Hemmschwelle, die im Normalfall T-Zellen davon abhält, körpereigene Zellen als fremd zu erkennen. Durch diese Toleranzsenkung kann es während eines Infektes zur Bildung von Autoantikörpern kommen [16].

Einer der aktuell im Mittelpunkt der Forschung stehender Virus ist der Epstein-Barr-Virus. Infektionen mit EBV können im Zusammenhang mit einer Vielzahl von Autoimmunerkrankungen stehen. Es wird beschrieben, dass diese virale Infektion einen prädisponierenden Faktor für die Entstehung eines SLE darstellt, allerdings sind die genauen Hintergründe der Pathogenese noch nicht vollständig geklärt [48].

Die Wissenschaft ist sich bis heute noch nicht einig, ob ein Infekt nur als Trigger einer SLE-Erkrankung oder als ätiologischer Faktor angesehen werden sollte.

3.6 Umwelteinflüsse

Eine SLE-Erkrankung kann durch verschiedene Umwelteinflüsse hervorgerufen werden. Häufig führen exogene Trigger zur Expression bestimmter Gene, die dann im Weiteren das Immunsystem zur Überreaktion bringen. Erfolgt also in Individuen mit genetischer Prädisposition ein längerer Kontakt mit den unten folgenden exogenen Faktoren, kann es zur starken Beeinflussung der Immunreaktion und zu Autoantikörperbildung kommen [47]. Durch die Schwierigkeit, eine SLE-Erkrankung auf bestimmte Umweltfaktoren zurückzuführen, sind die aktuellen Studien leider oft unzureichend. Deshalb sollen in diesem Kapitel die in den Studien erforschten Hypothesen dargestellt werden. Ein genauer ätiopathogenetischer Zusammenhang wird wohl noch Bestandteil von zukünftigen Studien werden.

3.6.1 UV-Licht

Eine Exposition mit Sonnenlicht beziehungsweise mit ultravioletem Licht führt bei rund 80 Prozent aller SLE-Patienten zu einer Exazerbation. Diese wird vermutlich durch eine Stimulation sowohl der lokalen als auch der systemischen Produktion von IFN-alpha verursacht. Der genaue Mechanismus ist jedoch bislang noch nicht geklärt. Ein weiterer proinflammatorischer Effekt der Sonnenexposition ist die vermehrte Ansammlung von neutrophilen Granulozyten in der Haut. Diese können von der lokalen, sonnenexponierten Stelle zu anderen Organen wandern und dort eine spezifische Immunantwort auslösen. Sonnenexposition als alleinige Ursache für die Entwicklung eines SLE ist jedoch extrem unwahrscheinlich. Es konnte speziell eine Verstärkung der Nierenschädigung durch Sonnenexposition festgestellt werden [49]. Aufgrund des festgestellten Zusammenhangs von SLE-Aktivität und UV-Lichtexposition sollten präventive Maßnahmen getroffen werden. Diese werden im Kapitel 6 näher beschrieben.

3.6.2 Vitamin D

Ein weiterer Umweltfaktor, der mit der Entstehung eines SLE in Zusammenhang gebracht wird, ist der Mangel an Vitamin D. Vitamin D ist ein Steroidhormon mit immunmodulatorischer Wirkung, wie zum Beispiel Funktionen in der Apoptose und Proliferation von Immunzellen [50]. Durch Vitamin D werden verschiedene T-Zelle, unter anderem zum Beispiel TH17-Lymphozyten gehemmt, die für das Entstehen von chronischen Entzündungen und auch Autoimmunprozessen mitverantwortlich sind [16]. Weiters kann Vitamin D die Differenzierung von pDC und B-Zellen hemmen, wodurch es zur Verringerung von Autoantikörperbildung kommt [50]. In einer 2011 veröffentlichten Studie konnte festgestellt werden, dass Mutationen im Vitamin D Rezeptor mit einem vermehrten Vorkommen von SLE assoziiert sind [51]. Folglich kann gesagt werden, dass ein Vitamin D-Defizit mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu einem SLE führen kann.

Wegen der Fotosensitivität kommt es bei PatientInnen mit SLE häufig zur verminderten Exposition mit Sonnenlicht, welches für die Vitamin D Produktion essenziell wäre. Dies kann im Laufe der Erkrankung zur starken Zunahme der Symptome führen. Weiters kann ein Defizit vorliegen, verursacht durch renale Erkrankungen, Glukokortikoideinnahme, sowie Einnahme von Antikonvulsiva, welche den Vitamin D Abbau ankurbeln. In vielen Studien werden sowohl das Fehlen von Vitamin D vor der Diagnose des SLE, als auch während der Erkrankung erforscht. Laut aktuellem Wissensstand ist ein Vitamin D Defizit sowohl als Risikofaktor für die Entstehung, als auch die Folge eines SLE anzunehmen [50].

3.6.3 Rauchen

Eine Vielzahl an Studien wurden zur Entstehung von SLE und dem Zusammenhang von Nikotinkonsum durchgeführt. Die Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse. Bei einer Metaanalyse von 52 Studien konnte festgestellt werden, dass Raucher ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines SLE aufweisen. Personen, die jedoch mit dem Rauchen aufgehört haben, zeigten keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines SLE, im Vergleich mit den Nicht-Rauchern. Es wurden verschiedenste Hypothesen zur Ätiopathogenese aufgestellt. Unter anderem, dass es durch das Rauchen zu einer Hypoxie im Gewebe kommen kann und diese Zellschädigung zur Entzündung und in weiterer Folge Autoimmunität führt [52]. Zigarettenrauch enthält 50 verschieden Arten von krebserregenden Stoffen. Zu diesen gehört unter anderem der sogenannte Fas-Rezeptor (CD95). Dieser ist ein wichtiger Bestandteil in der Einleitung der Apoptose von Immunzellen. Durch die vermehrte Expression von CD95 kommt es zum verstärkten Abbau von Immunzellen, die eigentlich noch funktionsfähig wäre. Eine Folge der erhöhten Apoptoserate ist das Ansammeln von Zelldebris, welches als Ursache von SLE bekannt ist [53]. Es muss jedoch gesagt werden, dass dieser Zusammenhang nach wie vor kontrovers gesehen wird in der aktuellen Wissenschaft, aufgrund von unterschiedlichsten Studienergebnissen [52].

3.6.4 Silica und Pestizide

Silica ist ein Quarzstaub, der in verschiedensten Produkten und Arbeitsfeldern vorkommen kann. Besonders gefährdet sind Personen die im Steinkohleabbau oder zum Beispiel beim Zahnarzt arbeiten [54]. Partikel von Silica werden so über die Lunge aufgenommen und führen dort lokal zu Entzündungsreaktionen [55]. Quarzstaub hat eine makrophagenzerstörende Wirkung und kann deshalb zur verminderten Apoptosefähigkeit des Körpers führen [54]. Es kann in Folge einer lokalen pulmonalen Inflammation zur Aktivierung der adaptiven Immunabwehr im gesamten Körper kommen. Durch diese werden Zytokine ausgeschüttet und die Entstehung eines SLE nimmt ihren Lauf. Eine Silicaexposition führt häufig erst nach Jahren zur Entzündung [55].

Es konnte in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen der Exposition von Pestiziden und der Entstehung einer SLE-Erkrankung festgestellt werden. Es handelt sich dabei um ein gehäuftes Auftreten von SLE bei Bauern, die mindestens ein Jahr direkt Pestiziden ausgesetzt waren. Diese Untersuchungen müssen jedoch noch ausgeweitet werden, um die genauen Substanzen und ihre Dosis, sowie deren immunologischen Wirkmechanismus zu klären [56].

4 Diagnostik

Gerade im Kindesalter stellt die Diagnose eines SLE häufig eine schwere Herausforderung dar. Dies ist unter anderem der extrem variablen Klinik dieser Erkrankung geschuldet. Da unspezifische Allgemeinsymptome bei pädiatrischem SLE oft vorherrschend sind, ist es umso wichtiger klare diagnostische Kriterien und Marker zu finden, die zur Diagnose eines SLE führen können. Hierzu werden sowohl die Anamnese und klinische Untersuchung als auch verschiedene Scores zu Hilfe genommen. Die weiterführende apparative und laborchemische Diagnostik trägt ebenfalls einen wichtigen Teil zur Diagnosefindung bei. Im Folgenden sollen die verschiedenen diagnostischen Möglichkeiten eines pädiatrischen SLE strukturiert aufgearbeitet werden.

4.1 Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology ACR

Da sich die Diagnose eines SLE im Kindesalter als sehr schwer erweist, wurde bereits 1985 vom American College of Rheumatology (ACR) ein erster Score erstellt, der zur Definition genutzt werden sollte. Dieser wurde im Jahre 2019 überarbeitet und dient bis heute als Werkzeug zur Diagnosestellung [57]. Die Kriterien der ACR beinhalten sowohl typische klinische Erscheinungsbilder, häufige Organmanifestationen und laborchemische Auffälligkeiten, die bei einer SLE Erkrankung auffallen können. Klinisch werden das Schmetterlingserythem, diskoide Hautveränderungen und das Auftreten von Fotosensitivität, sowie Schleimhautulzerationen genannt. Da im Kindesalter ein Schmetterlingserythem bei bis zu 85 Prozent der SLE-Erkrankungen vorkommt, stellt das Auftreten einer solchen Effloreszenz einen guten pathognomonischen Hinweis dar [58]. Lupus-typische Organmanifestationen wie eine Arthritis, Serositis, Nierenbeteiligung oder Hinweise auf einen ZNS-Befall sind ebenfalls in der Tabelle integriert. Zusätzlich werden laborchemische Parameter in die Klassifikation integriert, auf welche in weiterer Folge noch näher eingegangen wird [30]. Für die Diagnosestellung eines SLE anhand dieser Klassifikation mussten nicht alle der 11 Punkte erfüllt werden. Mindestens vier Kriterien gleichzeitig oder nacheinander auftretend, sprechen für das Vorliegen einer Lupus-Erkrankung [59].

Da es sich bei vier der elf Kriterien um dermatologische Auffälligkeiten handelt, kam es bei Anwendung der ACR-Klassifikation zur fälschlichen Überdiagnostizierung von SLE [57].

Genau aus diesem Grund wurden die eigentlichen Faktoren der ACR-Kriterien im Jahre 2019 durch die Zusammenarbeit mit der European League Against Rheumatism (EULAR) überarbeitet und neu definiert. Diese bis heute gültige Klassifikation besitzt nun eine höhere Spezifität und Sensitivität als deren Vorgänger des Jahres 1997 [60]. Das Vorliegen von antinukleären Antikörpern wurde als wichtigstes Einstiegs-kriterium definiert, ohne dessen Nachweis keine Diagnose eines SLE erfolgen kann. Eine genaue Darstellung der beinhalteten Kriterien ist in Abbildung 6 gezeigt.

4.2 Klassifikationskriterien der Systemic Lupus International Collaborating Clinics SLICC

Neben den oben besprochenen ACR-Kriterien wurden 2012 von den SLICC weitere Klassifikationskriterien aufgestellt, die heute, neben den oben genannten, klinische Anwendung finden. Es werden laut aktuellem Stand meist beide Scores zur Diagnosestellung eingesetzt. Eine portugiesische Studie konnte eine hohe Spezifität und Sensitivität der SLICC-Kriterien in der Diagnostik eines pädiatrischen SLE aufzeigen [61]. Die Klassifikation setzt sich aus zehn typischen klinischen Merkmalen zusammen. Darunter sind akute oder chronische, mucocutane Symptome, Synovitis, Serositis, Nierenbeteiligung, neurologische Symptome, Anämie und Leukopenie genauer definiert. Zusätzlich zu den klinischen Kriterien schließt die SLICC-Klassifikation noch immunologische Faktoren mit ein [62]. Die zugehörigen immunologischen Punkte sind in Abbildung 7 näher dargestellt.

4.3 Anamnese

Um einen ersten Hinweis auf das Bestehen einer SLE-Erkrankung zu erhalten, ist eine ausführliches Anamnesegespräch unumgänglich. In jedem Fall sollte eine strukturierte allgemeine Anamnese erfolgen. Diese muss aus der Erfragung der aktuell bestehenden Symptome bestehen wie zum Beispiel Fieber, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, etc. Im Falle eines SLE ist es ebenfalls sinnvoll nach vorbestehenden Erkrankungen zu fragen, um einen Hinweis für mögliche Organmanifestationen zu bekommen. Die Familienanamnese sollte dringend erfragt werden, weil sich mit SLE-Erkrankten in der näheren Verwandtschaft das Risiko des Individuums ebenfalls zu erkranken stark erhöht. Wie bereits im Kapitel Genetik erwähnt, haben Geschwister SLE-Erkrankter ein 29-fach erhöhtes Risiko ebenfalls an einer Lupus Erkrankung zu leiden [34]. Dies unterstreicht hier die Notwendigkeit einer detaillierten Familienanamnese. Weiters ist die Fremdanamnese durch die Elternteile bei pädiatrischen SLE-PatientInnen sinnvoll, um hier auch Veränderungen im Verhalten und Stimmungswandel feststellen zu können. Diese könnten einen Hinweis auf eine neuropsychiatrische Manifestation eines SLE geben. Etwaige Allergien und durchgeführte Impfungen sind vor allem für die spä-

teren präventiven Maßnahmen und Therapieoptionen relevant. Auf eine genauere Beschreibung der Anamneseerhebung soll hier verzichtet werden, da dies den Rahmen der Arbeit sprängen würde.

4.4 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung sollen die Kinder zuerst genaustens von Kopf bis Fuß inspiziert werden. Dies ist sinnvoll um verschiedenste Hautveränderungen wie zum Beispiel ein Schmetterlingserythem im Gesicht feststellen zu können. Weitere Auffälligkeiten bei der Betrachtung könnten Schwellungen von Gelenken, Fehlstellungen von Gelenken oder eindrucksvolle Hinweise auf Durchblutungsstörungen, wie Rattenbissnekrosen an den Fingerspitzen sein [2]. Anschließend folgt eine Palpation. Bei dieser können vor allem druckschmerzhaft Gelenke, abdomineller Druckschmerz mit Hinweisen auf Appendizitis und muskuläre Schmerzen auffällig werden. Auskultatorisch könnten Hinweise auf eine Pleuritis, Perikarditis und etwaige andere kardiopulmonale Manifestationen gegeben sein [6]. Die genaueren klinischen Symptome werden im Kapitel 5 besprochen und sollen deshalb hier nur oberflächlicher angeschnitten werden.

4.5 Laboruntersuchung

Laborchemisch lassen sich, je nach Krankheitsaktivität und Ursachen der SLE-Entstehung, unterschiedliche Parameterveränderungen feststellen. Um in der Klinik einen klaren Überblick zu bekommen, ist es sinnvoll ein relativ großes Ausmaß an Parametern zu untersuchen. Bei einer solch mannigfaltigen Klinik bei einer SLE-Erkrankung dürfen organspezifische Parameter, wie zum Beispiel Leberparameter und Gerinnungslabor, nicht fehlen. Aus umfangtechnischen Gründen sollen hier jedoch nur die pädiatrisch am häufigsten veränderten Parameter besprochen werden.

4.5.1 Entzündungsparameter

Zu den unspezifischen, laborchemischen Werten einer Entzündung werden üblicherweise das CRP und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) gezählt. Diese sind in den meisten Fällen bei Vorliegen eines aktiven SLE-Schubes erhöht. Diese Erhöhung beider Werte ist häufig nur im Kindesalter feststellbar [6]. Beim Erwachsenen zeigen sich zwar Erhöhungen der BSG, CRP-Anstiege sind jedoch häufig Folge einer bakteriellen Infektion durch Organmanifestationen des SLE [59].

4.5.2 Hämatologische Werte

Veränderungen des Blutbildes sind ein sehr häufiges Erscheinungsbild eines SLE im Kindesalter. Bis zu 60 Prozent aller pädiatrischen SLE-PatientInnen zeigen Störungen in der Hämatopoese [6]. Folgende Werte können verändert sein:

Anämie

Wie bereits in den Klassifikationskriterien der SLICC erwähnt, zeigt sich bei der Diagnose eines SLE oftmals eine Anämie [62]. Eine Anämie ist bei fast allen pädiatrischen Patienten in der akuten Krankheitsphase nachweisbar. Diese Blutarmut hat unterschiedliche Ursachen. Zum einen kann eine chronische Anämie auftreten durch den meist schon lange bestehenden Entzündungsprozess. In anderen Fällen liegt der Grund für die verringerten Erythrozytenzahlen jedoch in Autoimmunprozessen. Hierbei können Antikörperbildungen sowohl gegen die Erythrozyten selbst, als auch gegen das produktionsstimulierende Erythropoetin auftreten. Eine hämolytische Anämie mit positivem Coombs-Test tritt im Laufe der Erkrankung bei rund dreizehn Prozent aller pädiatrischen Fälle auf [6]. Bei einer Abnahme der Erythrozytenzahl durch Autoimmunprozessen kann es zu schweren hämolytischen Krisen kommen [59]. Deshalb sollte, beim Auftreten eines Ikterus, an einen akuten hämolytischen Prozess gedacht werden [2].

Leukopenie

Durch die Bildung von Autoantikörpern kommt es nicht nur zur Anämie, sondern auch die Leukozyten können betroffen sein. Bei etwa der Hälfte aller pädiatrischen SLE-PatientInnen kann initial eine Leukopenie festgestellt werden [6]. Hierbei zeigt sich ein klarer Unterschied der Häufigkeit einer Leukopenie zum Erwachsenenalter. Nur jeder fünfte Erwachsene mit SLE zeigt eine Abnahme der Leukozyten unter 4000 Zellen pro Mikroliter [59]. Im Kindesalter zeigen sich häufig Antikörper gegen Lymphozyten und Granulozyten. Aufgrund der nachweisbaren Leukopenie, kann es zur Infektneigung der Kinder mit SLE kommen. Gerade schweren Abnahmen der weißen Blutkörperchen stellen eine infektbedingte Todesursache im Verlauf eines SLE dar [6].

Thrombozytopenie

Eine Verminderung der Thrombozytenzahl ist, bei einem Drittel aller Kinder mit SLE im Verlauf ihrer Erkrankung, nachweisbar. Hierzu zählen jedoch auch nur geringgradige Abnahmen der Blutplättchen. Zu schweren Thrombozytopenien kommt es bei etwa zehn Prozent der Kinder. Dieser starke Mangel an gerinnungsfördernden Blutbestandteilen kann zu schweren Blutungen führen [6]. Petechien können ein klinischer Hinweis auf das Vorliegen einer Blutgerinnungsstörung durch verringert Thrombozyten sein [2]. Eine immun-thrombozytopenische

Purpura (ITP) kann bei Kindern mit SLE auftreten. Deshalb sollte, bei einer ITP ohne klare Ursache, eine weiterführende Diagnostik in Richtung eines SLE durchgeführt werden [6]. Als weiterer verantwortlicher Faktor können unterschiedliche, zur Therapie von SLE eingesetzte Medikamente, für eine Thrombozytopenie ursächlich sein [59].

Blutgerinnungsstörungen

Im Verlauf eines SLE können sowohl Blutungsneigungen als auch thrombotische Ereignisse auftreten. Als Faktor der zu Störungen in der Blutgerinnung führt, wurde bereits eine Thrombozytopenie besprochen. Weiters können Probleme in Form von mangelnden Gerinnungsfaktoren die Ursache sein. Es zeigen sich im Falle eines SLE häufig Antikörper gegen die Faktoren VIII, IX und XII [59]. Ein erhöhtes Risiko für Thrombosen ergibt sich im Kindesalter durch ein vermehrtes Aufkommen von Antiphospholipid-Antikörpern. Die führt zu einem sekundären Antiphospholipidsyndrom welches im Kapitel 7 kurz näher dargestellt werden soll. Eine Abhandlung ist vor allem deshalb relevant, weil es bereits im Kindesalter, im Verlaufe der SLE-Erkrankung, bei sechzehn Prozent zu Thrombosen kommt [6].

4.5.3 Immunologische Werte

In der Betrachtung des SLE als eine Autoimmunerkrankung, liegt ein Durchführen von immunologischer Diagnostik nahe. Da die Klinik eines SLE jedoch im Kindesalter in Form von Fieber, Müdigkeit und Lymphknotenschwellung sehr allgemein ausfallen kann, wird eine solche Untersuchung oft erst sehr spät durchgeführt. Speziell bei unklaren Symptomen, sowie erhöhten Entzündungsparametern ohne bestimmten Infektfokus, sollte eine immunologische Abklärung erfolgen. Hierbei werden häufig nicht die Autoantikörper bestimmt, da dies meist sehr viel Zeit in Anspruch nimmt. Es werden Antikörper gegen bestimmte Zellen mit hohem prädiktivem Wert für eine SLE-Erkrankung bestimmt [6]. Diese genauen Möglichkeiten der Diagnostik sind im Folgenden dargestellt.

Autoantikörper

Da es sich bei SLE um eine systemische Erkrankung handelt, ist eine Bildung von Autoantikörpern im gesamten Organismus möglich. Es können zirka zweihundert verschiedene Autoantikörper, die gegen Bestandteile des eigenen Körpers gebildet werden, nachgewiesen werden [63]. Da es den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde sind nur einige wichtige Vertreter hier erwähnt. Häufig treten wie bereits weiter oben besprochen Antikörper gegen Blutbestandteile auf und führen in weiterer Folge zur Anämie oder schweren Blutungen. Zusätzlich kommen Reaktionen gegen Leber, Muskel und Schilddrüsengewebe vor [59].

Antinukleäre Antikörper ANA

Eine SLE-Erkrankung ohne elevierte ANA gibt es nur in zirka einem Prozent der Fälle. Folglich ist deren Untersuchung ein extrem wichtiger Parameter [64]. Dies wurde bereits durch die EULAR und ACR-Kriterien von 2019 deutlich, wo eine Erhöhung dieses Wertes das wichtigste diagnostische Kriterium für einen SLE darstellt [60]. Es können Erhöhungen der ANA bereits vor dem Bestehen eines symptomatischen SLE festgestellt werden. Dies würde die laborchemische Suche nach ANA besonders hilfreich machen in der Frühphase der Therapie. Zum Beispiel kann dadurch eine Gabe von Hydroxychloroquin, das Auftreten von Symptomen hinauszögern. Im Kapitel 6.1 wird das Einsetzen von Hydroxychloroquin bei SLE-PatientInnen noch genauer besprochen. An dieser Stelle darf jedoch eine Erhöhung der ANA nicht automatisch als ein Bestehen eines SLE gedeutet werden. Es gibt viele weitere Pathologien, vor allem aus dem rheumatischen Formenkreis, die zu einer Erhöhung von genau diesen Antikörpern führen. Folglich sollten auffällige Laborbefunde bezüglich ANA immer in Zusammenschau mit anderen immunologischen Parametern, interpretiert werden [65].

Antikörper gegen doppelsträngige DNA (Anti-dsDNA-AK)

Gesteigerte Werte von Anti-dsDNA-AK lassen sich bei pädiatrischen SLE-PatientInnen sehr häufig nachweisen. Hierbei handelt es sich um Anti-Kern-Faktoren, die zu einem erhöhten Vorkommen von Lupus-Nephritis führen [66]. Gerade im Kindesalter stellt diese Nierenbeteiligung eine der Haupttodesursachen von SLE-PatientInnen dar [6]. Es gibt unterschiedliche Mechanismen, die beim Vorkommen von Anti-dsDNA-AK zu Problemen führen. Zum einen können sich durch Bindung von Autoantigenen Immunkomplexe bilden, die sich folglich im gesamten Organismus ablagern, zum anderen kann es durch Eindringen der AK in die Zellen zur Veränderung von unterschiedlichen Genen kommen. Aus dieser Veränderung können häufiger Mutationen und ein Funktionsverlust des Gewebes resultieren [66]. Anti-dsDNA-AK besitzen zusätzlich die Fähigkeit Komplement an sich zu binden und sind deshalb Mitverursacher der verminderten Komplementfaktoren bei einer SLE-Erkrankung [59].

Antiphospholipid-Antikörper

Im spezielleren treten hier Antikörper gegen Cardiolipid auf. Diese sind bei rund der Hälfte aller SLE-PatientInnen nachweisbar. Ein Nachweis solcher Antikörper ist jedoch nicht spezifisch für einen SLE. Thrombotische Ereignisse und in weiterer Folge ein Antiphospholipid-syndrom sind mögliche Folgen von Cardiolipid-AK [5].

Antikernfaktoren ANF

Als wichtigster pädiatrischer Vertreter der ANF wurden bereits die Anti-dsDNA-AK besprochen. Es lassen sich jedoch, bei einer SLE-Erkrankung, in den meisten Fällen weitere Anti-

körper gegen Kernbestandteile nachweisen. Um den Rahmen nicht zu sprengen, sollen hier nur einige wichtige Beispiele genannt werden. Einer der wichtigsten Vertreter der ANF sind sogenannte Smith-AK (Sm-AK). Diese richten sich speziell gegen ein Bindungsprotein der RNA und sind pathognomonisch für eine SLE-Erkrankung [64]. Sie geben allerdings keine Auskunft über die Aktivität oder Schwere einer SLE-Erkrankung [2]. Es gibt Antikörper, die sich gegen einzelsträngige DNA richten und sich mit dieser dann zu Komplexen verbinden können. Sie werden Anti-ssDNA-AK genannt. Meist lassen sich auch Anti-Ro/SSA-AK nachweisen. Diese AK wenden sich gegen Bestandteile einer kleinen RNA, die sowohl im Zytoplasma als auch im Nukleus vorkommt. Zwischen einem Vorkommen von Anti-Ro/SSA-AK und einem SLE durch vererbte Komplementdefekte, konnte ein starker Zusammenhang gezeigt werden [67]. Eine Erhöhung von Anti-Ro/SSA-Ak tritt häufiger bei einer systemischen Sklerodermie auf und ist deshalb nur ein Hinweis für einen möglichen SLE, jedoch kein alleiniger diagnostischer Marker [64].

Komplementfaktoren

Im Zuge der immunologischen Diagnostik werden ebenfalls Defizite verschiedener Komplementfaktoren untersucht. Gerade bei Krankheitsbeginn im Kindesalter ist es sehr sinnvoll, eine genetische Diagnostik im Hinblick auf angeborene Komplementdefekte zu untersuchen. Ein Mangel an Komplement kommt nicht nur durch genetische Ursachen zustande, sondern wird im akuten Krankheitsschub durch die Bildung von Immunkomplexen verursacht. Liegt ein solcher Mangel vor, ist häufig das vermehrte Bestehen von zirkulierenden Immunkomplexen schuld an schwereren, renalen Verläufen [6].

4.5.4 Harnanalyse

Die Harnanalyse stellt gerade im Kindesalter einen wichtigen Bestandteil der nicht invasiven Diagnostik zur Untersuchung einer Nierenbeteiligung dar. Es zeigen sich bei einer Nierenbeteiligung folgende mögliche Veränderungen:

- **Proteinurie über 0,5g/24h:** Es besteht häufig eine erhöhte Eiweißausscheidung wegen des Vorliegens einer Nephritis. Diese kann ebenfalls ein nephrotisches Syndrom mit großer Proteinurie auslösen.
- **Harnsediment:** Hämaturie kann ein Zeichen für eine vorliegende Lupus-Nephritis sein. Eine Zylindurie kann ebenfalls vorliegen [59]. Es muss jedoch darauf geachtet werden, dass eine Therapie mit GK zu einer schnellen Änderung dieses Parameters führen kann [64].
- **Kreatininclearance:** Kann im Falle einer länger bestehenden Entzündung des Nierengewebes sinken. Drohende Funktionseinschränkungen der Niere sind mit einer extremen Verschlechterung der Prognose eines SLE vergesellschaftet [6].

Wenn ein begründeter Verdacht auf eine SLE-Erkrankung eine Proteinurie besteht, sollte immer eine Nierenbiopsie durchgeführt werden, solange keine absoluten Kontraindikationen vorliegen.

4.6 Nierenbiopsie

Eine Nephritis kommt in etwa bei achtzig Prozent aller Kinder mit SLE vor. Da dies eine extrem hohe Zahl darstellt und die Nierenbeteiligung prognosebestimmend ist, liegt hier meist eine Indikation für eine invasive Diagnostik vor. Diese Begründung wird auch dadurch unterstrichen, dass ein frühzeitiges Erkennen zu besseren Therapieoptionen führt [64]. Es wurden von der International Society of Nephrology eine Klassifikation erstellt, die das Ergebnis einer Nierenbiopsie in unterschiedliche Schweregrade einteilt. Hierbei wird immer vom histopathologischen Befund ausgegangen [32]. Einen Überblick über die Einteilungsgrade soll in Tabelle 1 gegeben werden. Es entwickeln rund 40 Prozent aller SLE-PatientInnen im Kindesalter eine diffuse, proliferative Glomerulonephritis. Diese Form gilt als prognostisch ungünstiger und geht häufig mit einer massiven Proteinurie, Hämaturie und Hypertonie einher [30]. Weiters können durch die abgelagerten Immunkomplexe sogenannte Lupus-Banden entstehen. Diese Ablagerungen an der Basalmembran führen in weiterer Folge zur Destruktion der Membran. [5].

Klasse	Histologie
Class I	Minimal mesangial lupus nephritis
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis
Class III	Focal lupus nephritis
Class IV	Diffuse segmental (IV-S) or global (IV-G) lupus nephritis
Class V	Membranous lupus nephritis
Class VI	Advanced sclerosing lupus nephritis

Tabelle 1: Klassifikationsgrade der International Society of Nephrology [32]

4.7 Genetische Untersuchung

Gerade im Kindesalter stellt die Durchführung von genetischen Analysen einen wichtigen Bestandteil der Ursachenfindung dar. Dies ist sowohl wegen einer möglichen therapeutischen Konsequenz als auch wegen der näheren Untersuchung der Verwandten empfehlenswert. Mit Hilfe dieser Analyse können mögliche SLE-Erkrankungen von zum Beispiel Geschwistern früher festgestellt und adäquat therapiert werden. Da eine genetische Diagnostik zeitaufwendig ist und ein Speziallabor notwendig ist, trägt diese Untersuchung meist nicht zur primären Diagnosestellung bei [6]. Es können in der Analyse zum Beispiel angeborene Komplementdefekte oder HLA-Genen untersucht werden, die in vielen Fällen eine SLE-Erkrankung zu

Folge haben [13] Eine genauere Beschreibung der genetischen Veranlagungen, die zu einem SLE führen, befindet sich im Kapitel 3.2.

4.8 Apparative Diagnostik

Weiterführende apparative Untersuchungen sollten sich immer an die spezielle Klinik jedes einzelnen Kindes anpassen. Je nach unterschiedlicher Organbeteiligung können folgende Untersuchungen indiziert sein [30]:

- Röntgenthorax: Kann zum Ausschluss von infektbedingten Entzündungen der Lunge, Pleuritis, Lungenfibrose oder etwaige eingeblutete Areale durchgeführt werden. Weiters können mögliche Veränderungen des Herzschattens hinweisend für eine kardiale Beteiligung sein.
- EKG bzw. Echokardiografie: Mögliche Hinweise für einer Perikarditis, Endokarditis oder Aortenklappenfehlern könnten gegeben sein.
- Abdomensonografie: Hierbei können im Speziellen die Nieren untersucht werden.
- Lungenfunktionstests: Um mögliche pulmonale Manifestationen erkennen, oder in ihrem Schweregrad beurteilen zu können.
- EEG/Schädel MRT: Können bei neuropsychiatrischen Symptomen des SLE wie Migräne, Sehstörungen, Wesensänderungen oder peripheren Neuropathien zu einer Abklärung beitragen [5].

Alles in allem setzt sich die Diagnose eines SLE und deren Organmanifestationen aus einer sehr weiten Bandbreite an apparativen und laborchemischen Untersuchungen zusammen. Durch die weiter oben besprochenen Diagnosekriterien soll ein strukturierter Leitfaden gegeben werden, der möglichst frühzeitig zur Diagnose SLE führt. Eine genaue und vor allem patientenspezifische Diagnostik ist jedoch, aufgrund der extrem heterogenen Klinik der SLE-Erkrankung, unverzichtbar.

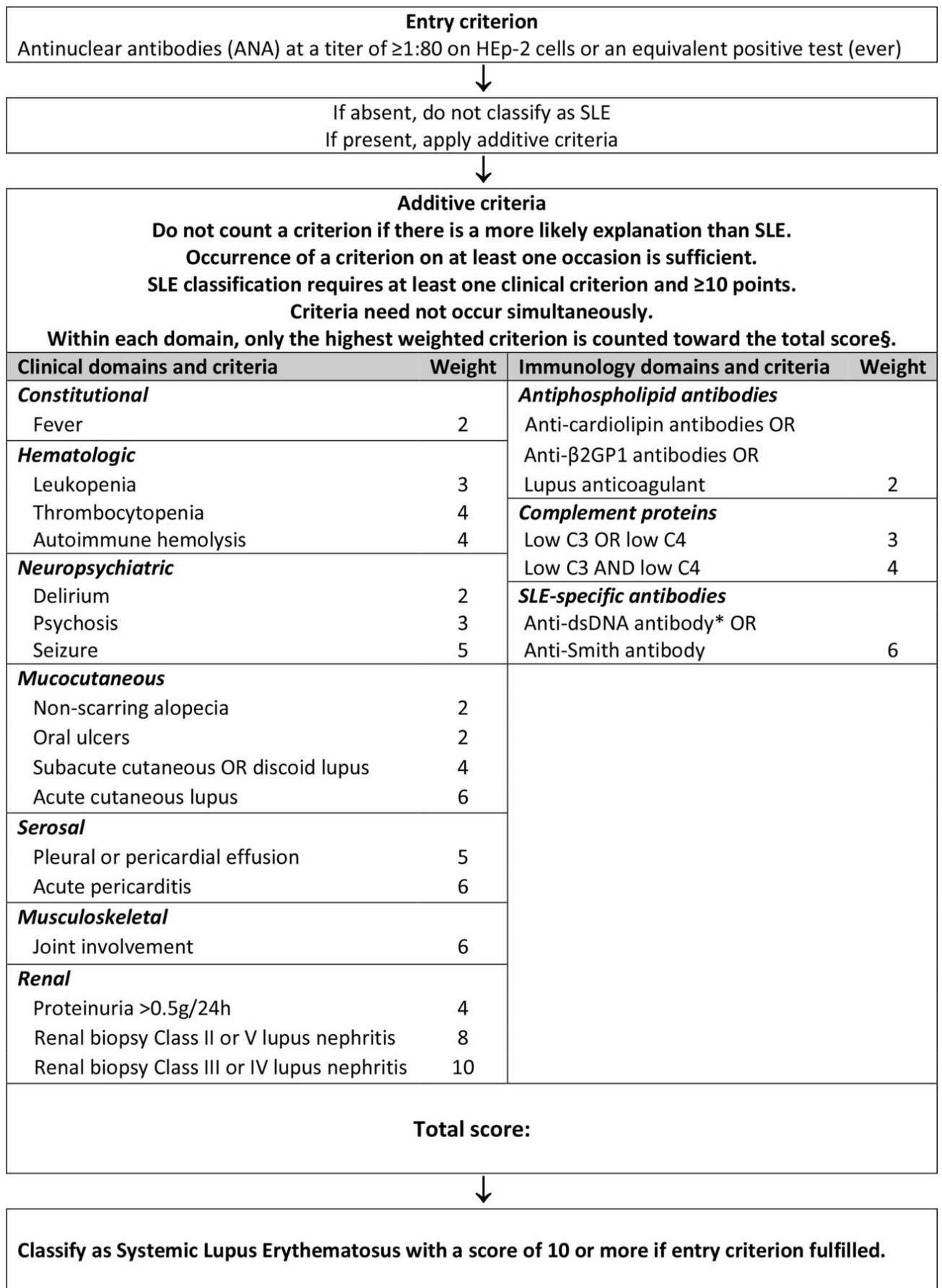


Abbildung 6: Klassifikationskriterien der EULAR und ACR [60].

Immunological Criteria

1. ANA above laboratory reference range
 2. Anti-dsDNA above laboratory reference range, except ELISA: twice above laboratory reference range
 3. Anti-Sm
 4. Antiphospholipid antibody: any of the following
 - lupus anticoagulant
 - false-positive RPR
 - medium or high titer anticardiolipin (IgA, IgG or IgM)
 - anti- β_2 glycoprotein I (IgA, IgG or IgM)
 5. Low complement
 - low C3
 - low C4
 - low CH50
 6. Direct Coombs test *in the absence of hemolytic anemia*
-

Abbildung 7: Immunologische Klassifikationskriterien der SLICC [62].

5 Klinik

Wie bereits im Kapitel Ätiologie besprochen, ist der SLE eine Erkrankung, bei der die Immunkomplexablagerungen in jeden erdenklichen Teil des Organismus Symptome verursachen können. Folglich ist die Klinik extrem variabel. Nicht ohne Grund wird der SLE gerne als „Chamäleon“ der Medizin bezeichnet. Die Krankheitsverläufe sind unterschiedlich. Zum einen gibt es einen schubförmigen Verlauf, der sich durch akute Krankheitsphasen und länger andauernde Remissionsphasen auszeichnet. Zum anderen können PatientInnen mono- oder oligosymptomatische Verläufe aufweisen, bei denen es häufig nur zu leichten kutanen Symptomen oder einzelnen Organmanifestationen kommt.

Zu den typischen Symptomen gehören das Schmetterlingserythem als Hauterscheinung, Gelenksbeschwerden und Manifestationen an inneren Organen wie Niere, zentrales Nervensystem und Gefäßsystem [5]. Leider ist die Klinik im Kindesalter in vielen Fällen atypisch bzw unspezifischer als im Erwachsenenalter. Häufig bestehen Fieber, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Lymphknotenschwellung und Schmerzen im Bewegungsapparat, die ebenso für eine Vielzahl andere Erkrankungen sprechen können. Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und Blutbildveränderungen unklarer Genese können auch laborchemisch hinweisend sein [6]. Die Problematik bei atypischen Verläufen im Kindesalter liegt darin, dass ein pädiatrischer SLE ein erhöhtes Risiko für schwere Verläufe und Organmanifestationen zeigt. Das Auftreten vor dem 18. Lebensjahr ist in vielen Fällen mit Komplikationen assoziiert [3].

Deshalb werden im folgenden Kapitel die mannigfaltigen Symptome eines SLE beschrieben und auf die Darstellung speziellere Klinik im Kindesalter Wert gelegt.

5.1 Allgemeinsymptome

Im akuten Krankheitsstadium zeigen nahezu alle Kinder Allgemeinsymptome. Hierzu zählen in diesem Fall Fieber bis 39°C, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und generelles Krankheitsgefühl. Die hinzukommende Lymphadenopathie lässt häufig primär an eine infektiöse Genese denken. Zusätzlich erschwert wird die Diagnostik dadurch, dass der erste Schub des SLE sich häufig nur durch diese Infektzeichen bemerkbar macht und keine weiteren Organmanifestationen aufweist. Hinweisend kann jedoch eine nicht erfolgreiche Fokussuche oder ein nicht vorhandenes Ansprechen auf eine antibiotische Therapie sein. Da die Symptome ebenso für ein Tumorgeschehen sprechen können, sollte zuvor eine Diagnostik in diese Richtung erfolgen, um maligne Erkrankungen auszuschließen [2].

5.2 Haut und Schleimhäute

Haut

Als primäres Leitsymptom für den SLE im Bereich der Haut gilt das sogenannte Schmetterlingserythem, lateinisch Erythema perstans faciei. Es trägt seinen Namen aufgrund seines zentrofazialen Auftretens und der Ausbreitung der Läsion über den Bereich beider Wangen und die Nase und nimmt somit die Form eines Schmetterlings an. Im äußeren Mundbereich sind üblicherweise keine Effloreszenzen sichtbar, was auch als typisches, freies, periorales Dreieck bezeichnet wird. Das Auftreten dieser Läsionen steht oftmals in Zusammenhang mit UV-Exposition. Deshalb ist es ebenso häufig, dass sich Effloreszenzen an anderen sonnenexponierten Stellen zeigen. Generalisierte Fotosensitivität ist möglich [68]. Das typische Schmetterlingserythem ist in 60-85 Prozent der Fälle im Kindesalter vorhanden. Es kommt oftmals zu Erythemen an anderen Körperstellen. Die Läsionen heilen jedoch meist ohne Narbenbildung wieder ab [58].



Abbildung 8: Schmetterlingserythem [30].

Exkurs kutaner Lupus erythematoses: Durch typische Hautläsionen ist ein SLE bereits abzugrenzen von einem reinen kutanen Lupus Erythematoses. Läsionen bei Lupus erythematoses chronicus discoides, welcher die häufigste Form des kutanen Lupus darstellt, sind vor allem im Gesicht vorkommende diskoide Veränderungen vorhanden. Hierbei kommt es zu ringförmigen Läsionen die randständige, rötliche, schuppige Plaques aufweisen. Zentral zeigen sich hyperkeratotische und narbige Areale. Diese sind jedoch als eigenständiges Krankheitsbild abzugrenzen, da ein diskoider Lupus erythematoses nur selten einen Übergang in einen SLE zeigt. Als Unterscheidungsmerkmal kann ebenfalls die fehlende Fotosensitivität herangezogen werden [68]. Des Weiteren tritt der diskoide Lupus erythematoses nur in unter 10 Prozent der Fälle im Kindesalter auf. Der diskoide Lupus erythematoses zeigt keine

Beteiligung der inneren Organe [58].

Lippen und Schleimhäute

An den Lippen sind Atrophien und Verkrustungen im Rahmen einer Cheilitis möglich. Es können sich ebenfalls auffällige Läsionen der Schleimhäute zeigen. Diese sind häufig aphtöse Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut, die auch bei Sarkoidose möglich sind. Meist gehen die tiefen Ulzerationen mit starken Schmerzen einher. Durch starkes Fortschreiten der Veränderungen, kann es in seltenen Fällen bis zu einer Perforation des Gaumens oder Nasenseptums kommen [68].

Finger und Nägel

Als weitere Auffälligkeit an der Haut können sich Rattenbissnekrosen der Finger zeigen, welche hinweisend auf ein bestehendes Raynaud-Syndrom sein können. Durch die Durchblutungsstörung der Finger kommt es primär zu Kälteempfindungen oder Missempfindungen und im späteren Verlauf der Erkrankung zu Nekrosen in den Fingerspitzen. Dies wird auch als sekundäres Raynaud-Phänomen bezeichnet, weil es sich hierbei um eine irreversible Veränderung der Blutgefäße handelt. An den Nägeln kann es zu subungualen Blutungen und Telangiektasien an der Nagelfalz kommen, die einen weiteren Hinweis auf Gefäßschädigungen geben können [6].

Haare

Patienten mit SLE zeigen im akuten Krankheitsstadium häufig diffusen Haarausfall, der meist reversibel ist. Alopecia areata mit und ohne Narbenbildung kann auftreten [68].

5.3 Stützapparat

Eine Beteiligung des Bewegungsapparats ist in über 90 Prozent aller Fälle gegeben. Diese kann von Gliederschmerzen im Akutstadium, bis zu chronisch bestehenden Gelenkschädigungen reichen [6].

Knochen

Eine Osteopenie ist häufig bei sehr frühem Auftreten von SLE vorhanden. Diese wird verursacht durch autoinflammatorische Prozesse, Vitamin-D-Mangel, Nierenschädigung und niedriges Körpergewicht und damit einhergehende Nährstoffmangel. Daraus folgen, bei Patienten im Kindesalter, häufig Knochenbrüche, da die Knochensubstanz noch nicht fertig entwickelt

ist. Kinder zeigen eine erniedrigte Spitzenknochendichte, was dazu führt, dass sie ein vielfach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Osteoporose im Laufe ihres Lebens besitzen. Diese verminderte peak-bone-mass kann leider im höheren Alter nicht mehr ausgeglichen werden. Verstärkende Faktoren wie die häufige Einnahme von Glukokortikoiden führen zu einer weiteren Abnahme der Knochenmasse [69].

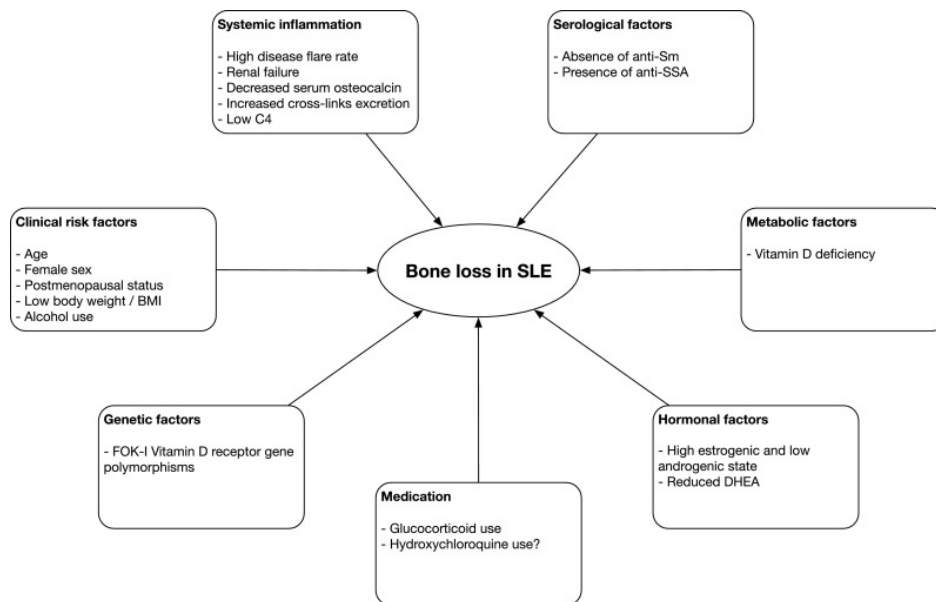


Abbildung 9: Ursachen der Verringerung der Knochenmasse im Falle eines SLE [69].

Die avaskuläre Knochennekrose ist ebenfalls ein Symptom das beim SLE auftreten kann. Hierbei kommt es durch eine Minderdurchblutung des Knochens, aufgrund von Gefäßmissbildungen zum Absterben von Knochensubstanz. Diese Nekrosen zeigen sich primär in den größeren Gelenken wie Hüfte, Schulter, Knie. Eine Beteiligung anderer Gelenke ist jedoch nicht auszuschließen [59].

Gelenke

Bei einer Mehrheit von PatientInnen stellen Gelenksbeschwerden eines der Erstsymptome bei pädiatrischem SLE dar. Diese werden meist durch eine Synovitis ausgelöst. Zu den Symptomen zählen starke Schwellungen der betroffenen Gelenke, Schmerzen und Überwärmung. Auch Morgensteifigkeit gerade in den kleineren Gelenken wie zum Beispiel den Fingern kann auftreten. Zu Gelenksdeformationen wie einer Ulnardeviation, sogenannte Jaccoud Arthropathie, siehe Abbildung 10, kommt es in weniger als 5 Prozent aller Fälle.

Dieser Gelenksbefall ist meist nicht erosiv und nicht destruierend [2]. Deshalb ist diese Arthralgie reversibel. Deformationen anderer Gelenke sind möglich, jedoch nicht häufig und fast immer reversibel, da sie durch eine Lockerung der Bänder und Kapsel verursacht werden [59].



Abbildung 10: Jaccoud Arthropathie [5].

Die Gelenksbeschwerden werden leider oftmals als juvenile idiopathische Arthritis fehldiagnostiziert, da die Beschwerden mit Morgensteifigkeit und starken Schmerzen und Schwellungen in den Gelenken ident sein können [6].

Exkurs juvenile idiopathische Arthritis Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von unterschiedlichen Erkrankungen, die chronische Gelenksbeschwerden in Form einer Arthritis gemein haben. Die Symptome müssen mindestens 6 Wochen anhaltend sein. Des Weiteren müssen andere Ursachen für die Beschwerden vor Diagnosestellung ausgeschlossen werden. Das Beschwerdebild kann von einer Monoarthritis bis zu einer Polyarthritis über 5 betroffene Gelenke reichen. Meist zeigt sich ein symmetrisches Befallsmuster und die typischen Entzündungszeichen, sowie eine über 30 Minuten fortbestehende Morgensteifigkeit der kleinen Gelenke. Bei Fortschreiten der Erkrankung können sich Gelenksdestruktionen und Schonhaltungen, sowie Bewegungseinschränkungen einstellen. Durch Minderbelastung und einen aktiven Krankheitsverlauf kann es zu Störungen des Längenwachstums kommen. Es können starken Beeinträchtigungen der psychosozialen und motorischen Entwicklung auftreten. Als Therapie werden hierzu nichtsteroidale Antirheumatika, Basistherapeutika wie Methotrexat, Glukokortikoide und Biologika eingesetzt [30].

5.4 Muskulatur

An muskulären Symptomen kommt es vor allem in der Akutphase zu diffusen Myalgien, Leistungsabfall und starken Gliederschmerzen [2]. In weiterer Folge kann eine Myositis auftreten. Laut eines im April 2020 veröffentlichten Reports kommt es bei 6,3 Prozent der Patienten zu

einer inflammatorischen Myositis. Als diagnostische Marker stehen erhöhte Enzyme im Serum, sowie eine auffällige Elektromyographie (EMG) zur Verfügung [70].

5.5 Niere

40 bis 70 Prozent alle SLE PatientInnen entwickeln eine Nephritis [71]. Speziell im Kindesalter lassen sich jedoch noch höhere Raten von bis zu 80 Prozent an Nierenbeteiligungen feststellen [30]. Diese renale Manifestation führt zu schweren Verläufen und erhöhten Mortalität von SLE in jüngerem Alter. Das Hauptmanifestationsalter der Lupus-Nephritis liegt im Alter von 10 Jahren. Vor dem 5. Lebensjahr ist eine Nierenbeteiligung eher selten [72]. Als Ursache der Nephritis sind Immunkomplexe zu nennen, die sich primär in den Glomeruli ablagern und dort zu autoinflammatorischen Prozessen führen [73]. Genauere Erklärung zur Ätiopathogenese der Nephritis ist im Kapitel 3.1.10 zu finden.

Hinweise auf eine renale Beteiligung können durch folgende Symptome gegeben sein: Minimale Proteinurie kann durch eine Schädigung der Glomeruli und daraus resultierendem Albuminaustritt durch die Membran verursacht sein. Es treten jedoch auch nephrotische Formen auf, die sich mit einer großen Proteinurie von über 1g/m² KOF/Tag bemerkbar machen. Durch den oben genannten Verlust von Proteinen, primär Albumin, über den Harn, kommt es zur Abnahme des kolloidosmotischen Drucks in den Gefäßen und einem Flüssigkeitsshift ins Interstitium. Es kommt klinisch zu sichtbaren Ödemen bis hin zu Anasarka [30]. Des Weiteren kann eine Mikrohämaturie, die durch Entzündungsprozesse in den Glomeruli entsteht, auftreten. Harnzylinder sind ein typischer Befund für die entstandenen Schädigungen in der Niere. Hypertension kann ebenfalls ein Hinweis auf eine vorliegende Nephritis bzw ein Fortschreiten dieser sein [58].

Im Rahmen der Lupusnephritis kann es im Verlauf zur akuten, renalen Insuffizienz mit starker Abnahme der GFR, sowie einem Nierenversagen kommen [5]. Deshalb bekommen etwa 30 Prozent aller Kinder mit terminaler Niereninsuffizienz ein Nierentransplantat in den ersten 5 Jahren nach Krankheitsbeginn. Die Transplantation zeigt eine Prognoseverbesserung im Vergleich zur Therapie mit einer Dialyse [72]. Die Nierenbeteiligung ist einer der stärksten prognosebestimmenden Faktoren und wird deshalb im Kapitel 7 aus verlaufstechnischer Sicht weiter besprochen.

5.6 Seröse Häute

Als Serositis werden Entzündungen der serösen Häute bezeichnet. Diese kommen in unterschiedlichen Bereichen des Körpers vor. Hierzu gehören unter anderem Pleura, Peritoneum, und Perikard. Diese Entzündungen treten bei ca 40 Prozent aller Kindern im akuten Krankheitsschub auf [6]. Die PatientInnen klagen bei einer bestehenden Pleuritis häufig über atem-

abhängigen stechenden Thoraxschmerz. Ein typisches Pleurareiben kann häufig auskultorisch festgestellt werden [59]. Durch die Schmerzen und den später entwickelten Erguss können Abnahmen der Sauerstoffsättigung und Dyspnoe begleitend bestehen [30]. Kinder mit Entzündung des Peritoneums geben häufig starke abdominelle Beschwerden an. Diese äußern sich in den meisten Fällen jedoch in chronischer Form, Abwehrspannung und akute Symptome sind jedoch ebenfalls möglich [5]. Das Auftreten einer Perikarditis im Zuge einer SLE Erkrankung ist im Kindesalter viermal höher als im Erwachsenenalter. Dyspnoe und stechender Brustschmerz sind typische Symptome im Rahmen einer akuten Entzündung im Herzbeutel. Aufgrund einer erhöhten Ergussmenge und Bewegungseinschränkung des Herzens, kann es in weiterer Folge zu Herzbeuteltamponaden und Infarkten kommen [74].

5.7 Kardiopulmonales System

Typische Symptome sind Brustschmerzen, aufgrund der oben genannten Pleuritis und Perikarditis. Diese können im Verlauf zu schwerer Atemnot und lebensbedrohlichen Zustandsbildern führen. Lungenbeteiligungen liegen bei 67 Prozent aller kindlichen SLE PatientInnen vor. Neben einer Pleuritis kommt es häufig akut oder chronisch zu interstitiellen Infiltraten. Diese können durch eine Pneumonie verursacht sein. Ein begleitender Infekt ist häufig zusätzlicher Risikofaktor für das Entstehen dieser Infiltrate und führt zur schlechteren Prognose der Grunderkrankung. Weiters kann eine Pneumonie entstehen, bei der es zur akuten Entwicklung von Dyspnoe, Husten und Fieber kommt [6]. Hämoptysis tritt sowohl im Rahmen von Vaskulitiden als auch pulmonalen Embolien auf und muss deshalb immer sofort abgeklärt werden [2].

Häufigste kardiale Manifestation eines SLE ist die Entwicklung einer Perikarditis. Es kann jedoch ebenfalls zur Myokarditis und Endokarditis kommen. Eine Libman-Sacks-Endokarditis ist ein typisches Zeichen für einen SLE, bei dem es zu verrukösen Veränderungen kommt, die zu Klappenfehlern führen können [59]. Eine bestehende Vaskulitis verursacht in manchen Fällen eine Einengung der Koronargefäße. Diese besteht bei 16 Prozent aller Kinder und kann im weiteren Verlauf eine ischämische Schädigung des Herzmuskels zur Folge haben. Hier ist es besonders wichtig, bereits im Kindesalter, auf Risikofaktoren wie arteriellen Hypertonus und Hyperlipidämie, sowie die übermäßige Verwendung von Glukokortikoiden zu achten [6]. Auf die prädisponierenden Faktoren wird im Kapitel 3 näher eingegangen.

5.8 Hämatologie

Es kommt bei 20 bis 63 Prozent aller kindlichen SLE PatientInnen zu Veränderungen in der Hämatopoese. Am häufigsten besteht eine Anämie in der Akutphase der Erkrankung [2]. Diese wird im Falle eines SLE durch unterschiedliche Faktoren verursacht. Zum einen be-

steht in 13 Prozent aller Fälle eine Autoantikörperbildung mit positivem Coombs-Test, die zur Hämolyse führt. Andere Möglichkeiten sind Eisenmangel oder die Reaktion auf die chronisch ablaufenden Entzündungsprozesse. Die Veränderungen beschränken sich jedoch nicht nur auf die Erythrozyten. Es kommen sehr häufig Autoantikörper gegen Granulozyten und Lymphozyten vor. Ebenfalls kann es zur starken Abnahme der Thrombozytenzahl kommen. Das Auftreten einer immuno-thrombozytopenischen Purpura kann einen ersten Hinweis auf das Vorliegen eines SLE geben und sollte deshalb immer mitabgeklärt werden. Weitere Blutgerinnungsstörungen können sekundär, durch ein Antiphospholipidsyndrom, entstehen. Der Nachweis von Antikörpern dieser Art ist mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert [6].

5.9 Nervensystem

In etwa einem Drittel aller pädiatrischen PatientInnen kommt es zur Entwicklung von neuropsychiatrischen Symptomen. Diese können sich sehr unterschiedlich präsentieren. Sowohl das periphere, als auch das zentrale Nervensystem können betroffen sein [75]. Faktoren die häufig mit einem neuropsychiatrischen SLE vergesellschaftet sind, sind eine schwere akute Krankheitsphase, sowie Antiphospholipidantikörper. Bei akuten hochaktiven Verläufen kann ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle und schwere kognitive Dysfunktionen auftreten. Antiphospholipidantikörper sind häufig mit vaskulären Schädigungen, Krampfanfällen sowie Myelopathien und Bewegungsstörungen assoziiert [76].

Zentrales Nervensystem

ZNS-Symptome treten häufig bereits im erste Jahr nach Diagnosestellung eines SLE auf. Diese können sich in Form von Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Petit mal und Absencen sowie die Möglichkeit von Hirnnervenausfällen äußern. Durch das oben erwähnte sekundäre Antiphospholipidsyndrom entstehen häufiger vaskuläre Schädigungen, die fokale Ausfälle und Insulte zur Folge haben können. Thrombosen und Blutungen können ebenfalls im ZNS gehäuft auftreten [59].

Peripheres Nervensystem

Es lassen sich sowohl Mono- als auch Polyneuropathien feststellen. Im Rahmen dieser kann es zu sensiblen und motorischen Ausfällen kommen. Meist sind die Symptome diffus lokalisiert. Ein Krankheitsverlauf wie bei einem Guillain-Barré-Syndrom mit aufsteigenden Paresen von distal nach proximal ist möglich aber selten [59].

Neuropsychiatrische Symptome

Neuropsychiatrische Symptome, wie Verhaltensänderungen und kognitive Störungen, sind häufig nur sehr schwer zu diagnostizieren. Da sie jedoch eine Letalität von bis zu 20 Prozent ergeben ist eine Erhebung absolut anzustreben [59]. Es werden, bei neuropsychiatrischen Tests, subklinische Symptome bei bis zu 70 Prozent aller pädiatrischen SLE PatientInnen nachgewiesen. Vor allem in Kombination mit neu aufgetretenen Kopfschmerzen und bestehender SLE Erkrankung, muss zwingend von einer Organmanifestation ausgegangen werden und weitere Diagnostik erfolgen. Differentialdiagnosen in Form von Infekten, Blutungen und Insulten sollten immer mit in diagnostische Überlegungen einbezogen werden [6]

5.10 Gastrointestinaltrakt

Abdominelle Beschwerden treten bei etwa einem Drittel aller SLE PatientInnen mit Diagnose im Kindesalter auf [2]. Am häufigsten festgestellt wurden Bauchschmerzen. Diese können das Bild eines akuten Abdomens zeigen und führen deshalb in manchen Fällen zu einer chirurgischen Intervention, da sie anderen Krankheitsbildern gleichen. Die Schmerzen werden häufig diffus oder auch im rechten unteren Quadranten angegeben, was wieder eine Appendizitis als Differentialdiagnose in den Raum stellen kann [77]. Eine Vaskulitis, im Bereich der Mesenterialgefäße, kann ebenfalls zu starken Bauchschmerzen führen [2].

Neben Schmerzen können auch andere abdominelle Symptome auftreten. Hierzu gehören die Autoimmunpankreatitis und Aszites, die einen direkten Zusammenhang mit einem SLE zeigen [77]. Andere Symptome, wie Zeichen eines Infekts, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Gewichtsverlust und Blutungen sind oft das Resultat der geschwächten Immunabwehr und der Gerinnungsstörungen, die als eine Folge des akuten SLE Schubes auftreten [6].

6 Therapie

Anfänglich ist zu sagen, dass die aktuellen Therapieempfehlungen, fast zur Gänze, auf an Erwachsenen durchgeführten Studien basieren. Es gibt nur wenige Medikamente, für die die Studienlage im Kindesalter zufriedenstellend ist. Einige der Therapieoptionen, wie zum Beispiel Biologika, werden aktuell off-label bei bestehender Indikation im Kindesalter eingesetzt [78]. Das Therapiekonzept eines SLE richtet sich immer nach dem aktuell bestehenden Organbefall und der Aktivität der Erkrankung. Je nach vorherrschender Situation können somit mildere oder stärkere Therapien eingesetzt werden. Als Therapieziel ist eine Remission, oder die niedrige Krankheitsaktivität anzustreben. Zu den Therapieoptionen, die vor allem am Beginn und bei PatientInnen ohne Organbefall eingesetzt werden, gehören Hydroxychloroquin und NSAR, sowie Glukokortikoide im aktiven Schub. Bei schwereren Verläufen und Organbefall können bereits frühzeitig Steroide angewendet werden. Diese sollten initial immer hoch dosiert werden. Es stehen noch andere Pharmaka, aus der Gruppe der Immunsuppressiva und Biologica, bei starken Symptomen eines SLE zur Verfügung [30]. Diese Therapieoptionen sollen in diesem Kapitel näher besprochen werden.

Bei der Behandlung eines SLE muss gesagt werden, dass die einzelnen Medikamente häufig eine Symptomreduktion in einzelnen Organsystemen bringen. Deshalb sollte immer mit beachtet werden, ob eine Besserung der Symptome in einem Organ nicht zur Verschlechterung anderer Symptome führt. Zum Beispiel, ob die starken Nebenwirkungen einer Langzeit-Glukokortikoidbehandlung, nicht mehr Schaden als Nutzen mit sich bringen. Es sollte in der Erhebung der Krankheitsaktivität somit immer der gesamte Organismus betrachtet werden und nicht einzelne Organmanifestationen. Um dies besser zu gewährleisten, wurden zwei Scores definiert, die Auskunft über die bestehende Krankheitsaktivität geben sollen. Sowohl der Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index SLEDAI, als auch der Score der British Isles Lupus Assessment Group BILAG teilen die Krankheitsschübe in major, moderate und minor ein. Beide dieser Klassifikationen können zum Einschätzen der Effektivität einer Medikation und der aktuellen Krankheitsaktivität genutzt werden. Ein solches Einschätzen der Aktivitätseindämmung, die durch bestimmte Medikamente auf den gesamten Organismus erzielt werden kann, ist besonders wichtig für die Zulassung neuer Medikamente. Gute und einheitliche Studiendaten sind hierbei unverzichtbar [79].

Als weitere Schwierigkeit, bei der Therapie von pädiatrischen SLE-PatientInnen, lässt sich eine häufig geringe Compliance feststellen. Es kommt, in einigen Fällen, gerade in der Puber-

tät und beim Übertritt von der Versorgung auf der Pädiatrie zur erwachsenen Normalstation, zu Problemen in der Einnahme der Medikamente und Einhaltung von Kontrollen [80].

Neben der oben aufgezeigten medikamentösen Therapie, werden in diesem Kapitel auch alle relevanten nichtmedikamentösen und präventiven Maßnahmen aufgezeigt. Dazu gehören unter anderem körperliche Aktivität, psychische Gesundheit, Impfungen, Einnahme von Vitaminen, Kontrazeption und vieles mehr [80].

6.1 Antimalariamittel

Chloroquin sowie Hydroxychloroquin stellen ursprünglich ein Mittel zur Malariabehandlung dar. Es wurden jedoch positive Effekte auf den Verlauf eine SLE-Erkrankung festgestellt [78]. Hierzu zählt die Wirkung von Hydroxychloroquin auf TLR 7 und TLR 9, sowie auf dendritische Zellen. Basierend auf den Empfehlungen der Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe SHARE sollte jeder SLE im Kindesalter, bei Fehlen von absoluten Kontraindikationen, eine Langzeit-/ Basistherapie mit Hydroxychloroquin erhalten [80]. Eine Therapie mit Hydroxychloroquin ist der mit Chloroquin vorzuziehen, da ein besseres Nebenwirkungsprofil festgestellt wurde. Die Dosierung von Hydroxychloroquin sollte jedoch nicht über 5mg/kgKG ausfallen. Über dieser Dosierung konnte ein vermehrtes Vorkommen von Retinopathien vermerkt werden. Weitere Risikofaktoren, die zum Auftreten von ophthalmologischen Nebenwirkungen führen können sind eine gleichzeitige Einnahme von Tamoxifen, vorbestehende Niereninsuffizienz oder eine Makulopathie. Um eine Retinopathie durch Hydroxychloroquin frühzeitig zu erkennen, besteht die Empfehlung, bei Risikofaktoren eine jährliche, ansonsten nach fünf Jahren Einnahme, ophthalmologische Untersuchung durchzuführen [81]. Eine schematische Darstellung zur ophthalmologischen Kontrolle zeigt Abbildung 11.

Weiters konnte ein erhöhtes Risiko einer Myopathie festgestellt werden. Diese sollte durch eine regelmäßige Erhebung der Kreatinkinase CK sowie Laktatdehydrogenase LDH monitorisiert werden. Als Kontraindikationen einer Therapie mit Antimalariamittel ist ein Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase Mangel angeführt. Es kann durch die Therapie zu einem Abfall des Blutzuckerspiegels kommen. Deshalb kann es auch notwendig sein, Antidiabetika oder Insulindosen an die neue Therapie mit Hydroxychloroquin anzupassen [81]. Ein klarer Vorteil der Therapie mit Hydroxychloroquin ist jedoch, dass es keine immunsuppressive Wirkung besitzt und somit auch das Risiko von Infektionen nicht erhöht wird [82].

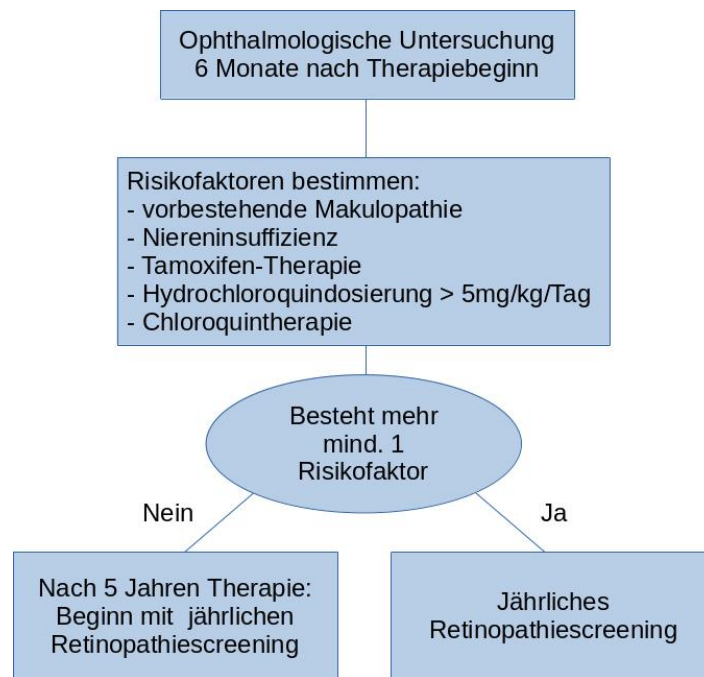


Abbildung 11: Schema zur ophthalmologischen Kontrolle unter Hydroxychloroquin [81].

6.2 Steroide

Glukokortikoide stellen in der Therapie eines akuten Schubes von SLE einen wichtigen Bestandteil dar. Ihre sowohl antiinflammatorische, als auch immunsuppressive Wirkung hilft die akuten Symptome stark einzudämmen. Sie hemmen die Synthese von proinflammatorischen Proteinen im Zellkern und können dadurch die Entzündung minimieren. Initial sollte im akuten Schub hochdosiert, intravenös Methylprednisolon verabreicht werden [80]. Eine Dosierung zwischen 250 bis 1000mg sollte intravenös über drei Tage gegeben werden [82]. Diese Therapie führt zur Apoptoseeinleitung von peripheren dendritischen Zellen, was wiederum zu einer starken Abnahme von vorbestehenden Entzündungsreaktionen führt [80]. Es wird jedoch klar unterstrichen, dass eine Langzeittherapie im Kindesalter in jedem Fall vermieden werden soll [83]. Bei einer täglichen Einnahme von Glukokortikoiden zeigen sich erhebliche Nebenwirkungen. Es kann zu permanenten steroidassoziierten Organschädigungen kommen. Hypertonie, Osteoporose, Übergewicht, Katarakt und Diabetes mellitus können ebenfalls unter Langzeittherapie auftreten [84]. Weiters konnte ein vermindertes Längenwachstum von Kindern unter Glukokortikoidbehandlung festgestellt werden. Daraus ergibt sich das Bestreben, eine Therapie mit Glukokortikoiden erst nach Erreichen der Zielgröße, beziehungsweise vollendetem Längenwachstum, einzusetzen [85]. Aufgrund des sehr breiten Nebenwirkungsprofils gibt es klare Empfehlungen, die Therapie mit Glukokortikoiden im Alter unter achtzehn Jahren, so kurz und niedrig wie möglich zu halten [80].

6.3 Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)

Der Einsatz von NSAR im Rahmen der SLE-Therapie beschränkt sich meist auf den akuten Schub [30]. Bei akuten Gelenkssymptomen können sie ebenfalls erfolgreich eingesetzt werden [59]. Im Falle des Vorliegens eines Anti-Phospholipid-Syndroms, kann Acetylsalicylsäure erfolgreich zur Blutgerinnungshemmung eingesetzt werden, um thrombotischen Ereignissen vorzubeugen. Es wird eine Dosierung von 100mg ASS gewählt. Es muss jedoch immer acht auf mögliche Nierenfunktionseinschränkungen gegeben werden, da es unter Therapie mit NSARs zu einer Verschlechterung dieser bis hin zum akuten Nierenversagen kommen kann. Ein Risiko dafür stellt eine vorbestehende Lupus-Nephritis dar. Ein vermehrtes Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen wurde nicht festgestellt. Es können ebenfalls häufiger allergische und kutane Begleiterscheinungen auftreten [86].

6.4 Immunsuppressiva

Wenn eine Therapie mit Hydroxychloroquin, in akuten Schüben, GK und NSAR nicht zur Symptomkontrolle ausreichen, oder wenn starke Nebenwirkungen bei der Standardtherapie aufgetreten sind, sollte bereits frühzeitig an die Verwendung von sogenannte Disease-modifying Antirheumatic Drugs DMARDs gedacht werden. Hierbei gibt es einige Vertreter, die in der Therapie von Kindern mit SLE verwendet werden:

6.4.1 Mycophenolat mofetil

Gehört zur Gruppe der Zytostatika. Durch diese Substanz wird die Proliferation sowohl der T- als auch der B-Zellen gehemmt und autoinflammatorische Prozesse somit verhindert. Weiters werden weniger Lymphozyten und Monozyten ins entzündete Gewebe rekrutiert und inflammatorische Prozesse dadurch minimiert [82]. Neben der Anwendung bei SLE-Erkrankungen wird Mycophenolat mofetil auch zur Prophylaxe von Transplantatabstoßungsreaktionen von Niere und Herz verwendet [87]. Bei Lupus-Nephritis mit persistierender Proteinurie, oder Wirkungslosigkeit durch dreimonatige Glukokortikoidgabe werden Mycophenolat mofetil in Kombination mit Glukokortikoiden als Therapie eingesetzt. Nach drei Monaten besteht die Möglichkeit, um Glukokortikode einzusparen, eine Dauertherapie mit Mycophenolat mofetil fortzusetzen [80]. An Nebenwirkungen konnten unter Mycophenolat mofetil Therapie Knochenmarksdepression und Infektionen aufgezeigt werden.

6.4.2 Azathioprin

Bereits seit den 1960er Jahren wird Azathioprin erfolgreich zur Therapie von SLE eingesetzt. Es zeigten sich sogar positivere Effekte gegenüber dem alleinigen Einzusetzen von Glukokortikoiden [82]. Es konnte festgestellt werden, dass Azathioprin die T-Zell-Funktion beeinträch-

tigt und dadurch einen Einfluss auf das Entstehen autoreaktiver Zellen hat. Bei der Therapie von SLE wird es vor allem als eine additive Therapie zur Behandlung der Lupus-Nephritis angewendet. Es wird jedoch nur sehr selten und als Reservepräparat eingesetzt, da die Wirkung zwar ähnlich der von Methothrexat ist, jedoch ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil vorliegt [87]. Bekannte schwere Nebenwirkungen dieser Substanz sind Infektionen und Knochenmarksdepression, wodurch es zu verstärkten Blutbildveränderungen kommen kann [80].

6.4.3 Methotrexat

Methothrexat ist ein Folsäureantagonist, woraus sich seine zytotoxischen und immunsuppressiven Eigenschaften ergeben [87]. In mehreren Studien konnte ein positiver und GK-sparender Effekt von Methotrexat gezeigt werden [88]. Es muss jedoch genau darauf geachtet werden, bei Patientinnen eine sichere Empfängnisverhütung vorzunehmen, da Methotrexat ein starkes teratogenes Potenzial besitzt [87]. Weitere mögliche unerwünschte Wirkungen können Leberschädigung, Blutbildveränderungen und gastrointestinalen Symptome sein [80].

6.4.4 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid zählt zu den alkalischen Zytostatika und hat bei geringer Dosierung gute immunsuppressive Effekte. Aufgrund seiner erheblichen Nebenwirkungen und der im Vergleich zu den oben genannten Präparaten schwächeren Wirkung, wird es heutzutage nurmehr selten eingesetzt. Bei Lupus-Nephritis wird Cyclophosphamid, jedoch in Kombination mit Mycophenolat mofetil, als Induktionstherapie noch eingesetzt. Hierbei muss aber in der Adoleszenz daran gedacht werden, dass unerwünschten Wirkungen wie Reduktion der ovariellen Reserve und abnorme Spermien auftreten können [80]. Deshalb ist es in einem solchen Fall eventuell sinnvoll, vorher an eine Kryokonservierung von Spermien, oder den Einsatz von Gonadotropin-Releasing-Hormone Analoga zu erwägen [83].

6.4.5 Calcineurininhibitoren

Zu dieser Gruppe gehören unter anderem Cyclosporin, Tacrolimus und Voclosporin. Alle diese drei Wirkstoffe werden aktuell erfolgreich für die Therapie von SLE eingesetzt. Wegen ihres hemmenden Effekts auf die T-Zell Proliferation zeigen diese Substanzen einen starken immunsuppressiven Effekt. Weiters wirken sie sich sehr vorteilhaft bei Bestehen von Proteinurie und Hypertonie aus, da sie durch periphere arterielle Vasodilatation zu einer Verminderung der Symptome führen [80].

6.5 Biologica

Leider gibt es nur eine geringe Studienanzahl, die sich mit der Verwendung von Biologica bei pädiatrischem SLE befassen. Es werden jedoch beide spezifischen Therapien, die im Erwachsenenalter Anwendung finden, auch im Kindesalter eingesetzt. Eine Therapieempfehlung, hinsichtlich Substanzen aus dieser Klasse, ist bei ansonsten therapierefraktären Organbeteiligungen vorgegeben. Die zwei für die Therapie von SLE eingesetzten Biologica sind Belimumab und Rituximab [80].

6.5.1 Belimumab

Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der zur verminderten Aktivierung der B-Zellen führt. Eine Zulassung ist in den USA bereits für Kinder über 5 Jahren erfolgt [80]. In einer doppelblinden, randomisierten Studie, bei der 10mg/kgKG mit vierwöchigem Abstand verabreicht wurden, konnten gute Erfolge erzielt werden [89]. Unter Gabe der oben genannten Dosierung, konnten in drei randomisierten, kontrollierten Studien folgende Effekte nachgewiesen werden. Eine signifikante Reduktion der Schübe, ein Absinken der anti-dsDNA und eine klare Zunahme von C3 und C4. Belimumab wurde deshalb als einziges Mittel, neben der seit Jahrzehnten bestehenden Standardtherapie, zur Therapie von nicht renalem Lupus zugelassen [82].

6.5.2 Rituximab

Wie bei Belimumab werden hier monoklonale Antikörper verabreicht. Diese richten sich jedoch gegen CD20 und führen in weiterer Folge zum Schwund von B-Zellen. Es wurden nur Studien mit sehr geringer Fallzahl zum Einsatz im Kindesalter durchgeführt [90]. Ein klarer positiver Effekt wurde jedoch im Erwachsenenalter bereits nachgewiesen. Weiters wird der Einsatz von Rituximab bei Lupusnephritis, in Kombination mit einem der oben genannten DMARDs von der SHARE Gruppe, auch bereits im Kindesalter empfohlen [80]. Eine Kombination aus Mycophenolat und Rituximab stellt sich in einer Studie als sehr vorteilhaft beim Vorliegen einer Lupus-Nephritis heraus. Durch diese Therapie konnte ebenfalls die Gabe von oralen Glukokortikoiden verringert werden [82].

6.6 Prävention und Allgemeinmaßnahmen

Es gibt einige nichtmedikamentöse Maßnahmen, die sowohl zur Schubreduktion des SLE führen, als auch das Risiko für bestimmte Begleiterkrankungen verringern. Da es zu unterschiedlichen Nebenerscheinungen und Risikoerhöhungen durch das Bestehen eines SLE kommen kann, ist eine gute Prävention in unterschiedlichen Bereichen notwendig. Die wichtigsten Beispiele sollen im Folgenden besprochen werden:

Sonnenschutz

Eine klare Reduktion der Schübe kann durch einen Schutz der Haut vor direkter Sonneneinstrahlung erzielt werden [5]. Deshalb ist es jedenfalls wichtig, den PatientInnen einen guten UV-Schutz in Form von Sonnencreme zu empfehlen [91].

Blutdruckkontrollen

Aufgrund unterschiedlicher Ursachen, wie zum Beispiel Lupus Nephritis und Adipositas, kommt es bei einem Drittel aller pädiatrischen SLE-PatientInnen zur arteriellen Hypertonie. Eine strikte Therapie des Bluthochdrucks und der Proteinurie ist notwendig, um einer weiteren Schädigung der Nieren entgegenzuwirken. Zum Einsatz kommen hier in den meisten Fällen ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker, da diese eine protektive Wirkung auf die Niere zeigen [80]

Vitamin D

Eine Substitution von Vitamin D sollte in jedem Fall erfolgen. Es konnte ein antiinflammatorischer, sowie antiproliferativer Effekt auf die Lymphozyten gezeigt werden, der im Falle eines SLE zur Eindämmung beitragen kann. PatientInnen mit erniedrigtem Vitamin D Spiegeln zeigten eine erhöhte Krankheitsaktivität, Müdigkeit und erhöhte Antiphospholipid-AK [82].

Impfungen

Da bei Kindern mit einer SLE-Erkrankung ein erhöhtes Risiko für Infektionen besteht, ist ein striktes Durchführen und Auffrischen von Impfungen sinnvoll. Eine klare Empfehlung geht in die Richtung, dass eine Immunisierung nach dem allgemein gültigen Impfplan erfolgen soll. Im Speziellen sollte jedoch vor oder nach durchgeführter immunsuppressiver Therapie immunisiert werden, da diese für Lebendimpfstoffen eine Kontraindikation darstellen würde [2]. Eine Immunisierung gegen Influenza, Tetanus, Hepatitis A/B, Meningokokken, Pneumokokken, HPV, Covid19, Varizellen, MMR, Diphtherie, Polio, Pertussis, sind alle für SLE-PatientInnen notwendig und sollen, wenn keine Kontraindikationen vorliegen, durchgeführt werden [80].

Körperliche Aktivität

Für regelmäßige physische Aktivität, wie zum Beispiel Aerobic, konnte ein positiver Effekt auf eine SLE-Erkrankung nachgewiesen werden. Weiters hilft es die PatientInnen in einem möglichst normalen Körpergewicht zu halten, um das kardiovaskuläre Risiko zu verringern [80].

Nikotinkarenz

Ein Nikotinabusus sollte strikt unterlassen werden, da ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko damit einhergeht. Im Falle einer SLE-Erkrankung ist dieses um das 2,66-fache höher, als in der Durchschnittsbevölkerung [82].

Ernährung

Eine ausgewogene Ernährung mit leicht reduzierter Salzaufnahme wird empfohlen. Auf eine ausreichende Kalziumaufnahme soll geachtet werden [80]. Die Aufnahme von Kalzium über die Ernährung soll einer Substitution von selbigem vorgezogen werden. Dies spielt eine wichtige Rolle, um der möglichen Entwicklung einer Osteoporose entgegenzusteuern [82].

Psychotherapie

In einer Studie wurde erhoben, dass bis zu einem Drittel der pädiatrischen SLE-PatientInnen an Depressionen oder Angststörungen leiden. Eine psychische Unterstützung und Aufarbeitung kann, sowohl für die Kinder als auch für ganze Familien, hilfreich sein. Individuelle psychische Probleme können die Lebensqualität der PatientInnen extrem stark einschränken und in weiterer Folge auch Therapieumsetzungen erschweren [80].

Kontrazeption

In der Adoleszenz muss mitunter das Thema Kontrazeption besprochen werden. Das Einsetzen von Hormonpräparaten ist bei milder bis mittlerer Krankheitsaktivität möglich. Es sollte jedoch ein Monitoring der Schübe und Organfunktionen erfolgen. Weiters muss, wie oben erwähnt, bei einer Therapie mit Cyclophosphamid, eine Erhaltung der Fruchtbarkeit durch Gonadotropin-Releasing-Hormone Analoga durchgeführt werden [92].

7 Komplikationen und Prognose

Es können unterschiedliche Probleme im Zuge eines SLE auftreten. Meist handelt es sich, vor allem in der primären Phase der Diagnosestellung, um Folgen der akuten Organmanifestationen [5]. Hierzu zählen unter anderem Nephritis, Autoimmunhepatitis und Cerebellitis sowie Gerinnungsstörungen [2]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können Infektionen mit opportunistischen Erregern zur Sepsis mit letalem Ausgang führen. Hierbei konnten vermehrt Infektionen mit *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii* und *Cryptococcus neoformans* festgestellt werden [47]. Sowohl durch die Erkrankung selbst, als auch durch immunsuppressive Therapie steigt das Risiko einer solchen Infektion stark an [5].

Bei Beginn eines SLE im Kindesalter kann es, vor allem im Erwachsenenalter, zu vermehrten Problemen kommen. Zusätzlich treten unter anderem gehäuft kardiovaskulären Ereignissen, sowie Neoplasien auf. Negative Effekte der verabreichten Therapien, speziell durch Glukokortikoide, können im späteren Lebensalter zu Organschädigungen führen [2].

Die Nierenschädigung ist die häufigste zu Einschränkungen oder zum Tod führende Organmanifestation. Wie bereits im Kapitel Klinik 5.5 beschrieben, kann es im Rahmen eines SLE bereits im Kindesalter zu einer schweren Niereninsuffizienz, bis hin zum kompletten Funktionsverlust, kommen. Hierzu muss jedoch gesagt werden, dass der Schweregrad der klinischen Symptome einer Lupus-Nephritis nicht mit deren Langzeitprognose korreliert. Ungünstige Faktoren, die im Zusammenhang mit einem renalen Funktionsverlust nachgewiesen werden können, sind hohe Kreatininwerte, Anämie und Hypertonie [6].

Eine weitere Todesursache, die im Rahmen einer SLE-Erkrankung gehäuft auftritt ist die Lungenblutungen. Dazu kann es vor allem durch vorbestehende Gerinnungsstörungen, zum Beispiel im Rahmen eines sekundären Antiphospholipidsyndroms, kommen. Bei etwa der Hälfte aller SLE-Fälle sind Antikörper gegen Kardioplipin und beta2-Mikroglobulin nachweisbar [6]. Gesteigerte Werte dieser Antikörper gehen sowohl mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Gerinnung als auch erhöhten thromboembolischen Ereignissen einher. Dieser primär paradox erscheinende Effekt erklärt sich durch folgende zwei Mechanismen. Zum einen wirken sogenannte Lupusantikoagulantien hemmend auf die Bildung des Prothrombin-komplexes und andere Gerinnungsvorgänge, zum anderen erhöhen die Antikörper auch die Adhärenz von Thrombozyten an dem Gefäßendothel, was zu Verklumpung führt. Klinisch

kann es zur Blutungsneigung kommen, die durch Vorliegen einer Thrombozytopenie noch verstärkt wird. Meistens stehen jedoch thromboembolische Ereignisse im Vordergrund [5].

Alles in allem muss gesagt werden, dass sich die Prognose in den letzten Jahren, im Speziellen durch das Einsetzen neuer Therapien, stark verbessert hat. Es zeigt sich aktuell eine 5-Jahres-Überlebensrate von über 90 Prozent und eine 10-Jahres-Überlebensrate von über 80 Prozent [6].

8 Diskussion

Der systemische Lupus erythematoses zählt zu den Autoimmunerkrankungen und wird häufig mit Frauen im gebärfähigen Alter assoziiert [1]. Es werden jedoch 20 bis 30 Prozent aller SLE-Fälle bereits im Kindesalter, vor dem 18. Lebensjahr, nachgewiesen [2]. Viele Studien konnten einen starken Zusammenhang zwischen dem Anstieg des weiblichen Geschlechtshormons Östrogen und dem Entstehen einer SLE-Erkrankung herstellen. Dies würde jedoch die pädiatrischen Fälle und das beinahe ausgeglichene Geschlechterverhältnis in jungen Jahren nicht erklären [7]. Deshalb wurden in den letzten Jahren einige Studien zur genauen Ätiopathogenese des SLE im Kindesalter durchgeführt. Es zeigt sich ein Konsens über das Zusammenspiel verschiedener Faktoren. Genetische Prädispositionen könnten vorhanden sein, die in weiterer Folge durch eine gestörte Immunregulation, unter Einfluss von exogenen Triggern, zur Autoimmunität führen [6]. Solche Prädispositionen können unter anderem der genetische Mangel an C3 oder C4 sein, der zum Anhäufen von Immunkomplexen führt [16]. Ein anderes Beispiel für eine fehlgeleitete Immunreaktion ist das vermehrte Vorkommen von TLR7, durch welches es zur verstärkten Immunantwort und B-Zell-Ausschüttung kommt [19]. Eine Vielzahl weiterer Mechanismen konnte bereits festgestellt werden, die vor allem im Hinblick auf spezifische Therapieoptionen neue Wege aufzeigen. Um die bestehenden Hypothesen zur Ätiopathogenese noch stärker zu festigen, müssen in Zukunft noch Studien, mit größeren Probandenzahlen, durchgeführt werden. Aktuell stehen häufig nur Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen zur Verfügung.

In der Diagnostik eines pädiatrischen SLE lassen sich einige Schwierigkeiten erkennen. Häufig äußert sich die Erkrankung im Kindesalter sehr unspezifisch, was die Diagnose bereits primär erschwert. Alle bislang vorherrschenden Diagnosekriterien die hervorgebracht wurden, wurden nicht spezifisch für pädiatrischen SLE angepasst. Einige Studien stehen zur Genauigkeit der Scores zur Anwendung im Kindesalter zur Verfügung. Es wurde deshalb empfohlen die EULAR/ACR Klassifikationskriterien von 2019, für die Diagnose eines pädiatrischen SLE, anzuwenden. Die spezifische Herausgabe eines solchen Diagnoseschemas ist hilfreich, um die Diagnose eines pädiatrischen SLE frühzeitig zu stellen und eine Zeitverzögerung des Therapiebeginns zu vermeiden. Weiters sollte, bei Diagnose eines SLE im Kindesalter, häufiger eine genetische Analyse durchgeführt werden, erstens um möglicher familiäre Häufungen festzustellen und um weitere Daten zur genetischen Ätiologie zu sammeln [80].

Nicht nur in der Entstehung eines SLE zeigen sich andere Spezifika als im Erwachsenenalter. Auch in den klinischen Symptomen werden klare Unterschiede in Vorkommen und Häufigkeit festgestellt. Die Klinik eines SLE im Kindesalter ist eine variable. Oftmals werden die Symptome wie Lymphknotenschwellung, Fieber und Abgeschlagenheit als möglicher Infekt erkannt. Als ein sehr typisches Merkmal eines pädiatrischen SLE kann das Auftreten eines Schmetterlingserythem genannt werden. Bis zu 85 Prozent aller Kinder weisen eine solche Veränderung der Gesichtshaut auf [58]. Eine genauere Kenntnis der Klinik im Kindesalter ermöglicht eine frühere Diagnosestellung eines SLE. Somit können schwere Erkrankungsschübe eher verhindert werden. Dies ist besonders relevant bei pädiatrischem Lupus, weil sich hier gehäuft Nierenbeteiligungen und schwere Infektionen sowie ZNS-Symptome feststellen lassen. Bei schnellem Erkennen kann eine Lupus-Nephritis medikamentös werden, bevor sich eine Niereninsuffizienz einstellen kann [6].

Aktuell wird eine Vielzahl der medikamentösen Therapien, die im Erwachsenenalter zugelassen sind, im Kindesalter off-label eingesetzt. Dies rührt vor allem daher, dass nur wenig zufriedenstellendes Studienmaterial, in Bezug auf die Verwendung von Medikamenten bei Kindern mit SLE, vorhanden ist. Neben der Basistherapie mit Hydrochloroquin, die von der SHARE Gruppe auch für alle pädiatrische SLE-PatientInnen empfohlen wird, wurden neuere Therapien zugelassen. Eine davon ist die Verwendung von Belimumab, einem spezifischen Antikörper, der die Überaktivierung der B-Zellen hemmt [80]. Dringend unterstrichen werden muss, dass von einer Langzeitglukokortikoidinnahme speziell im Kindesalter abgesehen werden sollte [83]. Zur Therapie eines SLE stehen einige Wirkstoffe aus der Gruppe der Immunsuppressiva zur Verfügung. Hierbei ist jedoch allen gemein, dass sie die Infektionsrate an opportunistischen Erregern stark erhöhen und das bereits geschwächte Immunsystem zusätzlich anfälliger machen.

Das wachsende Verständnis der Ätiopathogenese des SLE, macht eine spezifische Therapie an einzelnen Angriffspunkten möglich. Im Moment werden einige monoklonale Antikörper in Studien getestet, die sehr vielversprechend sind. Unter anderem zählt dazu Anifrolumab, das in die Übertragungswege der Typ 1 Interferone eingreift. Ein weiterer monoklonaler Antikörper, der möglicherweise zukünftig zur Therapie des SLE eingesetzt wird, ist Ustekinumab. Hier werden Interleukin 12 und 23 gehemmt, die normalerweise für die Stimulation von B und T-Zellen zuständig sind. In einer Studie mit erwachsenen SLE-PatientInnen wurden bereits gute Erfolge mit der Senkung von anti-dsDNA und Zunahme von C3 erzielt. Aktuell werden einige Studien durchgeführt, die in Zukunft zur effektiveren und vor allem nebenwirkungsärmeren Therapie von SLE beitragen sollen [82]. Bis diese Therapien jedoch im Kindesalter zugelassen werden, wird wohl noch einige Zeit vergehen.

Sowohl durch die genaue Kenntnis der Ätiopathogenese, als auch das Festlegen einheitlicher Kriterien zur Diagnose, kann der SLE im Kindesalter schneller erkannt und therapiert werden. Das wachsende Angebot an diagnostischen Möglichkeiten, kann zur besseren Differenzierung anderer kindlichen Kollagenosen beitragen. Weiters sind spezifische Therapien im Kindesalter besonders wichtig, um möglichst lange schädliche Nebenwirkungen im Erwachsenenalter zu vermeiden. Es muss gesagt werden, dass aufgrund der heterogenen und häufig atypischen Klinik, das Erkennen des pädiatrischen SLE keine einfache Aufgabe bleibt [6].

Literatur

- [1] Herold, G. *Innere Medizin 2020*. Berlin, Boston: De Gruyter, 2020.
- [2] Harry, O., Yasin, S. & Brunner, H. „Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update“. In: *The Journal of Pediatrics* (2018).
- [3] Mindy, S. L. „Insights Gained From the Study of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus“. In: *Frontiers in Immunology* (2018).
- [4] Wiesner, T. et al. *Das Derma-Kurs-Buch: Fallbezogenes Lernbuch zur Dermatologie, Allergologie und Venerologie*. De Gruyter, 2012.
- [5] Renz-Polster, H., Krautzig, S., Braun, J. et al. *Basislehrbuch Innere Medizin*. Elsevier Health Sciences Germany, 2012.
- [6] Gudowius, S. & Niehues, T. „Systemischer Lupus erythematosus im Kindesalter: Klinisches Bild und Diagnostik“. In: *Monatsschrift Kinderheilkunde* 154 (2006).
- [7] Pluchinotta, F. R. et al. „Distinctive clinical features of pediatric systemic lupus erythematosus in three different age classes“. In: *Lupus* (2007).
- [8] Pineles, D. et al. „Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus“. In: *Lupus* (2011).
- [9] Hiraki, L. T. et al. „Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population“. In: *Arthritis Rheumatism* (2012).
- [10] Lim, L. S. H. et al. „From Childhood to Adulthood: The Trajectory of Damage in Patients With Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus“. In: *Arthritis Care Research (Hoboken)* (2017).
- [11] Huemer, C. et al. „Incidence of pediatric rheumatic diseases in a regional population in Austria“. In: *The Journal of Rheumatology* (2001).
- [12] Weckerle, C. E. & Niewold, T. B. „The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies“. In: *Clinical Reviews Allergy Immunology* (2011).
- [13] Ghodke-Puranik, Y. & Niewold, T. B. „Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review“. In: *Journal of Autoimmunity* (2015).

- [14] Barbhaiya, M. & Costenbader, K. H. „Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus“. In: *Current Opinion in Rheumatology* (2016).
- [15] Horn, F. *Biochemie des Menschen*. 8., korr. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2020.
- [16] Murphy, K. & Weaver, C. *Janeway Immunologie*. Springer-Verlag, 2018.
- [17] Suerbaum, S. et al., Hrsg. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2020.
- [18] Fillatreau, S., Manfroi, B. & Dörner, T. „Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus“. In: *Nature Review Rheumatology* (2021).
- [19] Jenks, S. A. et al. „Distinct Effector B Cells Induced by Unregulated Toll-like Receptor 7 Contribute to Pathogenic Responses in Systemic Lupus Erythematosus“. In: *Immunity* (2018).
- [20] Niewold, T. B. et al. „IRF5 haplotypes demonstrate diverse serological associations which predict serum interferon alpha activity and explain the majority of the genetic association with systemic lupus erythematosus“. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* (2012).
- [21] Aringer, M. „Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus“. In: *Journal of Autoimmunity* (2020).
- [22] Schiller, M., Lorenz, H. M. & Blank, N. „New aspects of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus“. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* (2007).
- [23] Muñoz, L. E. et al. „The role of incomplete clearance of apoptotic cells in the etiology and pathogenesis of SLE“. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* (2010).
- [24] Liphaus, B. et al. „PReS-FINAL-2352: Apoptosis profuke in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus“. In: *Pediatric Rheumatology* (2013).
- [25] Kourti, M., Sokratous, M. & Katsiari, C. G. „Regulation of microRNA in systemic lupus erythematosus: the role of miR-21 and miR-210“. In: *Mediterranean Journal of Rheumatology* (2020).
- [26] Mishra, R. et al. „MicroRNA-30e-5p has an Integrated Role in the Regulation of the Innate Immune Response during Virus Infection and Systemic Lupus Erythematosus“. In: *iScience* 23.7 (2020).
- [27] Stagakis, E. et al. „Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression“. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* (2011).
- [28] Mowafy, H. L. et al. „Plasma circPTPN22 and its potential target microRNA-200a-3p as novel diagnostic biomarkers in systemic lupus erythematosus patients“. In: *The Egyptian Rheumatologist* (2022).

- [29] Gao, X. et al. „T Cells: New Insights Into the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus“. In: *Front Immunology* (2020).
- [30] Gortner, L., Meyer, S. & Sitzmann. *Duale Reihe Pädiatrie*. Thieme Stuttgart, 2018.
- [31] Arazi, A. et al. „The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis“. In: *Nature Immunology* (2019).
- [32] Weening, J. J. et al. „The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited“. In: *Journal of the American Society of Nephrology* (2004).
- [33] Berden, J. H. „Lupus nephritis“. In: *Kidney International* (1997).
- [34] Bentham, J. et al. „Genetic association analyses implicate aberrant regulation of innate and adaptive immunity genes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus“. In: *Nature Genetics* (2015).
- [35] Salzer, E. et al. „B-cell deficiency and severe autoimmunity caused by deficiency of protein kinase C δ “. In: *Blood* (2013).
- [36] Postal, M. et al. „Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus“. In: *Current Opinions in Immunology* (2020).
- [37] Javier, E., Lu, X. & Kottyan, L. C. „Noncoding Variants as Genetic Contributors to Autoimmune Disease Pathogenesis“. In: *The Journal of investigative Dermatology* (2020).
- [38] Hughes, G. C. & Clark, E. A. „Regulation of dendritic cells by female sex steroids: relevance to immunity and autoimmunity“. In: *Autoimmunity* (2007).
- [39] Tabor, D. E. & Gould, K. A. „Estrogen receptor alpha promotes lupus in (NZB×NZW)F1 mice in a B cell intrinsic manner“. In: *Clinical Immunology* (2017).
- [40] Shelly, S., Boaz, M. & Orbach, H. „Prolactin and autoimmunity“. In: *Autoimmunity Review* (2012).
- [41] Andreoli, L. et al. „EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome“. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* (2017).
- [42] Quaresma, M. V. et al. „Anti-TNF- α and hydralazine drug-induced lupus“. In: *Anais Brasileiros de Dermatologia* (2015).
- [43] Araújo-Fernández, S., Ahijón-Lana, M. & Isenberg, D. A. „Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced“. In: *Lupus* (2014).
- [44] Klingler, M. *Hydralazin*. 2018. URL: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Hydralazin_21670 (besucht am 18. 11. 2021).

- [45] He, Y. & Sawalha, A. H. „Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms“. In: *Current Opinion Rheumatology* (2018).
- [46] Anders, H. J. „Pseudoviral immunity - a novel concept for lupus“. In: *Trends in molecular medicine* (2009).
- [47] Grammatikos, A. P. & Tsokos, G. C. „Immunodeficiency and autoimmunity: lessons from systemic lupus erythematosus“. In: *Trends in molecular medicine* (2012).
- [48] Houen, G. & Trier, N. H. „Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases“. In: *Frontiers in Immunology* (2020).
- [49] Skopelja-Gardner, S. et al. „Acute skin exposure to ultraviolet light triggers neutrophil-mediated kidney inflammation“. In: *Proceedings of the National Academy of Science if the USA* (2021).
- [50] Hassanilou, T. et al. „Role of vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus incidence and aggravation“. In: *Autoimmunity Highlights* (2017).
- [51] Lee, Y. H. et al. „Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis“. In: *Molecular Biology Report* (2011).
- [52] Costenbader, K. H. et al. „Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis“. In: *Arthritis and Rheumatism* (2004).
- [53] Speyer, C. B. & Costenbader, K. H. „Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus“. In: *Expert Reviews of Clinical Immunology* (2018).
- [54] Greten, H. & Andrassy, K. *Innere Medizin, 13., vollst. überarb. u. erw. Aufl.* Georg Thieme, Stuttgart, 2010.
- [55] Pollard, K. M. „Silica, Silicosis, and Autoimmunity“. In: *Frontiers in Immunology* (2016).
- [56] Parks, C. G. & De Roos, A. J. „Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus“. In: *Lupus* (2014).
- [57] Kuhn, A. et al. „The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus“. In: *Deutsches Ärzteblatt International* (2015).
- [58] Levy, D. M. & Kamphuis, S. „Systemic lupus erythematosus in children and adolescents“. In: *Pediatric Clinics North America* (2012).
- [59] Hettenkofer, H.-J., Schneider, M. & Braun, J. *Rheumatologie: Diagnostik-Klinik-Therapie.* Georg Thieme Verlag, 2014.
- [60] Aringer, M. et al. „2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus“. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* (2019).

- [61] Osaku, F. M. et al. „SLICC classification criteria for juvenile systemic lupus erythematosus: a cross sectional study“. In: *Acta Reumatologica Portuguesa* (2018).
- [62] Petri, M. et al. „Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus“. In: *Arthritis and Rheumatism* (2012).
- [63] Choi, M. Y. & Fritzler, M. J. „Autoantibodies in SLE: prediction and the p value matrix“. In: *Lupus* (2019).
- [64] Aringer, M. & Johnson, S. R. „Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century“. In: *Rheumatology (Oxford)* (2020).
- [65] Lu, R. et al. „Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies“. In: *Journal of Autoimmunity* (2016).
- [66] Wang, X. & Xia, Y. „Anti-double Stranded DNA Antibodies: Origin, Pathogenicity, and Targeted Therapies“. In: *Frontiers in Immunology* (2019).
- [67] Meyer, O. „Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. What’s new?“ In: *Annales de médecine interne (Paris)* (2002).
- [68] Altmeyer, P., Paech, V. & Bacharach-Buhles, M. *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*. Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- [69] Lilleby, V. „Bone status in juvenile systemic lupus erythematosus“. In: *Lupus* 16.8 (2007).
- [70] Bitencourt, N. et al. „Inflammatory myositis in systemic lupus erythematosus“. In: *Lupus* (2020).
- [71] Mohan, C. & Putterman, C. „Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis“. In: *Nature Reviews Nephrology* (2015).
- [72] Hiraki, L. T. et al. „End-stage renal disease due to lupus nephritis among children in the US, 1995-2006“. In: *Arthritis Rheumatism* (2011).
- [73] Pinheiro, S. V. B. et al. „Pediatric lupus nephritis“. In: *Journal Brasileiro de Nefrologia* (2019).
- [74] Chang, J. C. et al. „Child-onset systemic lupus erythematosus is associated with a higher incidence of myopericardial manifestations compared to adult-onset disease“. In: *Lupus* (2018).
- [75] Bader-Meunier, B. et al. „Childhood-onset systemic lupus erythematosus“. In: *Archives de Pédiatrie* (2003).

- [76] Bertsias, G. K. 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“. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* (2010).
- [77] Richer, O. et al. „Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus“. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* (2007).
- [78] Thorbinson, C. et al. „Pharmacological Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus“. In: *Paediatric Drugs* (2016).
- [79] Brunner, H. I. et al. „American College of Rheumatology Provisional Criteria for Global Flares in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus“. In: *Arthritis Care Research (Hoboken)* (2018).
- [80] Trindade, V. C. et al. „An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus“. In: *Paediatric Drugs* (2021).
- [81] Fiehn, C. et al. „Safety management in treatment with antimalarials in rheumatology. Interdisciplinary recommendations on the basis of a systematic literature review“. In: *Z Rheumatology* (2021).
- [82] Fava, A. & Petri, M. „Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management“. In: *Journal of Autoimmunity* (2019).
- [83] Silva, C. A. et al. „Management considerations for childhood-onset systemic lupus erythematosus patients and implications on therapy“. In: *Expert Review of Clinical Immunology* (2016).
- [84] Thamer, M. et al. „Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage“. In: *J Rheumatology* (2009).
- [85] Heshin-Bekenstein, M. et al. „Final adult height of patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus: a cross sectional analysis“. In: *Pediatric Rheumatology Online Journal* (2018).
- [86] Østensen, M. & Villiger, P. M. „Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in systemic lupus erythematosus“. In: *Lupus* (2001).
- [87] Beubler, E. *Kompendium der Pharmakologie*. Springer, Wien, New York, 2011.
- [88] Sakthiswary, R. & Suresh, E. „Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy“. In: *Lupus* (2014).
- [89] Brunner, H. I. et al. „Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial“. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* (2020).

- [90] Ruiz-Irastorza, G. & Bertsias, G. „Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs“. In: *Rheumatology (Oxford)* (2020).
- [91] Janthongsri, T., Wisuthsarewong, W. & Nitiyaron, R. „Photoprotective habits in children with systemic lupus erythematosus“. In: *Lupus* (2020).
- [92] Andreoli, L. et al. „EULAR recommendations for women’s health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome“. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* (2017).