

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Korrelation von NR2-Antikörpern, Fatigue und Krankheitsaktivität bei Vorliegen eines
systemischen Lupus erythematoses
in der Mainzer SLE-Kohorte

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Sophie Marie Grella
aus München

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG.....	3
2 LITERATURDISKUSION	5
2.1 Der systemische Lupus erythematodes (SLE)	5
2.1.1 Symptomatik und Diagnostik	5
2.1.2 Epidemiologie des SLE.....	8
2.1.3 Manifestationsorte des SLE	8
2.1.4 Ätiologie und Pathogenese.....	11
2.2 Neuropsychiatrische Beteiligung des SLE.....	13
2.2.1 Symptomatik und Diagnostik	13
2.2.2 Epidemiologie	15
2.2.3 Pathogenese und Anti-NR2-Antikörper.....	16
2.3 Die Fatigue	19
2.3.1 Symptomatik und Diagnostik	19
2.3.2 Epidemiologie	20
2.3.3 Ätiologie und Pathogenese.....	20
2.4 Subanalyse: Hippocampale Atrophie und Anti-NR2-Ak.....	22
2.5 Therapie	24
2.5.1 Therapie des SLE	24
2.5.2 Therapie des NPSLE	25
3 MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 Material.....	27
3.1.1 Verwendete Laborgeräte	27
3.1.2 Verwendete Verbrauchsartikel.....	27
3.1.3 ELISA Kit	28
3.2 ELISA: Gold Dot NR2 Antibody Test	28

3.2.1	Prinzip.....	28
3.2.2	Durchführung.....	29
3.3	Subanalyse:.....	29
3.3.1	Zelllinien	29
3.3.2	Proliferation und ATP-Quantifizierung	30
3.4	Patientenkollektiv und Serumproben.....	30
3.5	Flussdiagramm zur Studienübersicht	35
3.6	Krankheitsaktivität	36
3.6.1	Klinische Serologie	36
3.6.2	SLEDAI.....	36
3.6.3	FSMC	38
3.7	Datenbank.....	41
3.7.1	Struktur des Registers	41
3.7.2	Datenerfassung	42
3.7.3	Auswertung.....	45
3.8	Statistische Verfahren	45
4	ERGEBNISSE.....	46
4.1	Hauptfragestellung 1: Haben SLE-Patienten eine höhere Anti-NR2-Ak-Konzentration als die gesunde Kontrollgruppe?	46
4.2	Hauptfragestellung 2: Besteht eine Korrelation zwischen der Anti-NR2-Ak-Konzentration und der Fatigue der SLE-Patienten?	46
4.3	Hauptfragestellung 3: Besteht eine Korrelation zwischen der Anti-NR2-Ak-Konzentration und der Krankheitsaktivität der SLE-Patienten?	48
4.4	Nebenfragestellung 1	50
4.4.1	Nebenfragestellung 1.1: Hat eine Behandlung mit Belimumab Einfluss auf die Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum bei SLE-Patienten?	50
4.4.2	Nebenfragestellung 1.2: Hat eine Behandlung mit Belimumab Einfluss auf die Fatigue der SLE-Patienten?.....	51
4.4.3	Nebenfragestellung 1.3: Hat die Behandlung mit Belimumab Einfluss auf die Krankheitsaktivität der SLE-Patienten?	51
4.5	Nebenfragestellung 2	53
4.5.1	Nebenfragestellung 2.1: Besteht eine Korrelation zwischen dem hippocampalen Volumen und der Anti-NR2-Ak-Konzentration?.....	53
4.5.2	Nebenfragestellung 2.2: Weisen SLE-Patienten eine verminderte Aktivität neuronaler Zellen auf?	54

5 DISKUSSION	56
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	65
7 LITERATURVERZEICHNIS	67
8 ANHANG	80
8.1 Danksagung	80
8.2 Lebenslauf.....	81

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
Ak	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BHS	Bluthirnschranke
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzgl.	bezüglich
Ca ²⁺	Calcium
°C	Grad Celsius
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomogramm
dsDNA	double-stranded Desoxyribonucleinacid
DNA, DNS	Desoxyribonukleinsäure
Dr.	Doktor
Engl	Englisch
ENMG	Elektroneuromyographie
EKG	Elektrokardiogramm
evtl.	eventuell
FSMC	Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions
g	Gramm
IL	Interleukin
l	Liter
Mg ²⁺	Magnesium
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
µl	Mikroliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm

nm	Nanometer
NPSLE	Neuropsychiatrischer Systemischer Lupus erythematodes
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
Syn.	Synonym
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem
z.T.	zum Teil

1 EINLEITUNG

Der systemische Lupus erythematodes ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die zur Gruppe der Kollagenosen gezählt wird. Grundlegend hierfür ist die Beteiligung verschiedener Organsysteme und die daraus resultierende Bandbreite an klinischen Manifestationen. Eines der möglichen Symptome kann die Fatigue darstellen, die durch eine abnorme Müdigkeit charakterisiert wird, welche sich nicht proportional zur vorausgegangenen Aktivität verhält. Die genaue Pathogenese sowohl des Lupus als auch der Fatigue ist noch nicht ausreichend verstanden. Insbesondere bei Letzterer bestehen hierdurch Schwierigkeiten in der Diagnostik und einer adäquaten Therapie. Durch das Fehlen von laborchemischen oder radiologischen Korrelaten ist man auf die subjektive Erhebung eines Fragebogens zur Einschätzung der Fatigue angewiesen. Die Bedeutung eines genaueren Verständnisses bezüglich dieser Symptomatik wird bei der Betrachtung der Prävalenz und der damit verbundenen Einschränkungen für Betroffene deutlich. Etwa 67-90% der SLE-Patienten leiden unter einer Fatigue (1), die je nach Ausprägung einen stark negativen Einfluss auf die Lebensqualität nehmen kann (2, 3).

Antikörper scheinen in der Pathogenese des Lupus eine bedeutende Rolle zu spielen, so auch bei der neuropsychiatrischen Beteiligung (NPSLE). Im Rahmen von Studien konnte die Assoziation zwischen dem NPSLE und Antikörpern (Ak) gegen glutamaterge N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoren aufgezeigt werden (4). Die genaue Bedeutung der sogenannten Anti-NR2-Ak, die mit Anti-dsDNA-Ak kreuzreagieren (5, 6), wird derzeit hinsichtlich ihrer Pathogenität und möglichen Funktion als laborchemischen Vorhersagewert in der Literatur diskutiert (7).

Eine Differenzierung zwischen einer neuropsychiatrischen Beteiligung und einer Fatigue-Symptomatik erweist sich aufgrund von Überschneidungen oder unzureichender Diagnostik als schwierig. Somit stellt sich die Frage, ob die abnorme Müdigkeit eine Unterform des NPSLE darstellt und Anti-NR2-Ak an der Entstehung beteiligt sind. Besteht eine Verbindung zwischen der Konzentration der Ak mit der Fatigue und ergibt sich daraus evtl. die Möglichkeit eines neuen diagnostischen Werkzeuges? Wirkt sich die Anwesenheit des Ak auf die Krankheitsaktivität des Lupus aus?

In dieser Arbeit wollen wir mögliche Korrelationen zwischen der Anti-NR2-Ak-Konzentration und einer Fatigue oder Krankheitsaktivität betrachten. Zudem wollen wir

Teilaspekte bezüglich neu evaluierter Therapieansätze beleuchten und den Einfluss von Anti-NR2-Ak auf neuronale Strukturen, insbesondere im Hippocampus, diskutieren.

2 LITERATURDISKUSION

2.1 Der systemische Lupus erythematoses (SLE)

2.1.1 Symptomatik und Diagnostik

Die Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematoses wird charakterisiert durch die große Vielfalt klinischer Manifestationen und das Auftreten unterschiedlicher Autoantikörper. Die chronisch-entzündliche Erkrankung, die das Gefäßbindegewebe schädigt, wird zu der Gruppe der Kollagenosen gezählt.

Die am weitest verbreiteten Kriterien zur Diagnosestellung eines manifesten SLE wurden 1971 erstmals vom American College of Rheumatology (ACR) veröffentlicht sowie 1982 und 1997 überarbeitet. Die Veränderungen zeigen auf, dass man dem systemischen Organbefall im Vergleich zur kutanen Manifestation zunehmend Bedeutung beigemessen hat und aufgrund des technischen Fortschritts mehr serologische Marker in die Kriterien aufgenommen hat (8, 9). 1999 wurde durch das ACR eine Aktualisierung der Klassifikationskriterien bezüglich des Neuropsychiatrischen SLE vorgenommen, um der großen Bandbreite der neurologischen Symptome gerecht zu werden (10). Durch die internationale Gemeinschaft der „Systemic Lupus International Collaborating Clinics“ (SLICC) kam 2012 eine neue Klassifikationsmöglichkeit hinzu, die auf den ACR Kriterien aufbaut und diese durch verschiedene Punkte wie zum Beispiel nicht-vernarbende Alopezie, Synovitis und ein erniedrigtes Komplement im Serum ergänzte (11).

Mindestens vier der elf ACR bzw. der 17 SLICC Kriterien müssen für die Diagnose eines klinisch manifesten SLE bestätigt werden.

Tabelle 1

Diagnostische Kriterien des SLE

	11 ACR Kriterien	17 SLICC Kriterien
Dermatologisch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmetterlingserythem ▪ Diskoides Erythem ▪ Photosensibilität ▪ Orale und nasopharyngeale Schleimhautulzera 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE) ▪ Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE) ▪ Orale und nasopharyngeale Schleimhautulzera

		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht vernarbende Alopezie
Systemisch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nicht-erosive Arthritis mit Befall von ≥ 2 Gelenken ▪ Pleuritis, Perikarditis ▪ Renale Beteiligung: Lupusnephritis mit Erythrozytenzylindern oder Proteinurie >500 mg/Tag ▪ ZNS-Beteiligung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synovitis (≥ 2 Gelenke) oder Druckschmerz (≥ 2 Gelenke) und Morgensteifigkeit (≥ 30 min) ▪ Pleuritis oder perikardiale Schmerzen (>1 Tag) ▪ Renale Beteiligung: Proteinurie >500 mg/Tag ▪ Neurologische Beteiligung: Epilepsie, Psychose, Myelitis
Laborchemisch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hämatologische Befunde: hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombopenie ▪ Immunologische Befunde: Anti-dsDNA-Antikörper, Anti-Sm-Antikörper, Antiphospholipid-Antikörper, antinukleäre Antikörper (ANA) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hämatologische Befunde: Hämolytische Anämie, Leukopenie oder Lymphopenie, Thrombopenie ▪ Immunologische Befunde: Anti-dsDNA-Antikörper, Anti-Sm-Antikörper, Antiphospholipid-Antikörper, antinukleäre Antikörper (ANA), erniedrigtes Komplement (C3, C4 oder CH50), positiver direkter Coombs-Test

Mit Hilfe der Bestimmung verschiedener Parameter im Serum und Urin sowie der klinischen Einschätzung durch Fragebögen versucht man die Krankheitsaktivität einzuschätzen und zu monitoren. Hierzu zählen C3/C4, Kreatinin, C-reaktives Protein im Serum und die oben genannten Antikörper, wovon Anti-dsDNA Ak und antinukleäre Antikörper die wichtigsten sind, Blutsenkungsgeschwindigkeit [engl.: Erythrocyte sedimentation rate (ESR)] und Urinuntersuchungen (12, 13). Zum Erhalt einer generellen Einschätzung dient der SLE Disease Activity Index (SLEDAI) (14).

Neben dem schweren Befall der Organe beim systemischen Lupus erythematoses bestehen milde kutane Verlaufsformen:

Akut kutaner Lupus erythematoses (ACLE): der ACLE kann sowohl lokal begrenzt als auch generalisiert auf der Haut auftreten, ist zeitlich limitiert und photosensitiv. Das Erscheinungsbild eines „Schmetterlingserythems“ ist charakteristisch für diese Erkrankung. Hierbei breitet sich das konfluierende Erythem symmetrisch vom Nasenrücken über die Wangen aus, wobei es typischerweise die nasolabiale Region ausspart (15). Wird die Region über den Hals hin vergrößert oder betrifft die dorsalen und interphalangealen Bereiche der Hände, so spricht man von der generalisierten Form. Bei parallelem Auftreten von systemischen Symptomen wie Fieber oder Gliederschmerzen sollte eine SLE Diagnostik in Betracht gezogen werden. Üblicherweise vernarben ACLE Läsionen nicht, sie können jedoch durch Hyper- und Hypopigmentierung länger als die aktive Inflammation bestehen.

Subakuter kutaner Lupus erythematoses (SCLE): Der SCLE kann orientierend zwischen dem chronisch diskoiden Lupus Erythematoses (CDLE) und dem SLE eingeordnet werden. Es handelt sich hierbei oft um eine milde Verlaufsform der systemischen Erkrankung, wobei sich die Hautveränderungen nicht an den für den CDLE charakteristischen Lokalisationen befinden. Das Hautbild präsentiert sich mit erythematosen, papulosquamösen, ovalen oder ringförmigen, nicht vernarbenden Läsionen, die hauptsächlich am oberen Rücken, Schultern, Nacken und Brust erscheinen (16). Neben häufigen muskuloskelettalen Symptomen kann man in bis zu 70% der Fälle positive anti-Ro Antikörper (Sjögren Syndrom Antigen A [SS-A]) finden (17).

Chronisch kutaner Lupus erythematoses (CCLE): Zu der Gruppe der CCLE werden der Lupus erythematoses profundus, der Chilblain Lupus erythematoses und der chronisch diskoide Lupus erythematoses gezählt. Letzterer ist als klinischer Subtyp am häufigsten vertreten. Kennzeichnend hierfür sind scheibenförmige, scharf begrenzte, leicht erhabene rote Plaques, die durch Schuppenbildung und zentrale Atrophie imponieren. Sonnenlichtexponierte Areale wie das Gesicht oder Capillitium sind Prädilektionsstellen, die oft narbig ausheilen (18). Neben den Effloreszenzen können auch Arthralgien bei CCLE-Patienten auftreten, die ein erhöhtes Risiko für den Übergang in den SLE mit sich bringen (19).

2.1.2 Epidemiologie des SLE

Den größten Risikofaktor für eine Erkrankung am SLE stellt das Geschlecht dar. Die meisten Studien zeigen, dass die Patienten zu 80-90% weiblich sind (20). Die Altersverteilung reicht von Zwei- zu über Achtzigjährigen, wobei die häufigsten Neuerkrankungen bei Frauen im Alter von 15-44 Jahren beobachtet werden, mit der höchsten Prävalenz bei 44 -65 Jährigen (21). Die Tatsache, dass Frauen somit im gebärfähigen Alter sind, unterstützt die Theorie, dass Hormone den Ausbruch der Krankheit begünstigen können.

Afroamerikaner, Hispanier und Asiaten sind im Vergleich zu Kaukasiern häufiger betroffen und zeigen einen schwereren Verlauf (22). Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass sowohl genetische Einflüsse als auch Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle spielen (23).

Die Inzidenzrate weltweit reicht von eins bis zehn pro 100000, wobei Frankreich und USA die höchsten und Island und Japan die niedrigsten Raten aufweisen (21).

Die Prävalenz reicht von 20 bis 70 pro 100000 weltweit, mit einem europäischen Maximum in Italien und Spanien sowie Minimum in Nordirland, Finnland und Vereinigtes Königreich Großbritannien (21). In den USA wurde 2004 durch eine nationale Studie eine Prävalenz von 53.6 pro 100000 ermittelt (24). Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg von 50% in den Fünfziger Jahren (25) auf über 90% im Jahr 2007 (26). Eine über 90%ige 10-Jahresüberlebens-Chance konnte durch Studien in den USA (27) und Deutschland (28) belegt werden.

2.1.3 Manifestationsorte des SLE

Die kollagene Bindegewebserkrankung ist durch die Bildung von Autoantikörpern gegen Zellkernbestandteile gekennzeichnet, welche zu einem chronisch entzündlichen Prozess führen. Die anfänglich oft unspezifischen Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Myalgien und Gewichtsverlust treten schubförmig auf und erschweren eine frühe Diagnosestellung. Durch das im Körper ubiquitär vorkommende Gewebe ergibt sich eine sehr große Bandbreite an Manifestationsorten.

Haut und Schleimhäute

Bei 75% der Patienten zeigen sich Haut- und Schleimhautveränderungen im Laufe der Erkrankung. Charakteristisch, aber nicht obligat vorkommend ist das Schmetterlingserythem, das sich über den Nasenrücken beidseits symmetrisch bis zu den Wangen zieht. Vor allem die Exposition gegenüber UV-Lichts begünstigt das

Entstehen der Hauteffloreszenzen wie z.B. diskoide Erytheme oder makulöse Exantheme, die meist nicht-vernarbend ausheilen. Schleimhäute sind häufig im Rahmen von Ulzerationen betroffen, die oft schmerzlos sind und sich am harten Gaumen befinden (29).

Haarausfall

Im Rahmen des SLE tritt in der Hälfte der Fälle eine Alopezie auf (30), die diffus oder im akuten Stadium oft herdförmig erscheint und reversibel ist.

Speichel- und Tränendrüsen

Das Sicca-Syndrom (Sjögren-Syndrom) kann als eigenständiges Krankheitsbild oder im Rahmen verschiedener Autoimmunerkrankungen gesehen werden. Durch Lymphozyten vermittelte Destruktion von exokrinen Drüsen kommt es hierbei zu Trockenheit im Mund und den Augen.

Gelenke

Gelenkbeschwerden stellen eine häufige Erstmanifestation da und treten bei bis zu 90% der Patienten im Krankheitsverlauf auf. Typischerweise sind die oft symmetrischen Polyarthritiden in kleineren Gelenken zu finden, wobei alle Lokalisationen betroffen sein können (31). Im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis ist eine Morgensteifigkeit und Gelenkschwellung weniger ausgeprägt beschrieben. Die ursprünglich im Zusammenhang mit dem rheumatischen Fieber beschriebene Jaccoud-Arthropathie ist eine mögliche Ausprägungsform der Lupus-Arthritis, die durch Gelenksluxationen und Bandlockerungen Fehlstellungen aufzeigt.

Vaskulitische Symptome

Eine kutane Vaskulitis tritt bei SLE-Patienten häufig als punktförmige Läsion, palpable Purpura, Urtikaria oder Ulzeration auf, wohingegen sich viszerale Vaskulitiden in Fingernekrosen und einem Befall der Mesenterialgefäße zeigen können (32). Bei dem oft beobachteten Raynaud-Syndrom kommt es aufgrund von Stress oder kalten Temperaturen zu einem Abblassen der Finger, welche durch eine reaktive Durchblutung nach einigen Minuten wieder rosig werden.

Blut und lymphatisches System

Blutbildveränderungen wie eine hämolytische Anämie, Leukopenie, Lymphopenie oder Thrombozytopenie sind aufgrund ihrer Häufigkeit und dem Gefährdungsrisiko für den Patienten in die ACR Diagnosekriterien aufgenommen worden. Eine gleichzeitig auftretende Thrombophilie und das Vorhandensein von Antikörpern gegen Phospholipide im Rahmen eines Antiphospholipidsyndroms erhöht signifikant das Risiko

für Thrombosen und Aborte (33). Indolente und unspezifische Schwellungen der Lymphknoten sowie eine Splenomegalie können bei einigen Patienten getastet werden.

Knochen

Avaskuläre Knochennekrosen, die vornehmlich im Femurkopf lokalisiert sind, können einen asymptomatischen Verlauf oder physische Einschränkungen zeigen.

Herz

Neben den koronaren Strukturen Endokard, Myokard und Koronararterien ist das Perikard am häufigstem von Entzündungen betroffen (34). Veränderungen durch akute und chronische Inflammation können am besten durch ein EKG detektiert werden. Die verruköse Libman-Sacks-Endokarditis ist häufig mit der Mitralklappe assoziiert und verläuft in der Regel mild (35).

Lunge

Unspezifische, atemabhängige Schmerzen und Dyspnoe können radiologisch oft durch Pleuritiden und Pleuraergüssen erklärt werden. Neben thromboembolischen Ereignissen und fibrotischen Umbauvorgängen kann auch eine pulmonale Hypertension auftreten.

Gastrointestinales System

Der möglichen Befall von jeglichen Körperstrukturen zeigt sich auch in der großen Variabilität der abdominalen Beschwerden, die von diffusen Schmerzen zu Übelkeit, Erbrechen und Dysphagien reichen. Erhöhte Leberenzymwerte, eine Hepatomegalie, oder ein Ikterus können zur Diagnose einer Leberzirrhose sowie akuter oder chronischer Hepatitis im Rahmen eines SLE beitragen (36).

Niere

Etwa die Hälfte aller SLE-Patienten leidet im Laufe ihrer Erkrankung an einer Lupusnephritis, die als prognosebestimmend gilt. Typischerweise handelt es sich hierbei um eine Immunkomplex-Glomerulonephritis, die in die Stadien I bis IV unterteilt werden kann (37). Leitsymptome sind Hämaturie, Proteinurie, Erythrozytenzylinder, das nephrotische Syndrom und Hypertonie. Bei dem Verdacht einer Nephritis ist eine Nierenbiopsie indiziert.

Nervensystem

Bei etwa der Hälfte aller Lupus-Patienten kommt es zu einer neurologischen und neuropsychiatrischen Beteiligung, deren Schweregrad sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Hierbei kann sowohl das periphere als auch das zentrale

Nervensystem betroffen sein. Die Thematik wird in dieser Arbeit besonders hervorgehoben und in den folgenden Kapiteln diskutiert.

2.1.4 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ätiologie der Erkrankung ist bis heute noch nicht ausreichend verstanden. Klar ist jedoch, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt, das zu einer Dysregulation des Immunsystems führt. Die größte Gewichtung hierbei haben Immunologie, Genetik, Geschlecht, Hormone und Umwelteinflüsse, die als Faktoren sowohl die Prädisposition als auch den Zeitpunkt des Ausbruchs beeinflussen.

Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen auch, steht bei der Ursachensuche die überschießende Antwort des Immunsystems im Mittelpunkt.

Als Schlüsselprozesse der Pathogenese des SLE werden apoptotische Vorgänge und die unzureichende Entsorgung apoptotischen Zellmaterials gesehen. Apoptose ist ein programmierter Zelltod, der speziellen biochemischen Wegen folgt, ausgelöst wird durch intrinsische (z.B. DNS Schäden) und extrinsische (z.B. TNF-Alpha, Fas Ligand) Pfade und verschiedene Caspasen aktiviert. Dadurch kommt es zu einer Schrumpfung und Fragmentierung des Kerns der aufzulösenden Zelle und dem Zerfall in bläschenförmige Partikel, die durch Makrophagen phagozytiert werden (38). Kommt es hierbei zu einer unvollständigen Clearance oder einer Fehlregulation der apoptotischen Kaskade, führt das freiliegende Chromatin zu einer Aktivierung der Antigen-präsentierenden Zellen. Apoptose-induzierte Modifikationen von Autoantigenen werden dem Immunsystem präsentiert und fälschlich als körperfremd erkannt (39). Dendritische Zellen nehmen die Antigene auf und veranlassen die Aktivierung von T- und B-Zellen, wodurch die Antikörperproduktion gesteigert wird (40).

Zusätzlich verschärft wird die immunologische Antwort durch eine mögliche Überaktivität der B-Zellen, die eine übermäßige Antikörperproduktion zum Resultat hat. Dies verhält sich nicht proportional zur T-Zell-Proliferation, womit ein Ungleichgewicht geschaffen wird (41). Autoantikörper vom IgG Typ, wie antinukleäre Antikörper (ANA) oder Anti-dsDNA-Antikörper, und Antigene gehen eine Verbindung im Sinne eines Immunkomplexes ein und lagern sich im Gewebe ab. Daraus resultiert eine Komplementaktivierung, die durch eine Entzündungsreaktion zur Zerstörung verschiedenen Gewebes führt (42).

Neben immunologischen Prozessen scheint die Genetik ebenfalls eine tragende Rolle einzunehmen. Deapen et al. bewiesen 1992, dass die Konkordanz bei eineiigen Zwillingen mit 24% deutlich über der von zweieiigen Zwillingen mit 2% liegt (43). Familienstudien konnten zeigen, dass Kinder, deren Mütter an SLE erkrankt sind, einen höheren ANA-Serum-Spiegel aufweisen und somit eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, ebenfalls daran zu erkranken (44). Mehrere Gene scheinen an der Entstehung des SLE beteiligt zu sein, wovon mindestens vier in Kombination auftreten müssen (45). Speziell ein Polymorphismus des Major Histocompatibility Complex (MHC) II-Gens liegt hier im Fokus (46). Die MHC-Rezeptoren sind Glycoproteine, die das Immunsystem zum Unterscheiden von fremd zu eigen nutzt. Neben diesen spielen auch andere Gene, wie die des Tumornekrosefaktors α , T-Zell-Rezeptors oder Interleukin 6 eine wichtige Rolle.

Epidemiologischen Daten zur Folge wird deutlich, dass überwiegend Frauen am SLE erkranken und somit der Einfluss des Geschlechts und der damit verbundenen Hormone in die Ätiologie mit einfließt. Eine Studie mit Klinefelter-Patienten mit einem XXY-Karyotyp zeigte eine erhöhte Empfindlichkeit für den SLE auf (47). Endogene Sexualhormone wie ein hoher Östrogenspiegel und ein niedriger Testosteronspiegel bei Frauen sind womöglich verantwortlich für eine veränderte Immunantwort (48). Eine hohe Konzentration von Östrogen im Blut verursacht zum einen eine B-Zell-Proliferation, die eine erhöhte Antikörperproduktion nach sich zieht (49), zum anderen eine Drosselung der T-Zellen und verminderte Interleukin 2-Produktion (50). Frauen, die sich in der Menopause befinden, haben ein geringeres Risiko zu erkranken (51) als solche, die sich im gebärfähigen Alter oder in einer Phase hormoneller Veränderungen, wie z.B. Schwangerschaft, befinden (52). Exogen zugeführte Östrogene im Sinne einer Kontrazeption oder Hormonersatztherapie führen ebenfalls zu einem leicht erhöhten Risiko (53, 54).

Neben der Prädisposition durch Immunologie, Genetik, Geschlecht und Hormone sind häufig Umweltfaktoren für die Initiierung verantwortlich. Sonnenexposition triggert sowohl kutanen als auch systemischen Lupus (55). Neben DNA Schäden kommt es vor allem durch UVB-Strahlen zur Apoptose von Keratinozyten und Ausbildung von kleinen Bläschen auf der Zelloberfläche, die fälschlich als Autoantigen gedeutet werden können (56). Ein weiterer möglicher Faktor für den Ausbruch der Krankheit sind virale und mikrobakterielle Partikel. Diskutiert wird hierbei vor allem eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) (57), welches mit dem Protein Epstein-Barr virus

nuclear antigen-1 (EBNA-1) ein molekulares Mimikry zu körpereigenen Zellstrukturen darstellt (58). Ein weiterer exogener Faktor ist die Reaktion des Körpers auf bestimmte Medikamente wie z. B. Antiarrhythmika (Procainamid) oder Antihypertensiva (Hydralazin, Methyldopa) (59). Bei dem sogenannten Medikamenteninduzierten Lupus Erythematoses (Syn.: Lupus-like Syndrom) steht eine fehlerhafte Metabolisierung durch N-Acetylierung und Cytochrom P450-katalysierte Oxidation im Vordergrund.

2.2 Neuropsychiatrische Beteiligung des SLE

2.2.1 Symptomatik und Diagnostik

Wenn im Rahmen einer SLE Erkrankung neurologische oder psychiatrische Symptome auftreten, spricht man von einem Neuropsychiatrischen Lupus erythematoses (NPSLE). Diese können sowohl das periphere, als auch das zentrale Nervensystem betreffen. Das American College of Rheumatology hat 1999 eine Liste an Kriterien erstellt, die zur Diagnosestellung dienen sollen, und versucht so, die Komplexität der Erkrankung für den klinischen Alltag erfassbar und vergleichbar zu machen (10). 19 neuropsychiatrische Symptome werden hierbei beschrieben, wobei sieben dem peripheren und zwölf dem zentralen Nervensystem zugeteilt werden können. Sie können einzeln auftreten oder im Laufe der Krankheitsgeschichte akkumulieren, fokal oder diffus lokalisiert sein. Etwa die Hälfte aller Lupus-Patienten leidet im Laufe ihrer Erkrankung zusätzlich unter neuropsychiatrischen Symptomen, wovon die kognitive Dysfunktion am häufigsten beschrieben wird (60).

Tabelle 2:

ACR Kriterien des Neuropsychiatrischen Lupus Erythematoses (1999)

Zentrales Nervensystem	Peripheres Nervensystem
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aseptische Meningitis ▪ Zerebrovaskuläre Krankheiten ▪ Demyelinisierende Syndrome ▪ Kopfschmerz ▪ Bewegungsstörungen (Chorea) ▪ Myelopathie ▪ Krampfanfälle ▪ Akute Verwirrungszustände 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie ▪ Autonome Störungen ▪ Mononeuropathien ▪ Myasthenia gravis ▪ Kraniale Neuropathien ▪ Polyneuropathien

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Angststörungen▪ Kognitive Störungen▪ Affektive Störungen▪ Psychosen | |
|--|--|

Das standardisierte Diagnosesystem weist Grenzen auf. Die beschriebenen Symptome sind schwer objektivierbar und abhängig vom Patienten und Beobachter. Besonders bei milden Manifestationen und Verlaufsformen sowie der Definition von Kopfschmerz und kognitiver Dysfunktion ist eine Diagnosestellung schwierig (61), da hierfür der Goldstandard fehlt und die Verbreitungsrate in der Gesellschaft hoch ist. Die Studienlage der Prävalenz variiert von 14 bis 75% (62). Um eine genauere Validierung zu erreichen, nahmen Ainala et al. in einer Studie die üblichen ACR-Kriterien auf, mit Ausnahme von folgenden Kriterien: Angststörung, Kopfschmerz, milde Depression, milde kognitive Dysfunktion und mit Hilfe von ENMG ausgeschlossene Polyneuropathie (61). Die Ergebnisse waren mit einer Nachweisrate bei SLE-Patienten von 46% und eine Spezifität von 0.93 repräsentativ. Dennoch zeigt auch diese Einteilung Lücken auf. Da bisher keine pathognomonische neuropsychiatrische Manifestation für einen NPSLE detektiert wurde und alle Kriterien auch in Zusammenhang mit anderen chronischen oder zentralnervösen Erkrankungen [insbesondere korrelierend mit Antiphospholipid-Antikörpern (63)] assoziiert werden können, erscheinen die allgemein verbreiteten NPSLE-ACR-Kriterien am sinnvollsten. Wichtig hierbei ist, dass diese auf der Diagnosestellung eines vorbekannten SLE aufbauen und sie nicht gültig sind für einzelne oder anfänglich beobachtete neuropsychiatrische Symptome.

Abzugrenzen hiervon sind sekundäre Faktoren, die im Laufe der Erkrankung entstanden sind und einer anderen ursprünglichen Ursache zuzuordnen sind, wie z.B. eine Psychose unter Steroidtherapie.

Die Diagnose des NPSLE basiert hauptsächlich auf der klinischen Untersuchung bzw. Beurteilung des Patienten und Ausschluss diverser anderer Erkrankungen. Hierzu zählen u.a. Trauma, Infektion, Epilepsie, Drogeneinfluss, Migräne, psychiatrische Störungen, Enzephalitis und Multiple Sklerose (13, 64). Da es keinen exklusiven Beweis für einen Neurolupus gibt, ist die Befundung nicht objektivierbar. Neben der standardisierten Blutanalyse, die z.B. Intoxikationen mit Metaboliten aufweisen kann,

sollte eine Liquorpunktion durchgeführt werden. 30 bis 90% der Neurolupus-Patienten zeigen eine Erhöhung der Leukozytenanzahl und des Proteinanteiles (64) sowie erniedrigte Glukosewerte. Zur Diagnostik gehören auch bildgebende Verfahren. Die CT ist geeignet um differentialdiagnostisch Infarkte und Blutungen auszuschließen, für Ödeme und Myelitis bevorzugt man eine MRT-Untersuchung. Bei akuten Läsionen des NSPLE ist Letztere das Verfahren der Wahl, auch wenn es hierfür nicht spezifisch ist. In der T₂-Gewichtung sowie in der mit Gadolinium angereicherten T₁-Gewichtung findet man als pathologisches Korrelat fokale Läsionen in subkortischer und periventrikulärer weißer Substanz, insbesondere in frontoparietaler Region (13). Falls der Befund der Bildgebung nicht das klinische Bild widerspiegelt, kann auf Untersuchungen wie Magnetic Transfer Imaging (MRI) (65), Single Photon Emission Computed Tomographie (SPECT) (66) oder Positronen-Emission-Tomographie (PET) (67) zurückgegriffen werden, die u.a. einen veränderten zerebralen Blutfluss anzeigen.

2.2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz des Neuropsychiatrischen SLE zeigt eine große Streuung von 37-91% auf (60, 68-71). Die Diskrepanz spiegelt das Fehlen einheitlicher Definitionen individueller Manifestationen und standardisierter Evaluierungsmethoden wider. Unterschiedliche Stichprobengrößen und schwer vergleichbare Messmethoden verschiedener radiologischer Messverfahren verzerren eine objektive Betrachtung der Prävalenz.

In einer Studie, die 155 SLE-Patienten (90% Frauen) eingeschlossen hat, konnte bei 102 ein primärer und bei 15 ein sekundärer NPSLE festgestellt werden. Vier Probanden entwickelten im Laufe der Studie zusätzlich zu ihrer primären eine sekundäre Manifestation. Das mediane Alter der Lupus-Patienten mit primären NPSLE betrug 27,5 Jahre (IQR 19,64 – 39,3 Jahre), wobei die neuropsychiatrischen Symptome im Median nach 2,8 Jahren auftraten. Bei 39% der Patienten konnte ein früher Beginn der Krankheit innerhalb des ersten Jahres detektiert werden, wovon etwa die Hälfte neuropsychiatrische Erstmanifestationen zeigten. Das mediane Alter der Patienten mit einer sekundären NPSLE-Diagnose betrug 23,3 Jahre, mit einer kürzeren Dauer von 1,3 Jahren bis zum Auftreten erster neuropsychiatrischer Symptome (72).

Am häufigsten wird die kognitive Dysfunktion von Patienten mit 55-81% angegeben (60, 71). Neben dieser zählen Hanly et al. in einer Übersicht von fünf SLE-Studien

Symptome wie Kopfschmerzen (24-27%), affektive Störungen (14-57%), Angststörungen (7-24%), Krampfanfälle (6-51%), zerebrovaskuläre Erkrankungen (5-18%), Polyneuropathien (3-28%), und Psychosen (0-8%) zu den am meisten vertretenen (60). Beim Ausschluss milder neuropsychiatrischer Symptome (Kopfschmerz, mildes kognitives Defizit, milde Depression, Angststörung, ENMG-negative Polyneuropathie) sinkt die Berechnung der Prävalenz bei Ainiola et al. von 91 auf 46% (71).

Die Prävalenz bei Kindern variiert ebenfalls von 35-95% und wird überwiegend in frühen SLE-Stadien beobachtet (73, 74). Neuropsychiatrische Erscheinungen sind nicht zwingend mit anderen Organmanifestationen assoziiert und zählen zu den häufigsten schweren Komplikationen des pädiatrischen Lupus (74).

2.2.3 Pathogenese und Anti-NR2-Antikörper

Die Pathogenese des NPSLE ist noch nicht ausreichend verstanden. Man geht davon aus, dass es drei große Säulen der Ursacheneinstellung gibt, die sich gegenseitig beeinflussen. Hierzu zählen vaskuläre Veränderungen, inflammatorische Mediatoren und Autoantikörper.

Schäden des zerebralen Gefäßsystems durch nicht-inflammatorische Mikroangiopathien und Thrombosen, die zu Mikroinfarkten und Hämorrhagien führen können, gehören zu den wichtigsten Gründen (75).

Eine weitere Säule stellen inflammatorische Mediatoren dar. Studien beschreiben die intrathekale Produktion von proinflammatorischen Cytokinen wie Interleukin 6, Interleukin 8 (76) und Interferon- α , die in Verbindung mit Krampfanfällen gebracht werden (77). Die Bildung der Cytokine scheint von Neuronen und Gliazellen auszugehen (78), die durch die intrathekale Anwesenheit von Autoantikörpern stimuliert werden. Dies führt zu neuronalem Zelluntergang, wodurch potentielle Antigenpartikel im Liquor entstehen können (79).

Autoantikörpern werden bei der Frage nach der Ätiologie eine besondere Betrachtung zuteil. Autoimmune Antiphospholipid-Antikörper (aPL Ak) richten sich gegen Proteine wie Prothrombin und β_2 -Glycoprotein und wirken so prokoagulatorisch (80). Zentrale Ischämien, Krampfanfälle und kognitive Störungen können die Folge von dadurch ausgelösten Thrombosen und nicht-inflammatorischen Ereignissen sein (63, 81). Anti-Ribosomal-P-Antikörper (Anti-P Ak) werden z.T. als Auslöser für Lupus-Psychosen betrachtet, wobei dies kontrovers diskutiert wird (82-84). Grund für die Uneinigkeit

können die unterschiedliche Auswahl der Diagnosekriterien und die zeitliche Differenz zwischen dem neuropsychiatrischen Ereignis und serologischer Messung sein. Matus et al. konnten im Mausmodell zeigen, dass die zerebrale Injektion von Anti-P-Antikörpern eine neuronale Apoptose zur Folge hat (85).

Die spezielle Rolle des Anti-NR2-Antikörpers wird im folgenden Absatz beleuchtet. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren zu diffusen und fokalen Läsionen im ZNS führen, die sich neuropsychiatrisch äußern. So führen vaskuläre Schäden durch aPL-Antikörper und Immunkomplexablagerungen zu Mikroangiopathien und Thromboembolien; Cytokine und Autoantikörper bedingen inflammatorische Prozesse, die eine gesteigerte Permeabilität der Bluthirnschranke (BHS) zum Resultat haben, wodurch sich der Prozess selbst unterhält und aggraviert.

Der N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor (NMDA-Rezeptor)

Glutamat ist ein exzitatorischer Neurotransmitter, der ubiquitär im ZNS vorhanden ist. Die ionotropen Glutamatrezeptoren des NMDA-Subtyps sind heteromultimere Komplexe, die aus zwei NR1- und zwei der vier NR2- (A-D) oder zwei NR3-Untereinheiten bestehen (86). Die höchste Dichte an Rezeptoren befindet sich in der Amygdala, im vorderen Hypothalamus, Kleinhirn und insbesondere im Hippocampus (87). Bindet an den durch Magnesium (Mg^{2+}) geblockten Ionenkanal Glutamat mit seinem Co-Agonist Glycin, kommt es zu einer Depolarisation der Membran und einem schnellen Calcium (Ca^{2+})-Einstrom in die Zelle (88). Die physiologische Aktivierung des Rezeptors vermittelt ein Überlebenssignal der Zelle, bewirkt neuronale Plastizität (89) und beeinflusst im Hippocampus Lern- und Gedächtnisvorgänge (90). Eine Unteraktivität wird mit Schizophrenie in Verbindung gebracht (91). Dies lässt den Schluss zu, dass der Rezeptor eine wesentliche Rolle in der Stimmungsbildung und -kontrolle einnimmt.

Antikörper gegen einen solchen NMDA-Rezeptor bewirken eine dauerhafte Depolarisation, wodurch es durch massiven Ca^{2+} -Einstrom zu einer Glutamat-Exzitotoxizität kommt (92). Daraus resultieren Dysfunktion und Degeneration neuronaler Strukturen (92). Im Mausmodell konnte ein muriner monoklonaler Anti-DNA-Antikörper (R4A) erstellt werden, der mit murinen und humanen NR2a- und NR2b-Untereinheiten kreuzreagiert. Bei direkter Injektion des R4A in das Gehirn der Mäuse kommt es zu neuronalem Zelltod durch Apoptose (93). Dieser Vorgang scheint

dosisabhängig zu sein. So führen geringe Dosen zu einer verbesserten Zellantwort, wohingegen hohe Konzentrationen vermehrten Zelluntergang verursachen (94). Eine systemische Gabe des Antikörpers ins periphere Blut zeigte diesen Effekt erst unter Aufhebung der Bluthirnschranke mit Hilfe von inflammatorischen Lipopolysacchariden (LPS) (95).

Somit kommt die Frage nach dem Bildungsort der Anti-NR2-Ak auf. Werden die Ak intrathekal gebildet oder gelangen sie durch eine erhöhte Permeabilität der Bluthirnschranke nach peripherer Bildung ins ZNS? Verschiedenen Studien sprechen am ehesten für Letzteres: Sharp et al. bewiesen, dass humane zerebrale Endothelzellen Proteine für NMDA-Rezeptoren exprimieren. Kommt es hierbei zu exzitotoxischen Konzentrationen von Glutamat, kann die BHS gestört und somit durchlässiger werden (96). Ebenso scheint die Gabe von Steroiden zu einer verbesserten Stabilität der gestörten BHS zu führen, gemessen an einer geringeren Konzentration von Anti-NR2-Ak im Liquor im humanen Modell (5). Weitere Mechanismen, die die BHS stören, sind die ohnehin mit dem SLE assoziierten Einflüsse der Cytokine, Immunkomplexablagerungen und thrombotischen Mikroangiopathien (97), sowie SLE-unabhängige Faktoren wie Hypertension (98) und Rauchen (99).

Bei der Frage nach der Entstehung der Anti-NR2-Ak ist sich die Literatur uneinig. Von der anfänglichen Theorie, dass NR2-Ak aufgrund des Pentapeptids DWEYS ein molekulares Mimikry des Anti-dsDNA-Ak ist (6), wird z.T. Abstand genommen. Neuere Studien gehen davon aus, dass er ein als eigenständig anzusehender Ak ist (5, 7) und dennoch im engen Zusammenhang mit dem Anti-dsDNA-Ak steht.

In humanen Studien konnte gezeigt werden, dass etwa ein Drittel der SLE-Patienten Anti-NR2-Ak im Serum aufwiesen (7, 100, 101). Yoshio et al. konnten zusätzlich eine positive Korrelation zwischen der Höhe des Anti-NR2-Ak-Titers im Serum zu dem im Liquor messen (5). Vergleicht man Studien, die sich mit eben diesen Ak und NPSLE beschäftigen, so wird deutlich, dass intrathekale Messungen am sinnvollsten sind, da hierbei signifikant hohe Titer im Liquor bei NPSLE-Patienten aufgezeichnet wurden (5, 102). Die Höhe des hier gemessenen Titers korreliert mit der Schwere der neuropsychiatrischen Erkrankung (102). Eine wechselseitige Beziehung zwischen der Schwere einer kognitiven Dysfunktion und der Entzündungsaktivität eines SLE wurde bisher nicht bestätigt (103-105).

Ferner wurde in einer longitudinalen Studie von Fragoso-Loyo et al. deutlich, dass der Anti-NR2-Ak-Titer auch in einer akuten Phase sinken kann (106). Somit könnten Patienten den Ak tragen, jedoch keine klinischen Manifestationen präsentieren.

Ergänzend arbeiteten Yoshio et al. heraus, dass es keine Korrelation zwischen den im Liquor gemessenen Anti-NR2- und Anti-dsDNA-Ak gibt (5).

Abschließend fällt auf, dass die Studienlage bezüglich der Mausversuche ein mögliches Modell des Ak-vermittelten neuronalen Zelluntergangs liefern, wohingegen die humanen Studien die Rolle des Anti-NR2-Ak bezüglich Ätiologie und Diagnostik nicht eindeutig zuordnen können.

2.3 Die Fatigue

2.3.1 Symptomatik und Diagnostik

Die Fatigue ist gekennzeichnet durch eine belastende Müdigkeit und Erschöpfung, die nicht durch ausreichend Erholung oder Schlaf auszugleichen ist, und unabhängig von körperlicher oder geistiger Anstrengung auftritt. Das Symptom wird häufig in der Onkologie, Palliativmedizin und in der Verbindung mit chronischen Erkrankungen beschrieben. Eine einheitliche Definition des Krankheitsbildes gibt es nicht.

Das Phänomen der erschöpften Kraftreserven und eines erhöhten Ruhebedürfnisses betrifft viele SLE-Patienten und beeinflusst somit maßgeblich die Lebensqualität. In der Studie von Jump et al. wird die Fatigue sogar als schlimmeres Symptom als Schmerz, Depression oder Angst beschrieben (107). Der negative Einfluss auf die Lebensqualität wirkt sich auf verschiedenste Bereiche des Lebens wie z.B. die Teilhabe am Alltag, Berufstätigkeit oder die Compliance aus (108).

Die Diagnostik ist erweist sich durch die Schwierigkeit des Erfassens des subjektiven Leidens und dem Fehlen eines eigenen serologischen Markers oder bildgebenden Verfahrens als sehr schwer. Auch im Zusammenhang mit dem SLE gibt es keine einheitliche Diagnostik für die Fatigue. Das ACR nimmt die abnorme Müdigkeit nicht mit in ihre Diagnosekriterien für den SLE oder NPSLE auf (9, 10). Auch im Fragebogen zum weit etablierten SLEDAI gibt es hierfür keine eigene Auswahlmöglichkeit. Man versucht durch Fragebögen wie z.B. „Fatigue Severity Score“ (FSS) oder „Chalder Fatigue Scale“ (CFS) und visuelle Skalen die Schwere der Fatigue einzuschätzen (109-112). Es existiert eine Vielzahl solcher subjektiver Einschätzungsmöglichkeiten, jedoch keine Leitlinie, welche anzuwenden ist. Gemäß einer Vergleichsstudie, die in 34 Fällen 15 verschiedene Fatigue-Einschätzungstests verwendet hat, wird geraten,

den FSS einheitlich zu verwenden (113). Eindimensionale Messungen werden dem multidimensionalen Phänomen, in das sowohl mentale als auch physische Aspekte miteinspielen, nicht gerecht. Die Schwere der Fatigue eines körperlich fitten Patienten, der unter mentalen Einschränkungen leidet, ist nicht mit einem zu vergleichen, der bei geistiger Gesundheit körperliche Erschöpfungszustände empfindet. Der Versuch, diese beiden Gesichtspunkte zu vereinen, wurde im „Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions“ (FSMC) realisiert (114). Ursprünglich wurde das Verfahren für Multiple Sklerose-Patienten entwickelt, welche oftmals unter einer Fatigue leiden (115). Wie auch der FSS (110), eignet sich der Test jedoch ebenfalls sehr gut für SLE-Patienten. Er differenziert zwischen mentaler und kognitiver Fatigue und besticht durch sowohl hohe Spezifität und Sensitivität, als auch hohe interne Konsistenz und Retest-Reliabilität (114). Er könnte demnach eine verlässliche Bewertung liefern und eine neue Perspektive für den klinischen Alltag liefern.

2.3.2 Epidemiologie

Fatigue ist ein häufig beobachtetes Symptom, dessen Prävalenz von 50 bis zu über 90% reicht (112, 116, 117). Tench et al. beschreiben in einer Studie die Prävalenz von 81% (112). Aus derselben Publikation geht hervor, dass der gemessene Fatigue Score bei Patienten mit aktivem SLE mit Hilfe des Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) bis zu 33% höhere Werte als bei inaktivem Lupus ergab. Kaum Unterschiede der Prävalenz zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen zeigten Zonana-Nacach et al. mit 82,6% bei Hispaniern, 85,5% bei Afroamerikanern und 88,7% bei Kaukasiern (118).

2.3.3 Ätiologie und Pathogenese

Die zugrunde liegende Ursache und Pathogenese der abnormen Müdigkeit ist nicht ausreichend verstanden. Man geht jedoch von dem Zusammenspiel mehrerer Einflüsse wie z.B. depressiver Verstimmung, Schlafstörung, Komorbidität mit Fibromyalgie und körperliche Aktivität aus.

Im Zusammenhang mit dem SLE wird in der Literatur häufig die Assoziation mit der Krankheitsaktivität beschrieben und kontrovers diskutiert. Einige Studien weisen auf eine positive Korrelation hin (110, 112, 118, 119), andere verneinen diese (120-122). Dieser Vergleich wird erschwert durch eine ungleiche Zuhilfenahme von Fatigue-

Messtests und eine fehlende Differenzierung zwischen mentaler und motorischer Müdigkeit.

Eine weitere Einflussgröße stellt die Komorbidität mit Fibromyalgie dar. Das chronische Schmerzsyndrom unklarer Ätiologie führt zu einer Verschlechterung der Fatigue-Symptomatik (116, 120, 122).

Eine depressive Verstimmung zeigt in einer Vielzahl an Studien eine starke positive Korrelation zur Fatigue insgesamt (110, 112, 120, 123-125). DaCosta et al. untersuchten diesen Zusammenhang ebenfalls und berücksichtigt dabei die Unterscheidung zwischen mentaler und motorischer Fatigue. Hierbei wurde herausgearbeitet, dass eine depressive Verstimmung der Haupteinflussfaktor einer mentalen Fatigue ist (126). So wiesen Patienten mit einer stark gedrückten Stimmung deutlich höhere Punktwerte der mentalen Fatigue auf. Dennoch können die Symptome einer Depression und Fatigue auch unabhängig voneinander bestehen (127).

Schlafstörungen interagieren ebenfalls mit dem Erschöpfungssymptom. Eine Studie stellte bei 56% weiblicher SLE-Patienten eine schlechte Schlafqualität fest (128). Dies führt laut DaCosta et al. zu einer verstärkten körperlichen Fatigue (126) und wird mit einer starken Korrelation durch McKinley et al. bestätigt (125).

Physische Aktivität und körperliches Training scheint die Fatigue günstig zu beeinflussen. SLE-Patienten, die sich wenig körperlich betätigen, leiden vermehrt unter dem Symptom der Ermüdung (129, 130). Dies kann therapeutisch genutzt werden, indem durch das Ausüben sportlicher Aktivität die Fatigue abnimmt (129, 131).

Des Weiteren wurde weder ein Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose oder Anämie (112) noch eines veränderten fokalen oder generellen Blutflusses im Gehirn (132) und der abnormen Müdigkeit festgestellt.

Der Einfluss medikamentöser Behandlung des SLE auf die Fatigue wird in der Literatur nicht einstimmig erörtert. Zonana et al. beschreiben keinen Zusammenhang zwischen einer Einnahme von Kortikosteroiden und Fatigue (118). Konträr dazu bewirkt die Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) in derselben Studie höhere Fatigue-Messwerte (118). Laut Tench et al. geht die Einnahme von Hydroxychloroquin mit einer gesteigerten Müdigkeit einher (112). Hier könnte allerdings die Tatsache miteinfließen, dass das Antimalariamittel oft bei schweren SLE-Verläufen verschrieben wird.

Eine Assoziation zwischen dem Symptom der Fatigue und Anti-NR2-Ak wird derzeit nicht in der Literatur beschrieben.

2.4 Subanalyse: Hippocampale Atrophie und Anti-NR2-Ak

Neuropathologische und neuroradiologische Studien belegen, dass Störungen des ZNS bei SLE im Hippocampus lokalisierbar sind (133, 134). Die bilateral angelegten Hippocampi befinden sich in den Temporallappen und sind für Lern- und Gedächtnisvorgänge zuständig. Appenzeller et al. konnten bei 43,9% der eingeschlossenen SLE-Patienten eine Atrophie der Region aufzeigen (134). Zum einen fällt bei Studienanfang ein kleineres Volumen des Hippocampus in der Patientenkohorte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auf. Zum anderen schreitet die Volumenreduktion bis zum Follow-up nach 19 Monaten bei allen Kohorten voran. Der Hintergrund der Seitendifferenz ist nicht geklärt.

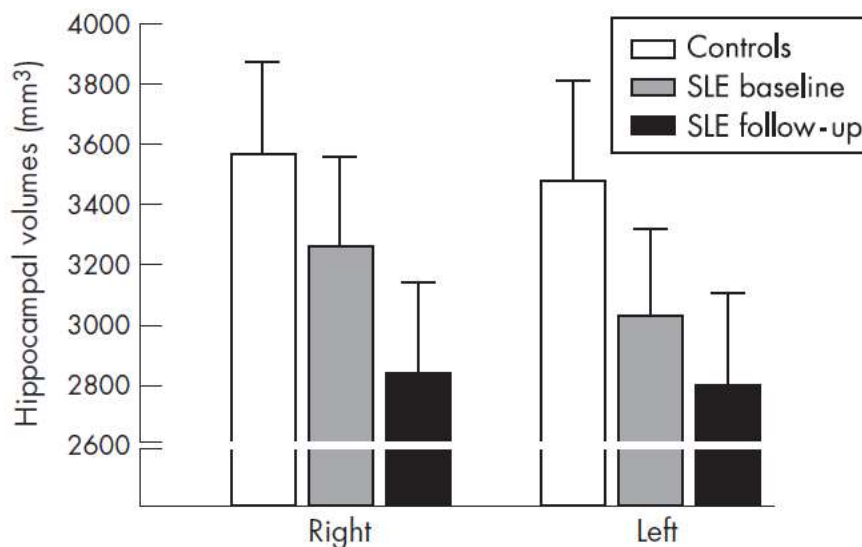


Abb. 1 Volumen des rechten und linken hippocampalen Volumen in der Kontrollgruppe und SLE-Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns und Follow-ups [aus Appenzeller, Simone et al.: Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus, 2006 (134)].

Die Schwere der SLE Erkrankung, gemessen an ACR/SLICC-Werten, korreliert signifikant mit dem Grad der hippocampalen Atrophie. Schließt man hierbei allerdings die kognitive Dysfunktion aus, so ist die Korrelation aufgehoben. Daraus kann man den Schluss ziehen, dass diesem neuropsychiatrischen Symptom eine besondere Bedeutung in Bezug auf den Volumenverlust zukommt. Bestätigt wird dies durch die positive Korrelation zwischen Patienten mit einer schweren kognitiven Einschränkung und einer höheren Volumenreduktion im Hippocampus ($p=0.002$). Die Progression des

Zellverlusts korreliert in dieser Studie mit der kumulativen Kortikosteroiddosis ($p=0.01$) und wird in den Zusammenhang mit der Anwesenheit von aPL-Ak gesetzt. Appenzeller et al. leiten daraus ab, dass der Prozess der Atrophie durch Inflammation beeinflusst und durch eine verlängerte Einnahme von Steroiden aggraviert wird (134).

Im Gegensatz hierzu weisen Lauvnes et al. in einer Studie auf einen fehlenden Zusammenhang zwischen Steroideinnahme und hippocampalem Volumen hin (135). Ob Kortikosteroide allein oder in Kombination mit anderen Einflüssen verantwortlich für neuronalen Zelluntergang sind, bleibt ungewiss. Der Umstand, dass Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf mit Steroiden behandelt werden, könnte die Korrelation ebenfalls verzerren. Lauvnes et al. setzen in dieser Studie eine hippocampale Atrophie mit Anti-NR2-Ak in Verbindung. Um eine höhere Fallzahl zu erreichen, wurden hier neben den SLE auch Sjögren-Syndrom-Patienten eingeschlossen, die ähnliche immunologische und genetische Faktoren aufweisen. Der NR2-Rezeptor nimmt wie bereits erörtert eine besondere Rolle in der Gedächtniskonsolidierung und Emotionsbildung ein (136). Aus der Bindung des Ak an den Rezeptor, der dadurch vermehrt aktiviert wird, resultiert ein exzitotoxischer Zelltod der Neuronen (7, 93, 94). Eine außerordentlich hohe Dichte der Rezeptoren ist im Hippocampus lokalisiert, weshalb dort daraufhin ein Verlust der grauen Substanz verzeichnet werden kann. Vergleichbar mit dem Mausmodell (94) wird auch hier eine Dosisabhängigkeit diskutiert. So könnten niedrige Anti-NR2-Ak-Titer zu neuronalen Fehlfunktionen führen, wohingegen hohe Dosen einen neuronalen Zelltod erzielen (135).

Chang et al. beschreiben in einer der neuesten Studien die Verbindung zwischen der räumlichen Wahrnehmung und „DNRAbs“ (137). Diese Antikörper werden so betitelt, da sie sowohl DNS als auch die Subgruppen GluN2a und GluN2b des NMDA-Rezeptors binden.

SLE-Patienten beklagen häufig einen Verlust der räumlichen Anordnung und Orientierung. In dieser Studie hat man versucht, hierfür ein neurologisches Korrelat zu finden. Mit den eingeschlossenen SLE-Patienten wurden Tests zur Erkennung von Objekten und deren Wiedererkennung in räumlicher Anordnung durchgeführt. Solche, die positiv für DNRAbs waren, wiesen signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe auf. Wichtig hierbei ist, dass nicht alle DNRAb-positiven Patienten solche Ergebnisse zeigten, was schlussfolgern lässt, dass die Anwesenheit der Ak nicht obligat zu neuronalen Dysfunktionen führt. Im Mausmodell konnte noch eine

weitere interessante Entdeckung gemacht werden: Mäuse, bei denen DNRAbs im Hippocampus nachweisbar waren, zeigten deutliche Störungen eines Pyramidenzellsystems, welches eine bedeutende Rolle in der räumlichen Navigation einnimmt. Die hier gelegenen Neuronen zeigten eine reduzierte Anzahl an Verzweigungen und Dornfortsätzen, was sich klinisch in einem gestörten räumlichen Gedächtnis äußerte. Der strukturelle und funktionelle Schaden wird allerdings erst bei Abwesenheit des Ak-Titers verzeichnet und setzt eine gestörte Integrität der Bluthirnschranke voraus (137).



Abb. 2: Nachgezeichnete Skizzen der repräsentativen Golgi-getränkten Pyramidenzellen von DNRAb- (links) und DNRAb+ (rechts) in Mäusen [aus Chang, E. H. et al.: Selective Impairment of Spatial Cognition Caused by Autoantibodies to the N-Methyl-D-Aspartate Receptor, 2005 (137)].

Das Zusammenspiel der Einflüsse durch Anti-NR2-Ak, Anti-ribosomal-P-Ak (85) sowie inflammatorische Prozesse, die sich auf die Gedächtnisbildung, kognitive Dysfunktionen oder Fatigue auswirken, gilt es noch zu erforschen.

2.5 Therapie

2.5.1 Therapie des SLE

Die Herausforderung der Therapie des SLE besteht in der Behandlung vielfältiger komplexer und individuell unterschiedlicher Manifestationen der Autoimmunerkrankung. Neben der medikamentösen Therapie nehmen die Schulung und Sensibilisierung der Patienten eine wichtige Rolle ein. Um schubauslösende Faktoren zu minimieren, wird empfohlen Sonneneinstrahlung und Stress zu vermeiden.

Den Grundpfeiler der Behandlung stellen immer noch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) dar, welche besonders bei Arthralgien, Myalgien und Serositis zum Einsatz kommen. Bei einem leichten Verlauf der Erkrankung ohne Beteiligung lebenswichtiger Organe wird die Therapie durch Antimalariamittel wie Chloroquin oder Hydroxychloroquin und Glukokortikoide erweitert (138). Letztere werden in dem Fall eines akuten Schubes in höherer Dosierung (20-60 mg Prednisolon) verabreicht. Ob

eine orale oder intravenöse Applikation vorzuziehen ist, ist nicht ausreichend geklärt (139). Für besonders schwere Verläufe ist eine Hochdosis-Stoßtherapie mit Prednisoloninfusionen über drei Tage vorgesehen. Da eine dauerhafte Steroidtherapie viele unerwünschte Nebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes oder Hypertension mit sich bringt, sollte die Behandlung überwacht werden und zeitlich begrenzt sein sowie, falls nötig, durch Immunsuppressiva ergänzt werden.

In schweren Verläufen mit manifester, vor allem zerebraler und renaler Organbeteiligung werden immunsuppressive Medikamente wie Azathioprin, Methotrexat (off-label-use), Cyclophosphamid, Ciclosporin und Mycophenolatmofetil eingesetzt (13).

In lebensbedrohlichen und therapierefraktären Fällen kann eine Plasmapherese in die Auswahl der Therapieoptionen mit einbezogen werden.

Da die genaue Pathogenese des SLE noch nicht ausreichend verstanden ist und eine genaue, zielgerichtete Therapiestrategie eine Herausforderung bleibt, bietet die Entwicklung und der Einsatz von Biologicals einen neuen, interessanten Behandlungsansatz. Einer der möglichen Angriffspunkte ist die B-Zell-Depletion, welche durch monoklonale Antikörper wie Rituximab (chimär) oder Belimumab (human) realisiert werden konnte (140). Belimumab bindet an das Protein BLyS (engl.: B lymphocyte stimulator) und bewirkt durch dessen Blockade eine kürzere Lebensdauer von B-Lymphozyten (141). Die veränderte Antwort des Immunsystems hat eine Langzeitremission zum Ziel.

2.5.2 Therapie des NPSLE

Neben der Behandlung der Grunderkrankung des Lupus zeigt die der neuropsychiatrischen Symptome eine weitere große Komplexität auf. Zunächst müssen Pathologien wie eine Infektion, metabolische Störungen und Hypertension, die NPSLE Symptome imitieren können, ausgeschlossen werden. Eine symptomatische Therapie kann mit Antikonvulsiva, Antidepressiva und Antipsychotika angestrebt werden (142, 143). Da dieselben zugrunde liegenden immunopathologischen Mechanismen für den Lupus und dessen neuropsychiatrische Manifestation vermutet werden, gilt es auch hier, mit Hilfe von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva (13) die Inflammation einzudämmen. Neuropsychiatrische Symptome, die in Zusammenhang mit einem prothrombotischen Geschehen oder aPL Ak gebracht werden können, werden zusätzlich antikoagulatorisch mit

Acetylsalicylsäure, Heparin oder Warfarin behandelt (63). Bei sehr schweren Verlaufsformen, die trotz immunsuppressiver Therapie refraktär sind, kann man eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (144), Plasmapherese (145) oder eine Gabe von Rituximab (146) in Erwägung ziehen.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Material

3.1.1 Verwendete Laborgeräte

Gefriertruhen	Uni Equip, Martinsried, D -20°C Gallencam Super Cold 85 -80°C
Inkubator	Braun, Melsungen, D Certomat HK--Inkubator
Kühlschränke	Robert--Bosch Hausgeräte GmbH Kühl--Gefrier Kombi Gerät Modell KKEE26A Cat.No.FD 7511
Photometer	Eppendorf, D Cat.No. 02400016
Pipettus	Hirschmann Laborgeräte, Deutschland Pipetus standard Model 9905500
Schüttler	Janke & Kunkel, IKA--Labortechnik Vibrofix VF1 electric
Zentrifugen	UNIQUIP Laborgeräte & Vertrieb, Martinsried, D
Eppendorf Centrifuge	Modell 5417C
Eppendorf Centrifuge	Modell 5415
ELISA Reader (Thermo)	

3.1.2 Verwendete Verbrauchsartikel

Handschuhe	Semper Care Edition, Österreich Natural latex Handschuhe, powder free
Pipettenspitzen	Standartips, Eppendorf, Hamburg, Deutschland

3.1.3 ELISA Kit

Product Number	Kit Components	Quantity
GD1-C01	Microtiter plate (MTP) with strips coated with NR2 synthetic peptide	1(96 wells)
UP-003	Working buffer	1 tablet
GD1-C02-C06	Calibrators, ready to use (C1-0ng/ml, C2-1,5ng/ml, C3-3,0ng/ml, C4-6,0ng/ml, C5-12,0ng/ml)	5x1,3 ml
GD1-C07	Negative control (N), ready to use	1,3 ml
GD1-C08	Positive control (P), ready to use	1,3 ml
UP-004	Protein A-HRP reagent (Protein A labeled with horseradish Peroxidase 1000X)	150 µl
GD1-C09	Ancillary buffer 10X	1,5 ml
UP-001	3,3',5,5'--Tetramethylbenzidine (TMB) liquid substrate system for ELISA, ready to use solution	15 ml
UP-002	Stop reagent for TMB solution	0,6 g
N/A	Package insert	

3.2 ELISA: Gold Dot NR2 Antibody Test

3.2.1 Prinzip

ELISA, Abk. für „Enzyme Linked Immunosorbent Assay“, ist ein immunologisches Nachweisverfahren, welches mit Hilfe einer enzymatischen Farbreaktion unterschiedliche Antigene detektieren und deren Konzentration bestimmen kann. An die Microtiterplatte (MTP) sind NR2-Peptide gebunden, die Bestandteile des NMDA-Rezeptors sind. Nachdem man das Substrat, welches die nachzuweisende Antikörper enthält, hinzugegeben hat, lässt man es für eine bestimmte Zeit inkubieren. Der nächste Schritt besteht aus einer intensiven Waschung der Probe, um ungebundene Teilchen zu entfernen. Dem übrig gebliebenen Coating-Antigen gibt man nun einen Detection-Antikörper hinzu, welcher an Horseradish-Peroxidase (HRP) gebunden ist. Durch diese „Sandwich-Technik“ entsteht ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Daraufhin wird nach erneutem Auswaschen Tetramethylbenzidin (TMB) hinzupipettiert. HRP bildet nun mit dem TMB Substrat ein Reaktionsprodukt, welches eine Blaufärbung zum Resultat hat. Durch das Hinzufügen einer sauren Lösung wird die Reaktion beendet und ein Farbumschlag zu gelb erscheint. Die photometrisch

ausmessbare Gelbfärbung verhält sich proportional zur NR2-Antikörper-Konzentration in der Probe.

3.2.2 Durchführung

Die tiefgefrorenen Testseren werden langsam bei 2°C - 8°C aufgetaut und mit dem Arbeitspuffer in einem Verhältnis von 1:50 (20µl Serum: 980µl Arbeitspuffer) in einem 3 ml Eppendorfgefäß vermischt.

Anfangs wird die MTP, deren Vertiefungen (Wells) mit NR2-Peptiden ge-coated sind, 5min lang mit 200 µl Arbeitspuffer bei 37°C geschüttelt. Der Überstand wird ausgeschlagen.

Anschließend pipettiert man jeweils 100 µl der Kalibratoren (C1-C5), der Negativkontrolle, der Positivkontrolle und der bereitgestellten Serumproben in einzelne Wells. Die darauffolgende Inkubationszeit in einem Shaker beträgt 30 min bei 37°C. In einem sich drei Mal wiederholenden Ablauf wird die MTP jeweils mit 200 µl Arbeitspuffer für 3 min gewaschen und der Inhalt verworfen. Ein weiterer dreiminütiger Waschschrift mit 200 µl destilliertem Wasser im Shaker folgt.

In jedes Wells wird nun 100 µl TMB Substrat pipettiert. Während einer zehnminütigen Inkubationszeit bei Raumtemperatur in Dunkelheit erfolgt die Umwandlung von farblos zu blau. Die enzymatische Reaktion wird mit 100 µl Stopplösung beendet.

Um einen vollständigen Farbumschlag zu erreichen, wird die MTP geschüttelt bis dies eintritt. Die Intensität der Gelbfärbung verhält sich nun proportional zur Menge des gebundenen NR2-Antikörpers und damit zur Serumkonzentration.

Das Programm des ELISA-Readers liefert eine genaue Auswertung der Daten. Die optische Dichte kann bei 450 nm photometrisch bestimmt werden.

Die Referenzwerte liegen im Bereich von 0,9 – 1,5 ng/ml, während Werte >2 ng/ml als pathologisch gelten.

3.3 Subanalyse:

Für die Subanalyse des *in vitro* Fatigue-Projekts im Mausmodell wurde die Zellaktivität und Proliferation von Astrozyten betrachtet.

3.3.1 Zelllinien

Die hierfür angewendeten Zelllinien sind CHP-126 Neuroblastomzellen (Cat. No. 300432), CCF-STTG1 Astrozytomzellen (Cat. No. 300388) und HBL-52

Meningiomzellen (Cat. No. 300188), welche durch den Zellinienservice Eppelheim, Deutschland, bereitgestellt wurden.

3.3.2 Proliferation und ATP-Quantifizierung

Wir haben die Zellkulturen für 24 Stunden mit dem Serum von Lupus-Patienten mit hohem Anti-NR2-Ak, mit fehlenden Anti-NR2-Ak oder mit der gesunden Kontrolle stimuliert. Nach der 24-stündigen Inkubationszeit haben wir die Zellproliferation mit Hilfe des Zellproliferationsreagenz MTT [3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid] (Roche) analysiert und bei der ATP-Quantifizierung das fluorometrische und kolorimetrische ATP-Quantifikationskit (Cat. No. PK-CA577-K354, PromoKine) benutzt.

3.4 Patientenkollektiv und Serumproben

Im Rahmen von regelmäßigen Kontrollen in der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz konnte eine Vielzahl an Patienten rekrutiert werden. 569 Patienten, die alle mindestens vier ACR Kriterien (9) für eine SLE-Diagnose aufwiesen und bei der Teilnahme eingewilligt haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Serumproben wurden nach Entnahme gesammelt, zentrifugiert, in Untergruppen unterteilt und bei -80°C gelagert bevor sie analysiert wurden. Die Verwendung des Probenmaterials wurde vom Ständigen Komitee für klinische Studien der Johannes-Gutenberg Universität unter Einhaltung der Erklärung von Helsinki zugelassen und überprüft.

Nach der Generierung der Proben, wurden die Ergebnisse in das beschriebene Register übertragen und dort retrospektiv ausgewertet.

Die gesunde Kontrollgruppe stellten freiwillige, über Aushänge generierte Probanden im Alter von 18 – 70 Jahren dar, bei denen zuvor die Anwesenheit von verschiedenen Krankheiten ausgeschlossen wurde. Hierzu zählen Diabetes, vorangegangene Nierenerkrankungen, Hypertension, Schlaganfälle, Infektionen und Autoimmunerkrankungen. Zum Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen wurden die Stammfragen des DIA-X Interviews und die IDCL-Checklisten zur Diagnostik angewendet (147).

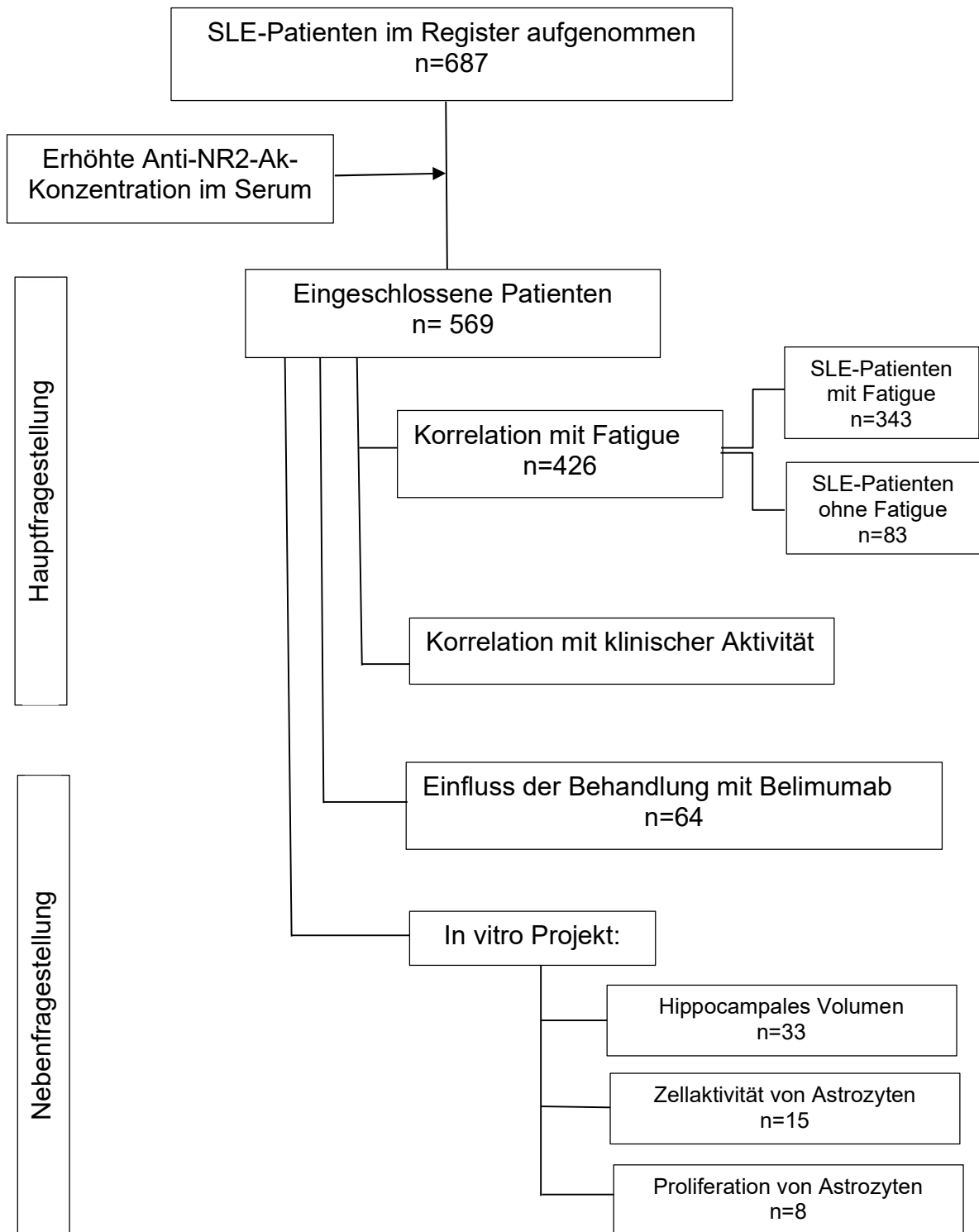
Im Folgenden werden **DIA-X** und **IDCL** dargestellt:

<p>1. Waren Sie schon einmal wegen psychologischer oder seelischer Probleme in Behandlung? Diagnose: _____ »AUS</p>	<p>Ja O Nein O</p>
<p>2. Waren Sie schon einmal in ärztlicher oder psychologischer Behandlung wegen Problemen mit Alkohol? Ja » AUS</p> <p>Haben Sie jemals über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten beinahe täglich ein Glas Alkohol (z.B. 0,2l Wein, 0,5l Bier) getrunken oder waren Sie schon einmal betrunken?</p> <p>Wie viel Alkohol trinken Sie? (Grenzwerte 3x5 Drinks/Woche oder 12 Drinks/Woche insgesamt) _____</p> <p>Kursiv gedruckte Fragen nur bei vorheriger Zustimmung! <i>Hatten Sie schon einmal Entzugssymptome wie Zittern, Schwitzen oder haben Sie die Kontrolle über das Trinken verloren?</i> <i>Hatten Sie starkes Verlangen oder Zwang zu Trinken?</i> <i>Hatten Sie Toleranzentwicklung? (alle min. 1 Monat od. im Jahr)</i></p>	<p>Ja O Nein O</p> <p>Ja O Nein O</p> <p>JaO NeinO JaO NeinO JaO NeinO</p>
<p>3. Haben Sie schon mehrmals Anregungs-, Beruhigungs-, Schlaf- oder Schmerzmittel ohne ärztliche Verschreibung eingenommen oder in höherer Dosierung als verschrieben?</p> <p>Wie oft und wie viel? _____ (pro Monat?, pro Jahr?)</p> <p><i>Hatten Sie schon einmal Entzugssymptome?</i> <i>Oder haben Sie die Kontrolle über den Konsum verloren?</i> <i>Hatten Sie starkes Verlangen oder eine Art Zwang zu konsumieren?</i> <i>Hatten Sie Toleranzentwicklung?</i></p>	<p>Ja O Nein O</p> <p>JaO NeinO JaO NeinO JaO NeinO JaO NeinO</p>
<p>4. Haben Sie schon mehrmals Drogen irgendeiner Art wie z.B. Haschisch, Ecstasy, Kokain oder Heroin genommen?</p> <p>Wie häufig und wie viel? _____ (pro Monat?, pro Jahr?)</p> <p><i>Hatten Sie schon einmal Entzugssymptome?</i> <i>Oder haben Sie die Kontrolle über den Konsum verloren?</i> <i>Hatten Sie starkes Verlangen oder eine Art Zwang zu konsumieren?</i> <i>Hatten Sie Toleranzentwicklung? (alle min. 1 Monat oder wiederholt 1 Jahr)</i></p>	<p>Ja O Nein O</p> <p>JaO NeinO JaO NeinO JaO NeinO JaO NeinO</p>
<p>5. Hatten Sie schon einmal einen Angstanfall, manche nennen das auch Angstattacke oder Panikattacke, bei dem Sie ganz plötzlich von einem Gefühl starker Angst, Beklommenheit oder Unruhe übermannt wurden?</p> <p><i>Wiederholte Panikattacken, die nicht auf eine spezifische Situation oder ein spezifisches Objekt bezogen sind, und die oft spontan auftreten und nicht unvorhersehbar sind.</i></p>	<p>Ja O Nein O</p> <p>JaO NeinO</p>
<p>6. Gab es in Ihrem Leben schon einmal eine Zeitspanne von einem Monat oder länger, in der Sie sich oft oder meistens ängstlich, angespannt und voller ängstlicher Besorgnis gefühlt haben?</p> <p><i>Zeitraum von mindestens sechs Monaten mit vorherrschender Anspannung, Besorgnis und Befürchtungen über alltägliche Ereignisse und Probleme.</i></p>	<p>Ja O Nein O</p> <p>JaO NeinO</p>

B	0 1 2 3	Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft. Ich sehe mutlos in die Zukunft. Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann. Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann.
C	0 1 2 3	Ich fühle mich nicht als Versager. Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt. Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge. Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.
D	0 1 2 3	Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher. Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher. Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen. Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.
E	0 1 2 3	Ich habe keine Schuldgefühle. Ich habe häufig Schuldgefühle. Ich habe fast immer Schuldgefühle. Ich habe immer Schuldgefühle.
F	0 1 2 3	Ich habe nicht das Gefühl, bestraft zu sein. Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden. Ich erwarte, bestraft zu werden. Ich habe das Gefühl, bestraft zu gehören.
G	0 1 2 3	Ich bin nicht von mir enttäuscht. Ich bin von mir enttäuscht. Ich finde mich fürchterlich. Ich hasse mich.
H	0 1 2 3	Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als die anderen. Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen. Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel. Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.
I	0 1 2 3	Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun. Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun. Ich möchte mich am liebsten umbringen. Ich würde mich umbringen, wenn ich es könnte.
J	0 1 2 3	Ich weine nicht öfter als früher. Ich weine jetzt mehr als früher. Ich weine jetzt die ganze Zeit. Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.
K	0 1 2 3	Ich bin nicht reizbarer als sonst. Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher. Ich fühle mich dauernd gereizt. Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.
L	0 1 2 3	Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren. Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher. Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren. Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.
M	0 1 2 3	Ich bin so entschlossen wie immer. Ich schiebe Erledigungen jetzt öfter als früher auf. Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen. Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
N	0 1 2	Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher. Ich mache mir Sorgen, dass ich alt oder unattraktiv aussehe. Ich habe das Gefühl, dass in meinem Aussehen Veränderungen

	3	eintreten. Ich finde mich hässlich.
O	0 1 2 3	Ich kann so gut arbeiten wie früher. Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme. Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen. Ich bin unfähig zu arbeiten.
P	0 1 2 3	Ich schlafe so gut wie sonst. Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher. Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen. Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.
Q	0 1 2 3	Ich ermüde nicht stärker als sonst. Ich ermüde schneller als früher. Fast alles ermüdet mich. Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
R	0 1 2 3	Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst. Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher. Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen. Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
S	0 1 2 3	Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen. Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen. Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen. Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen, Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: []ja []nein
T	0 1 2 3	Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst. Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung. Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken. Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann.
U	0 1 2 3	Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt. Ich interessiere mich weniger für Sex als früher. Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex. Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

3.5 Flussdiagramm zur Studienübersicht



3.6 Krankheitsaktivität

3.6.1 Klinische Serologie

Die Krankheitsaktivität wurde mit einer standardisierten klinischen Serologie folgender Parameter im Institut für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Mainz ausgewertet: Komplementfaktoren C3c und C4, Antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-dsDNA-Ak, Kreatinin, C-reaktives Protein (CRP). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG; engl.: Erythrocyte sedimentation rate (ESR)] nach Westergren wurde in der rheumatologischen Ambulanz nach einer und zwei Stunden bestimmt. Die Standardwerte der Verlaufs- und Entzündungsparameter wurden wie folgt festgelegt: C3c: 0,8– 1,9 g/l, C4: 0,2-0,6 g/l, Anti-dsDNA Ak: <200 IU/ml mit Hilfe des ELISA, Kreatinin: 0,6-1,1 mg/dl CRP: <5 mg/l, BSG: Frauen: <20mm (1h,2h), Männer: <15mm (1h), <20mm (2h).

3.6.2 SLEDAI

Der Systemic Lupus Erythemathodes Disease Activity Index (SLEDAI) dient als Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität (14). Er wurde 1992 erstmals von Bombardier et al. entwickelt und beinhaltet 24 klinische Variablen, die neun potenzielle Organsysteme im Rahmen eines SLE betreffen können. Zu diesen zählen das zentrale Nervensystem, das Gefäßsystem, das renale und muskuloskelettale System, Haut/Schleimhaut, das immunologische System sowie der konstitutionelle und hämatologische Status. Hierbei werden bestimmte Gewichtungen verteilt, die sich in einer Punktevergabe widerspiegeln. Erhoben wird der Status beim Arztbesuch und bezieht sich auf die aktuelle Verfassung des Patienten, inklusive der letzten vorausgegangenen zehn Tage. Die Punkte werden aufsummiert, womit eine Punktezah von minimal 0 Punkten und maximal 105 Punkten erreicht werden kann. Ab einer Punktezah von größer zehn Punkten spricht man von einer erhöhten Krankheitsaktivität.

*Im Folgenden wird der **SLEDAI** dargestellt:*

Beschreibung	Definition	Punkte
Krampfanfall	Kürzlicher Beginn; metabolische, infektiöse oder medikamentöse Ursachen ausgeschlossen	8

Psychose	Veränderte mentale Fähigkeiten bezüglich normalen Aktivitäten aufgrund einer schweren Störung der Realitätswahrnehmung. Schließt Halluzinationen, Inkohärenz, ausgeprägt lockeres Assoziieren, verarmte Gedankeninhalte, ausgeprägt unlogisches Denken, bizarres, desorganisiertes oder katatone Verhalten ein; Urämie und medikamentöse Ursachen ausgeschlossen	8
Psychoorganisches Syndrom	Veränderte geistige Funktion mit Beeinträchtigung der Orientierung, des Gedächtnisses und anderer intellektueller Fähigkeiten; sehr schneller Beginn und fluktuierende klinische Merkmale; Schließt eine Beeinträchtigung des Bewusstseins mit verringerter Fähigkeit zu fokussieren und Unfähigkeit zu anhaltender Konzentration auf die Umgebung ein, plus mindestens zwei der folgenden Merkmale: Wahrnehmungsstörungen, inkohärentes Reden, Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit tagsüber, oder gesteigerte oder verminderte psychomotorische Aktivität; metabolische oder medikamentöse Ursachen ausgeschlossen	8
Sehstörung	Retinale Veränderungen bei SLE; Eingeschlossen sind Schwellung der Nervenfasern (cytoid bodies), Netzhautblutungen, seröse Exsudate oder Hämorrhagien in der Choroidea oder Optikus-Neuritis; Hypertension, Infektion oder medikamentöse Ursachen ausgeschlossen	8
Hirnnervenstörungen	Neu aufgetretene sensorische oder motorische Neuropathien, bei der die Hirnnerven betroffen sind	8
Lupus-Kopfschmerz	Schwerer, anhaltender Kopfschmerz; kann migräneartig sein, darf aber nicht auf Analgetika ansprechen	8
Zerebrovaskulärer Insult	Neu aufgetretene(r) zerebrovaskuläre(r) Insult(e); Arteriosklerose ausgeschlossen	8
Vaskulitis	Ulzerationen, Gangrän, schmerzhafte Fingerknötchen, periungualer Infarkt, Splitterblutungen, oder Nachweis einer Vaskulitis durch Biopsie oder Angiogramm	8
Arthritis	>2 Gelenke von Schmerz oder Entzündungszeichen (Empfindlichkeit, Schwellung oder Erguss) betroffen	4
Myositis	Schwäche oder Schmerz der proximalen Muskulatur, assoziiert mit erhöhter Kreatin-Phosphokinase/Adolase	4

	oder Nachweis einer Myositis durch Veränderungen im EMG oder in der Biopsie	
Harnzylinder	Granuläre Zylinder oder Erythrozytenzylinder	4
Hämaturie	>5 Erythrozyten im Mikroskopierfeld bei 400facher Vergrößerung (high power field); Steine, Infektionen oder andere Ursachen ausgeschlossen	4
Proteinurie	>0,5 g/24 Stunden, neu aufgetretene oder gesteigerte Rate von mehr als >0,5 g/24 Stunden	4
Pyurie	>5 Leukozyten im Mikroskopierfeld bei 400facher Vergrößerung; Infektion ausgeschlossen	4
Erythem	Erstmaliges oder erneutes Auftreten eines Erythems	2
Alopezie	Erstmaliges oder erneutes Auftreten von pathologischem Haarausfall, diffus oder Alopecia areata	2
Schleimhautulzera	Erstmaliges oder erneutes Auftreten oraler oder nasaler Ulzerationen	2
Pleuritis	Pleuritischer Schmerz im Brustkorb, mit Pleurareiben, Erguss oder Pleuraverdickung	2
Perikarditis	Perikardialer Schmerz mit mindestens einem der folgenden Merkmale: Reiben, Erguss oder Bestätigung durch EKG	2
Komplementverminderung	Verringerte Werte für CH50, C3 oder C4, unterhalb der hierfür gültigen, normalen unteren Referenzbereiche	2
Erhöhte dsDNA-Ak	Oberhalb des Normbereichs im Labortest	2
Fieber	>38°C; infektiöse Ursache ausgeschlossen	1
Thrombozytopenie	<100.000 Thrombozyten pro μ l	1
Leukopenie	<3.000 Leukozyten pro μ l; medikamentöse Ursachen ausgeschlossen	1

3.6.3 FSMC

Penner et al. entwickelten 2009 die Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC), die zwischen motorischer und kognitiver Komponente unterscheidet. Der Test wurde für Multiple Sklerose-Patienten entwickelt und dient zur differenzierten Unterscheidung zwischen motorischer und kognitiver Müdigkeit (114). Der Fragebogen beinhaltet 20 Fragen aus dem alltäglichen Leben, die je zur Hälfte die beiden Ausdrucksformen der Fatigue darstellen.

Im Folgenden wird die **FSMC** dargestellt:

	Trifft gar nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft teil- weise zu	Trifft ziemlich zu	Trifft völlig zu
1. Wenn ich mich längere Zeit konzentriere, erschöpfe ich schneller als andere Menschen in meinem Alter.					
2. Meine Bewegungen werden im Zustand der Erschöpfung deutlich ungeschickter und unkoordinierter.					
3. Aufgrund meiner Erschöpfungszustände brauche ich heute bei körperlichen Tätigkeiten häufigere und/oder längere Ruhepausen als früher.					
4. Im Zustand der Erschöpfung bin ich unfähig, Entscheidungen zu treffen.					
5. Ich fühle mich heute körperlich schneller erschöpft als früher, wenn ich stressigen Situationen gegenüber trete.					
6. Aufgrund meiner Erschöpfungszustände habe ich wesentlich weniger soziale Kontakte als früher.					
7. Aufgrund meiner Erschöpfungszustände fällt es mir heute schwerer, Neues zu lernen als früher.					
8. Berufliche Anforderungen lassen mich geistig schneller erschöpfen als früher.					
9. Erschöpfungszustände spüre ich besonders stark in meinen Muskeln.					
10. Bei körperlicher Anstrengung über einen längeren Zeitraum habe ich mehr Mühe durchzuhalten als früher.					
11. Meine Konzentrationsfähigkeit nimmt bei Stress erheblich ab.					
12. Im Zustand der Erschöpfung bin ich weniger motiviert als andere Menschen, Tätigkeiten zu beginnen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind.					

13. Mein Denken verlangsamt sich zunehmend, wenn es heiß ist.					
14. Im Zustand der Erschöpfung werden meine Bewegungen merkbar langsamer.					
15. Aufgrund meiner Erschöpfungszustände habe ich weniger Lust als früher, etwas zu tun, was Konzentration erfordert.					
16. Wenn sich ein Erschöpfungszustand einstellt, bin ich schlichtweg nicht mehr in der Lage, schnell zu reagieren.					
17. Im Zustand der Erschöpfung fallen mir manche Worte einfach nicht mehr ein.					
18. Meine Aufmerksamkeit lässt im Erschöpfungszustand deutlich schneller nach als früher.					
19. Wenn es heiß ist, fühle ich hauptsächlich eine körperliche Schwäche und Energiemangel.					
20. Während des Erschöpfungszustandes nimmt meine Vergesslichkeit deutlich zu.					

Durch die Einteilung mit Hilfe der 5-Punkte-Likert-Skala können ein („trifft gar nicht zu“) bis fünf („trifft völlig zu“) Punkte vergeben werden. Damit sind bei 20 Fragen maximal 100 Punkte zu erreichen, die eine Unterscheidung in kognitive (max. 50 Punkte) und motorische Items (max. 50 Punkte) ermöglichen.

Die verschiedenen Fragennummer können einer Subskala zugeordnet werden:

Kognitive Skala: 1, 4, 7, 8, 11, 13, 15, 17, 18, 20

Motorische Skala: 2, 3, 5, 6, 9, 10, 12, 14, 16, 19

Somit kann anhand eines Cut-Off-Wertes die Einstufung ermittelt werden, die durch eine gesunde Kohorte validiert wurde. Von einer Fatigue spricht man ab einer Gesamtpunktzahl von 43, bei der kognitiven und motorischen Skala ab jeweils 22.

Übersicht der FSMC Cut-Off-Werte:

FSMC gesamt	≥ 43	Leichte Fatigue
	≥ 53	Mittelgradige Fatigue
	≥ 63	Schwere Fatigue
FSMC kognitiv	≥ 22	Leichte kognitive Fatigue
	≥ 28	Mittelgradige kognitive Fatigue

	≥ 34	Schwere kognitive Fatigue
FSMC motorisch	≥ 22	Leichte motorische Fatigue
	≥ 27	Mittelgradige motorische Fatigue
	≥ 32	Schwere motorische Fatigue

3.7 Datenbank

Die Datenbank der I. Medizinischen Klinik repräsentiert eine umfassende und dauerhaft wachsende Datensammlung von Patienten, die unter Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises leiden.

3.7.1 Struktur des Registers

Das einheitliche Register setzt sich aus Daten aus Patientenakten und bereits existierenden Datenbanken zusammen. Zusammengetragen werden Informationen von Patienten, die die Universitätsmedizin seit dem Jahr 2005 in der rheumatologischen und nephrologischen Poliklinik aufgesucht haben. Eine in der Klinik entworfene graphische Benutzeroberfläche ermöglicht detaillierte Eingaben in das System, welches in verschiedene Unterregister untergliedert ist. In einigen Masken besteht darüber hinaus durch eine Freitexteingabe die Möglichkeit, patientenspezifische Auffälligkeiten zu ergänzen. Durch den Erhalt eines individuellen Zugangs für verschiedene Benutzer können die Daten flexibel und umfangreich eingegeben werden. Nach Kategorisierung und Validierung wird die Masse an Informationen übersichtlich und für diverse Vorhaben nützlich. So können z.B. epidemiologische Daten wie Geschlecht, Alter oder Prävalenz überprüft, ausgewertet und verglichen werden. Es besteht die Möglichkeit, Krankheitsverläufe zu verfolgen und zu beobachten und deren therapeutische Ansätze zu evaluieren.

Zum Zeitpunkt des Verfassens der Arbeit umfasst die Datenbank 687 Patienten. Das Managementsystem PostgreSQL für relationale Datenbanksysteme in der Version 8.2.3 dient als Grundlage für das Register.

3.7.2 Datenerfassung

Daten der Patienten, die am Lupus Erythematodes erkrankt sind, wurden mit Hilfe von stationären und ambulanten Akten retrospektiv erfasst. Voraussetzung hierfür war die Erfüllung von mindestens vier ACR Kriterien für die SLE Klassifikation (9), welche 426 Patienten zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit aufwiesen. Vertreten waren 398 weibliche und 28 männliche Patienten, deren Altersdurchschnitt $44,8 \pm 0,7$ Jahre betrug, mit einer Verteilung zwischen 18 bis 76 Jahren.

Durch die Anbindung an die rheumatologische Ambulanz konnte bei den Lupus-Patienten regelmäßig der aktuelle Stand in der Krankheitsgeschichte und der Verlauf festgehalten werden. Bei jedem Besuch konnten detaillierte Daten der folgenden Punkte gesammelt werden, welche daraufhin manuell dem Register hinzugefügt wurden:

- Aktuelle Manifestationen und klinischer Verlauf
- Aktuelle Anamnese
- Aktuelle Medikation
- Lupus-Aktivitätsscores (u.a. SLEDAI, BILAG, SLICC, Depressionsskalen)
- Aktuelle laborchemische Parameter (Blutbild mit Abklärung der Funktion der Leber und Nieren)
- ANA, Anti-dsDNA-Ak, Komplementfaktoren (C3c, C4 und CH50)
- Urinuntersuchung (u.a. Proteinurie, Hämaturie)
- Ggf. Blut- und Urinprobe zur Aufbewahrung in der Serumbank
- Ggf. Betrachtung spezieller Fragestellungen (z.B. Lupusnephritis)
- Ggf. Nieren- und Hautbiopsie bei Diagnosestellung; ggf. Follow-up Biopsie

Der BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) dient - ähnlich wie der SLEDAI - zur Erfassung der Krankheitsaktivität des Lupus, welcher hier den Befall der Organe und Organsysteme gesondert betrachtet (148).

Die Daten werden in eine Patientenliste des Registers eingetragen, die verschiedene Eingabemasken vorsieht. Somit können zu jedem individuellen Patienten erhobene Befunde ergänzt und separat eingetragen werden. Auf folgende Eingabeformulare kann zurückgegriffen werden:

- Patientenstammdaten (Alter, Geschlecht etc.)
- Diagnose, Zeitpunkt der Erstmanifestation und Erstdiagnose, Art der Diagnosesicherung

- Nebendiagnosen
- Laborbefunde
- Klinischer Verlauf
- Medikation: Immunsuppressiva und Sonstige
- Vorliegende Befunde, evtl. mit Bildgebung
- Aktivitätsscores
- SLEDAI
- BILAG

Die folgenden Abbildungen geben einen Einblick in die Eingabeformulare des Registers.

Abb. 3: Eingabemaske „ACR-Klassifikation SLE“ der Datenbank der rheumatologischen Ambulanz der 1. Med. Klinik der Universitätsmedizin Mainz

ACR Klassifikation SLE

Patient: UKMZM1 0000944

ACR Klassifikationskriterien SLE

- Schmetterlingserythem: fixiertes Erythem, flach oder erhaben im Bereich der Wangen, meist unter Aussparung der nasolabialen Falten
- Diskoide Hautveränderungen: erythematöse, erhabene Hautflecken mit adhärennten keratotischen Anteilen und folliculärem Verschluss
- Photosensibilität: Hautrötungen, die infolge einer ungewöhnlichen Reaktion auf Sonnenlicht auftreten (anamnestisch)
- Orale Ulzerationen: orale oder nasopharyngeale Ulkusbildungen, gewöhnlich schmerzlos (ärztliche Diagnose)
- Arthritis: nicht-erosive Arthritis mit dem Befall von zwei oder mehr peripheren Gelenken, charakterisiert durch Steifigkeit, Schwellung oder Gelenkerguss
- Serositis:
 - Pleuritis - typische Anamnese für einen Pleuraschmerz oder ein Reiben, das auskultatorisch durch einen Arzt festgestellt wird, oder Nachweis Pleuraerguss
 - Perikarditis - gesichert durch ein EKG oder Reibegeräusch oder Nachweis perikardialer Erguss
- Nierenerkrankung:
 - persistierende Proteinurie von mehr als 0,5 g/Tag oder größer als 3+, wenn eine Quantifizierung nicht durchgeführt wird
 - zelluläre Zylinder, Erythrozyten, Hämoglobin-, granuläre, tubuläre oder gemischte Zylinder
- Neurologische Erkrankung:
 - Krampfanfälle - Ausschluss einer medikamentösen Induktion oder metabolischen Stoffwechselstörung: z.B. Urämie, Ketoazidose oder E'lytentgleisung
 - Psychose - ohne offensichtliche Medikamenteninduktion und Ausschluß einer metabolischen Stoffwechselstörung
- Hämatologische Erkrankung
 - hämolytische Anämie - mit Retikulozytose
 - Leukopenie - weniger als 4.000 Leukozyten/ μ l - zwei oder mehrmaliger Nachweis
 - Lymphopenie - weniger als 1.500/ μ l bei zwei oder mehr Untersuchungen
 - Thrombozytopenie - weniger als 100.000/ μ l ohne die Einnahme eines möglicherweise ursächlichen Medikaments
- Immunologische Erkrankung
 - positiver LE-Zell-Test
 - Anti-dsDNA: AK gegen native ds-DNA in einem erhöhten Titer
 - Anti-Sm: Nachweis von AK mit Sm-Antigen
 - falsch positiver serologischer Test für Syphilis, positiv für mehr als sechs Monate, gesichert über T.p. Immobilisationstest oder Fluoreszenz AK-Absorptionstest
- Antinukleäre Antikörper: Nachweis eines erhöhten ANA-Titers in der Immunfluoreszenz ohne Medikament, das einen med.-induz. SLE induzieren kann

01.01.1995 Punkte

Ändern Abbrechen

Abb. 4: Eingabemaske „SLEDAI“ der Datenbank der rheumatologischen Ambulanz der 1. Med. Klinik der Universitätsmedizin Mainz

Patient UKMZM1 0000944

SLEDAI-Score

Date 26.02.2013

Physicians Global Assessment

Seizure
 Psychosis
 Organic Brain Syndrome
 Visual Disturbance
 Cranial Nerve Disorder
 Lupus Headache
 Cerebrovascular Accidents (CVA)
 Vasculitis
 Arthritis
 Myositis
 Urinary Casts
 Hematuria
 Proteinuria
 Pyuria

New Rash
 Alopecia
 Mucosal Ulcers
 Pleurisy
 Pericarditis
 Low Complement
 Increased DNA binding
 Fever
 Leukopenia
 Thrombocytopenia

Score

Notiz

Abb. 5: Eingabemaske „FSMC“ der Datenbank der rheumatologischen Ambulanz der 1. Med. Klinik der Universitätsmedizin Mainz

Patient UKMZM1 0000944

Datum 10.09.2009

Fatigue Skala für Motonik und Kognition

1. Wenn ich mich längere Zeit konzentriere, erschöpfe ich schneller als andere Menschen in meinem Alter.

2. Meine Bewegungen werden im Zustand der Erschöpfung deutlich ungeschickter und unkoordinierter.

3. Wegen meiner Erschöpfungszustände brauche ich heute bei körperlichen Tätigkeiten häufigere und/oder längere Ruhepausen.

4. Im Zustand der Erschöpfung bin ich unfähig, Entscheidungen zu treffen.

5. Ich fühle mich heute körperlich schneller erschöpft als früher, wenn ich stressigen Situationen ausgesetzt bin.

6. Wegen meiner Erschöpfungszustände habe ich wesentlich weniger soziale Kontakte als früher.

7. Wegen meiner Erschöpfungszustände fällt es mir heute schwerer, etwas Neues zu lernen als früher.

8. Berufliche Anforderungen lassen mich geistig schneller erschöpfen als früher.

9. Erschöpfungszustände spüre ich besonders stark in meinen Muskeln.

10. Bei körperlicher Anstrengung über einen längeren Zeitraum habe ich mehr Mühe durchzuhalten als früher.

11. Meine Konzentrationsfähigkeit nimmt bei Stress beträchtlich ab.

12. Im Zustand der Erschöpfung bin ich weniger motiviert als andere Menschen, Tätigkeiten zu beginnen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind.

13. Mein Denken verlangsamt sich zusehens, wenn es heiss ist.

14. Meine Bewegungen werden im Zustand der Erschöpfung eindeutig langsamer.

15. Wegen meiner Erschöpfungszustände habe ich weniger Lust als früher, etwas zu tun, was Nachdenken erfordert.

16. Wenn sich ein Erschöpfungszustand einstellt, bin ich überhaupt nicht mehr in der Lage, schnell zu reagieren.

17. Im Zustand der Erschöpfung kommen mir bestimmte Worte nicht mehr in den Sinn.

18. Meine Aufmerksamkeit lässt im Erschöpfungszustand wesentlich schneller nach als früher.

19. Wenn es heiss ist, fühle ich mich hauptsächlich körperlich extrem schwach und energielos.

20. Im Zustand der Erschöpfung nimmt meine Vergesslichkeit merklich zu.

FSMC gesamt: 30 kognitiv: 17 motorisch: 13

3.7.3 Auswertung

Die ins Register eingetragenen Daten wurden nach Rücksprache mit Internisten/Nephrologen/Rheumatologen der Klinik überarbeitet und falls nötig korrigiert. Bei gezielten Abfragen der Datenbank wurde auf Vollständigkeit überprüft. Ergänzungen konnten jederzeit hinzugefügt werden.

Die retrospektive statistische Auswertung konnte datenbankintern durch eine Abfrage in SQL (Structured Query Language) erfolgen. Des Weiteren konnten die zusammengetragenen Informationen exportiert werden und in spezielle Statistik- und Analyseprogramme wie z.B. SPSS Statistics übertragen werden.

3.8 Statistische Verfahren

Zur Signifikanzevaluierung der p-Werte wurde beim Vergleich zwischen zwei Gruppen der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test benutzt, bei drei oder mehr Gruppen der Kruskal-Wallis-Test. Zur Korrelationsanalyse diente die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für zwei metrische Variablen, die nicht zwingend normalverteilt sind. Die jeweiligen p-Werte und Korrelationskoeffizienten werden in der Auswertung erläutert.

Die Daten repräsentieren die mittlere \pm Standardabweichung, welche mit Hilfe des Graph-Pad Prism Version 7.0 (Graph Pad, San Diego, CA, USA) erstellt wurde.

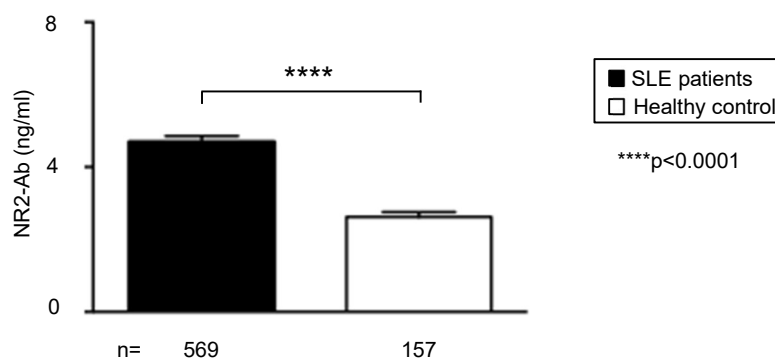
4 ERGEBNISSE

4.1 Hauptfragestellung 1: Haben SLE-Patienten eine höhere Anti-NR2-Ak-Konzentration als die gesunde Kontrollgruppe?

Mit Hilfe des Gold Dot NR2 Antibody Tests konnte die Höhe der Konzentrationswerte des Anti-NR2-Ak bei insgesamt 726 Probanden bestimmt werden. Proben von 569 SLE-Patienten und 157 gesunde Kontrollen wurden ausgewertet. Die Ergebnisse zeigen die erwartete Richtung mit einem hochsignifikanten Unterschied von $p < 0.0001$, berechnet durch den Mann-Whitney-U-Test.

Die Nullhypothese, welche keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Anti-NR2-Ak-Konzentration aufweist, kann somit abgelehnt werden.

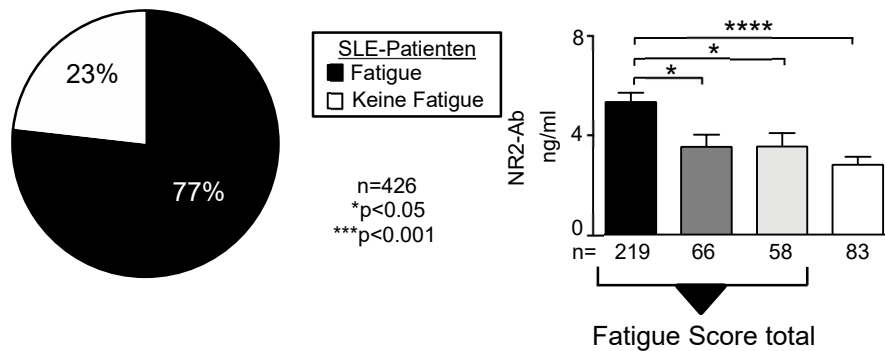
Abb. 6: Erhöhte Anti-NR2-Ak im Serum von SLE-Patienten



In dem Balkendiagramm sind auf der x-Achse SLE-Patienten und gesunde Kontrollen gegenübergestellt, auf der y-Achse sind die Werte der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum (ng/ml) aufgetragen. Es zeigten sich ein hochsignifikanter Unterschied der Konzentration mit $****p < 0.0001$.

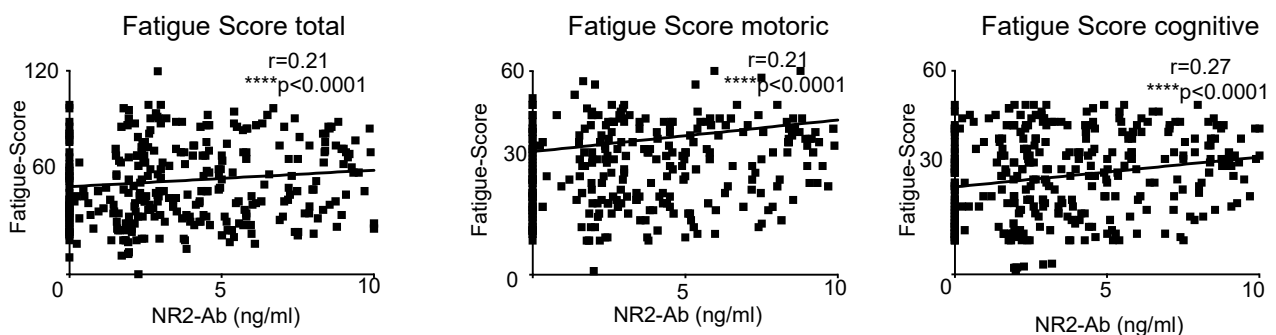
4.2 Hauptfragestellung 2: Besteht eine Korrelation zwischen der Anti-NR2-Ak-Konzentration und der Fatigue der SLE-Patienten?

Um den Zusammenhang zwischen einer Fatigue und der Anti-NR2-Ak-Konzentration herzustellen, haben wir eine Subkohorte von 426 SLE-Patienten an dem Fatigue Scale of Motor and Cognitive Functions (FSMC) teilnehmen lassen. Wir teilten die Schwere der Fatigue in vier Grade ein: schwer, mittel, leicht und keine Fatigue. Hierbei konnten wir einen signifikanten Unterschied zwischen dem Anti-NR2-Ak-Titer im Serum und der Schwere der Fatigue mit p-Werten von $*p < 0.05$ und $***p < 0.001$ aufzeigen.

Abb. 7: Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum korreliert mit Schwere der Fatigue

Das Kreisdiagramm zeigt die Verteilungshäufigkeit zwischen den Subgruppen mit und ohne Fatigue mit n=426. Im Balkendiagramm ist auf der x-Achse die numerische Verteilung der SLE-Patienten bezogen auf ihre Zuteilung zu den Schweregraden dargestellt, auf der y-Achse die Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum (ng/ml). Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen mit *p<0.05 und ***p<0.001.

Des Weiteren betrachteten wir die Einteilung der Fatigue mit Hilfe des FSMC genauer und konnten somit zwischen einer totalen, motorischen und kognitiven Fatigue differenzieren. Hierbei war ein Zusammenhang sowohl zwischen der Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum und der Fatigue gesamt, als auch der einzelnen Komponenten (Motorik und Kognition) zu beobachten. Mit den Korrelationskoeffizienten von r=0.21 (Fatigue Score total, Fatigue Score motoric) bzw. r=0.27 (Fatigue Score cognitive) und den p-Werten von p<0.0001 besteht eine schwach positive Korrelation, die als hochsignifikant bewertet wurde.

Abb. 8: Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum korreliert mit dem Fatigue Score gesamt, als auch mit dessen Differenzierung in motorisch und kognitiv

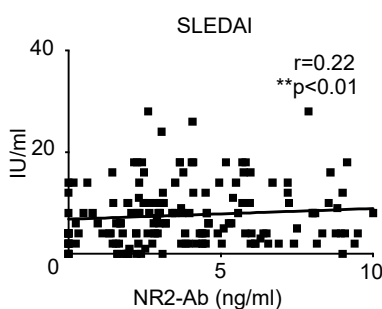
In den Streudiagrammen wird in Fatigue Score gesamt, motorisch und kognitiv unterteilt. Auf den x-Achsen sind die Anti-NR2-Ak-Konzentrationen im Serum (ng/ml) gezeigt, auf den y-Achsen der jeweilige Fatigue Score. Bei r=0.21 bzw. r=0.27 zeigt sich eine schwach positive Korrelation mit hoher Signifikanz von ****p<0.0001.

4.3 Hauptfragestellung 3: Besteht eine Korrelation zwischen der Anti-NR2-Ak-Konzentration und der Krankheitsaktivität der SLE-Patienten?

Um den Einfluss der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum auf die klinische Aktivität des SLE untersuchen zu können, haben wir diese in Verbindung mit verschiedenen Parametern gebracht. Zu diesen zählen die Bestimmung der Serumhöhe der dsDNA-Ak, Komplementfaktoren (C3c und C4), des C-reaktiven Proteins (CRP) und Kreatinins sowie die Messung der BSG nach einer bzw. zwei Stunden. Hinzu kommt die Einschätzung der generellen Krankheitsaktivität durch Zuhilfenahme des SLEDAI (Systemic Lupus Erythematoses Disease Activity Index). Da man bei der gesunden Kontrollgruppe von normalen Werten ausgeht, haben wir nur die Blutprobe von SLE-Patienten betrachtet.

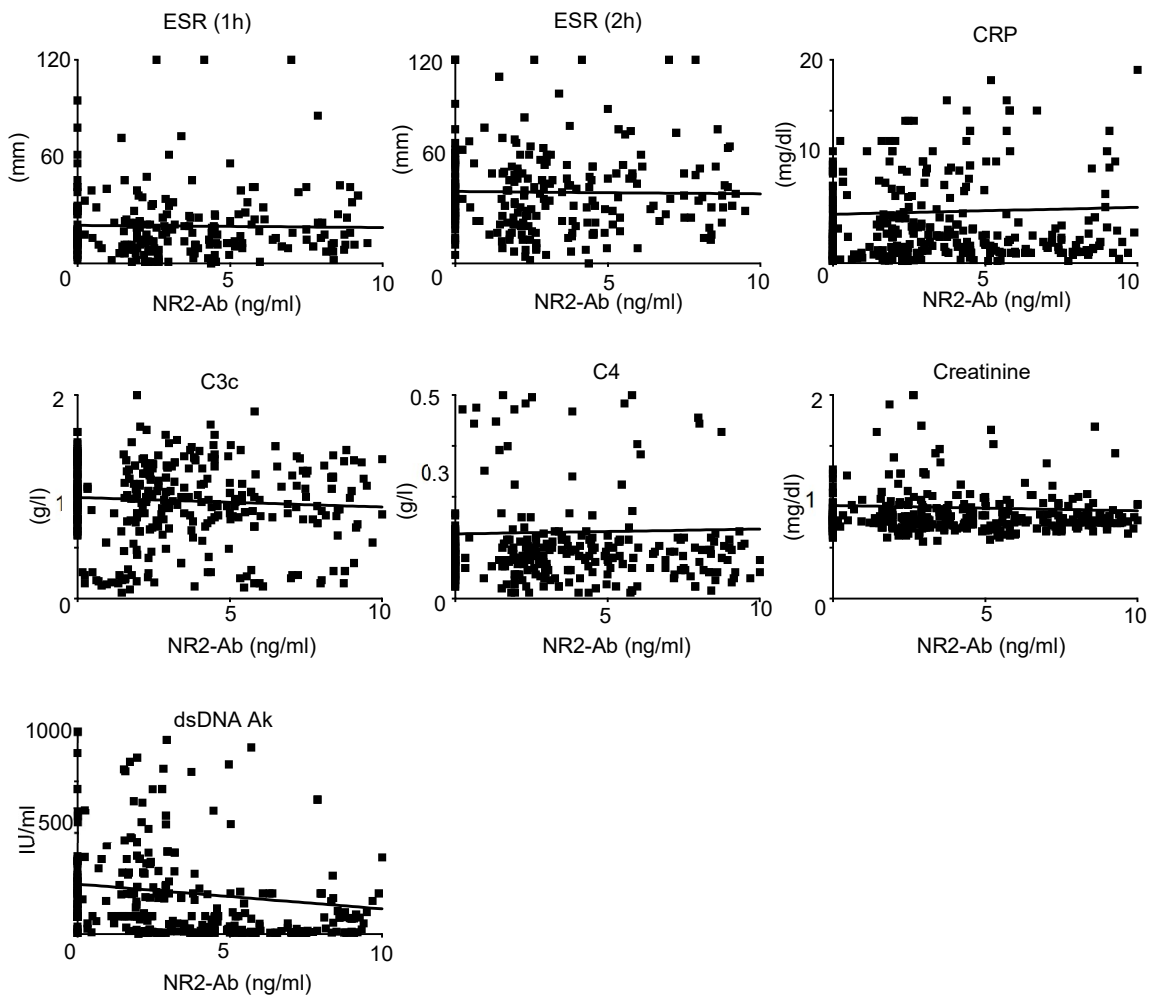
Auffallend hierbei ist die signifikante Korrelation des SLEDAI mit dem Anti-NR2-Ak-Titer mit einer schwach positiven Korrelation ($r=0.22$), die als signifikant gilt ($p<0.01$). Bei den übrigen Parametern (dsDNA-Ak-Konzentration, Komplementfaktoren, Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP, Kreatinin) wurde keine signifikante Korrelation nachgewiesen.

Abb. 9: Signifikante Korrelation der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum mit SLEDAI bei SLE-Patienten



Auf der x-Achse ist die Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum (ng/ml) aufgetragen, auf der y-Achse die Punktzahl des SLEDAI. Es zeigt sich eine signifikante Assoziation von Anti-NR2-Ak-Konzentration und SLEDAI ($r=0.22$, $**p<0.01$).

Abb. 10: Keine Korrelation der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum und dsDNA-Ak-Konzentration, Blutsenkungsgeschwindigkeit, Komplementfaktoren, CRP und Kreatinin



Auf der x-Achse ist die Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum (ng/ml) aufgetragen, auf der y-Achse die jeweiligen Parameter zur Einschätzung der Krankheitsaktivität: dsDNA-Ak-Konzentration, Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer und zwei Stunden (mm), CRP (mg/dl), Komplementfaktoren C3c und C4 (g/l) und Kreatinin (mg/dl). Es besteht hierbei bei keinem Parameter ein signifikanter Zusammenhang zu der Anti-NR2-Ak-Konzentration; dsDNA-Ak-Konzentration: $r=0.07$, $p=0.34$; ESR (1h): $r=-0.04$, $p=0.51$; ESR (2h): $r=-0.04$, $p=0.53$; C3c: $r=-0.06$, $p=0.22$; C4: $r=0.04$, $p=0.44$; CRP: $r=0.09$, $p=0.07$; Kreatinin: $r=0.01$, $p=0.85$.

4.4 Nebenfragestellung 1

Die Behandlung mit monoklonalen Antikörpern bietet neue Therapieansätze, welche sich als vielversprechend präsentieren. Der monoklonale Antikörper Belimumab bindet an das humane B-Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLyS) und blockiert die Bindung (141). Dadurch wird das Überleben der B-Zellen verhindert und eine Reduktion der Ausdifferenzierung zu immunglobulinbildenden Plasmazellen angestrebt. In den Zulassungstudien für Belimumab konnte gezeigt werden, dass sich neben dem Rückgang der klinischen Aktivität, einer Reduktion der dsDNS-Ak auch eine Verbesserung der Fatigue von ca. 15 % detektieren liess.

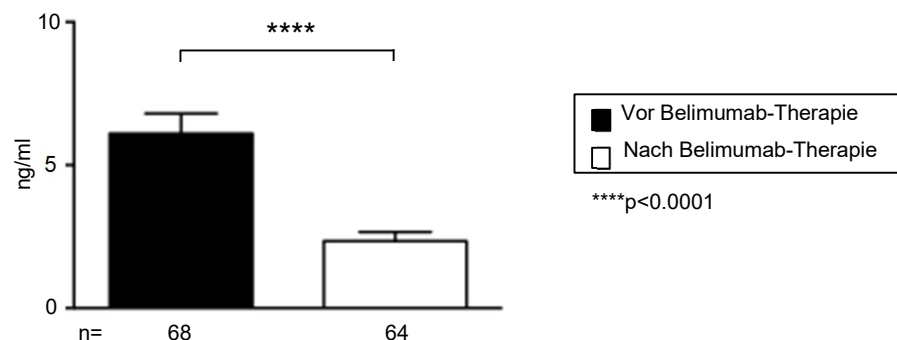
Daher haben wir eine Subkohorte von 68 Lupus-Patienten betrachtet, die an der Befragung des FSMC (Fatigue Scale of Motor and Cognitive Functions) teilgenommen haben und gleichzeitig mit Belimumab therapiert wurden. Aufgrund des parallelen Verlaufs konnten wir die Patienten vor und nach der Behandlung untersuchen und so mögliche Entwicklungen beobachten.

4.4.1 Nebenfragestellung 1.1: Hat eine Behandlung mit Belimumab Einfluss auf die Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum bei SLE-Patienten?

Wir untersuchten die Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum vor und nach der Behandlung mit Belimumab bei 68 SLE-Patienten. Vier Patienten wurden im Verlauf der Studie ausgeschlossen.

Hierbei konnten wir einen hochsignifikanten Unterschied beschreiben ($p < 0.0001$), der aufzeigt, dass die Ak-Konzentration unter Therapie deutlich gesunken ist.

Abb. 11: Signifikant gesunkene Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum von SLE-Patienten nach Belimumab-Therapie

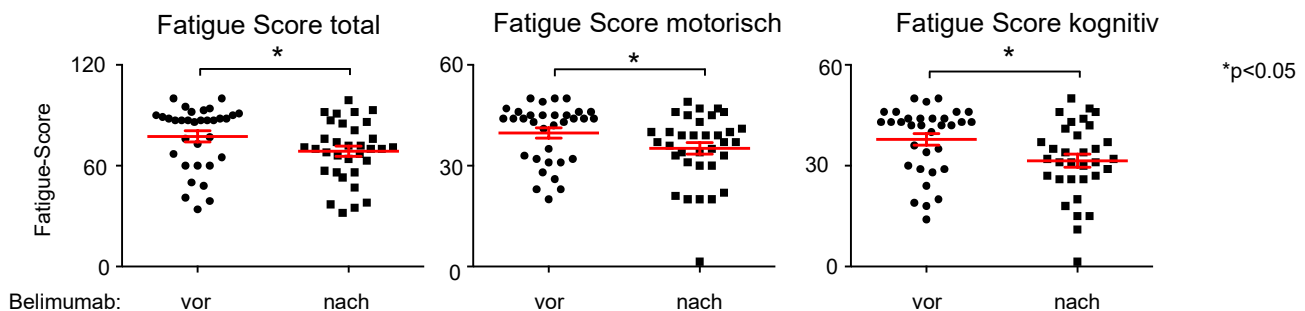


Auf der x-Achse sind die Anzahl der SLE-Patienten vor und nach der Behandlung mit Belimumab aufgetragen, auf der y-Achse die Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum (ng/dl). Es besteht ein hochsignifikanter Zusammenhang (**** $p < 0.0001$).

4.4.2 Nebenfragestellung 1.2: Hat eine Behandlung mit Belimumab Einfluss auf die Fatigue der SLE-Patienten?

Die Fatigue schränkt SLE-Patienten unterschiedlich stark ein und kann zu einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität beitragen. Somit stellt das Symptom der abnormen Müdigkeit einen wichtigen Faktor in der ganzheitlichen Betrachtung der Erkrankung dar. Um einen möglichen Unterschied in der medikamentösen Behandlung des Lupus bezüglich der Fatigue zu detektieren, haben wir die Subkohorte mit Hilfe des FSMC (Fatigue Scale of Motor and Cognitive Functions) befragt. Wichtig hierbei war uns die Differenzierung der Fatigue in Gesamtergebnis, Motorik und Kognition. Wir konnten bei allen drei Komponenten eine signifikante Reduktion des Scores unter Belimumab-Therapie im Vergleich zum Ausgangswert beobachten ($p < 0.05$).

Abb. 12: Signifikante Reduktion der Fatigue Scores (total, motorisch und kognitiv) nach Behandlung mit Belimumab im Vergleich zum Ausgangswert



Auf der x-Achse sind die Ergebnisse vor bzw. nach der Behandlung mit Belimumab bei SLE-Patienten gegenübergestellt, auf der y-Achse sind die Fatigue Scores in total, motorisch und kognitiv aufgetragen. Es zeigen sich signifikant niedrigere Werte bei sowohl dem gesamten, als auch den motorischen und kognitiven Scores nach Behandlung mit Belimumab im Vergleich zu vor der Therapie ($*p < 0.05$).

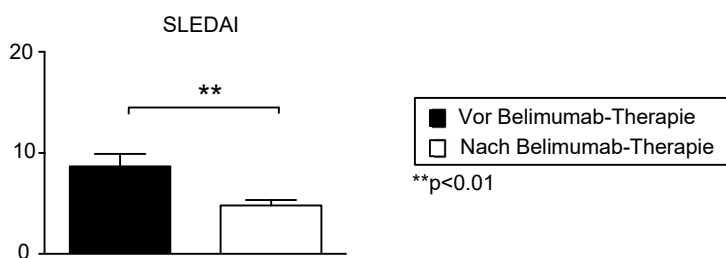
4.4.3 Nebenfragestellung 1.3: Hat die Behandlung mit Belimumab Einfluss auf die Krankheitsaktivität der SLE-Patienten?

Neben der Fatigue-Symptomatik haben wir den Einfluss des monoklonalen Antikörpers auf die klinische Aktivität des SLE betrachtet. Hierbei nutzten wir den SLEDAI und die bereits obig geschriebenen Parameter: Serumhöhe der dsDNA-Ak, Komplementfaktoren (C3c und C4), C-reaktive Protein (CRP), Kreatinin, Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer bzw. zwei Stunden.

Lediglich bei der Erhebung des SLEDAI konnten wir einen signifikanten Rückgang der Krankheitsaktivität nach Behandlung mit Belimumab im Vergleich zu vorher verzeichnen ($p < 0.01$).

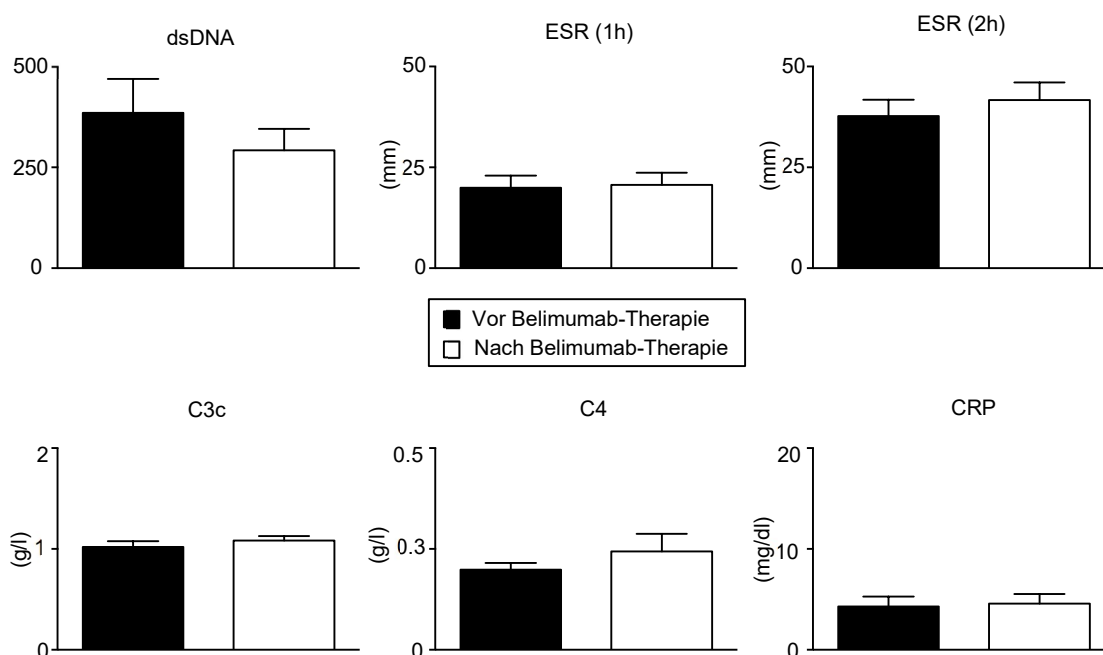
Die erhobenen Laborparameter wie dsDNA-Ak, C3c und C4, CRP, Kreatinin und Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigten keinen signifikanten Zusammenhang im Verlauf der Therapie mit dem monoklonalen Antikörper.

Abb. 13: Signifikante Erniedrigung des SLEDAI-Wertes bei SLE-Patienten nach Behandlung mit Belimumab im Vergleich zum Ausgangswert



Auf der x-Achse sind die Ergebnisse vor bzw. nach der Behandlung mit Belimumab bei SLE-Patienten gegenübergestellt, auf der y-Achse sind Werte des SLEDAI aufgetragen. Die Ergebnisse sind signifikant niedriger nach Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper im Vergleich zu vor der Therapie ($**p < 0.001$).

Abb. 14: Kein signifikanter Unterschied folgender Parameter bei vergleichender Betrachtung vor und nach Behandlung mit Belimumab: dsDNA-Ak, ESR (1 & 2 h), C3c, C4 und CRP



Auf der x-Achse sind die Befunde vor bzw. nach der Behandlung mit Belimumab bei SLE-Patienten gegenübergestellt, auf der y-Achse sind verschiedenen Parameter aufgeführt: dsDNA-Ak (IU/ml),

Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer und zwei Stunden (mm), Komplementfaktoren C3c und C4 (g/l) sowie CRP (mg/dl). Keiner der aufgeführten Parameter zeigte einen signifikanten Unterschied nach der Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper im Vergleich zu vorher.

4.5 Nebenfragestellung 2

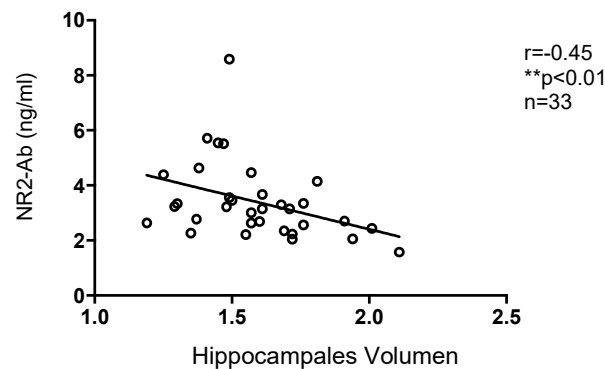
Ein möglicher Zusammenhang zwischen Anti-NR2-Ak und einem neuropsychiatrischen Lupus wird derzeit in der Literatur diskutiert. Aufgrund der obig beschriebenen signifikanten Korrelation des Ak-Titers und einer Fatigue, haben wir uns in unserer Studie zur Aufgabe gemacht, eine mögliche Ursache für eine abnorme Müdigkeit zu finden. Der Hippocampus gilt als zentrale Schaltstelle des limbischen Systems und ist für Lern- und Gedächtnisprozesse zuständig. Da dort eine besonders hohe Dichte an Anti-NR2-Ak festgestellt werden konnte, wird er im Zusammenhang mit einem NPSLE als möglichen Ort einer Pathologie neuronaler Prozesse gesehen (134).

Wir haben sowohl eine potenzielle Beziehung zwischen dem hippocampalen Volumen und der Anti-NR2-Ak-Konzentration betrachtet, als auch eine mögliche Veränderung neuronaler Zellen hinsichtlich ihrer Aktivität und Proliferation bei Anwesenheit der Antikörper.

4.5.1 Nebenfragestellung 2.1: Besteht eine Korrelation zwischen dem hippocampalen Volumen und der Anti-NR2-Ak-Konzentration?

In einer Subkohorte von 33 Lupus-Patienten, die alle eine erhöhte Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum aufweisen, haben wir den Zusammenhang zwischen dem hippocampalen Volumen und dem Ak-Titer betrachtet. Hierbei konnten wir eine negative Korrelation aufzeigen, die als signifikant gewertet wurde ($r=-0.45$, $**p<0.01$).

Abb. 15: Signifikante Korrelation des hippocampalen Volumens mit der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum



Auf der x-Achse ist das Volumen des Hippocampus aufgetragen, auf der y-Achse die Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum (ng/ml) der SLE-Patienten. Es besteht eine negative Korrelation, die als signifikant gewertet wurde ($r=-0.45$, $**p<0.01$).

4.5.2 Nebenfragestellung 2.2: Weisen SLE-Patienten eine verminderte Aktivität neuronaler Zellen auf?

Um zu prüfen, woher eine abnorme Müdigkeit oder als Differenzierung hierzu eine reduzierte Gedächtnisleistung kommen könnte, haben wir uns mit Zelllinien beschäftigt, die vergleichbar mit menschlichen neuronalen Zellen sind. Wir nutzen eine Neuroblastom-Zelllinie, um sie dem Verhalten von menschlichen Astrozyten gegenüberstellen zu können.

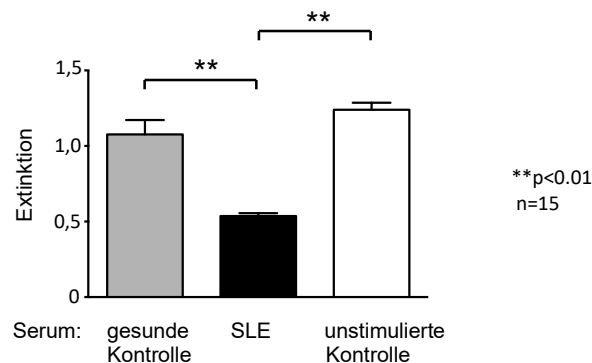
Für eine Darstellung der Stoffwechselfunktion des Astrozyten diente eine ATP-Quantifikation. Die Analyse wurde fluorometrisch und kolorimetrisch mit Hilfe des ATP-Quantifikationskits durchgeführt. Eine mögliche Proliferation ließ sich durch das Zellproliferationsreagenz MTT demonstrieren. Wir gebrauchten verschiedene Zelllinien, wie die der Neuroblastom-(CHP-126) oder Astrozytom-Zellen (CCF-STTG1), um einen möglichen Einfluss auf unterschiedliche Zelltypen feststellen zu können.

Wir betrachteten in beiden Untersuchungen gesunde Kontrollen, SLE-Patienten, die den Anti-NR2-Ak aufwiesen und unstimulierte Zellen, die nicht mit Blutseren versehen waren, um eine Negativkontrolle zu erhalten.

Bei der Untersuchung der Zellaktivität konnten wir mit Hilfe von Astrozytom-Zellen eine signifikante Abnahme 15 SLE-Patienten verzeichnen. D.h. Lupus-Patienten wiesen bei diesem Versuch signifikant niedrigere Werte der Zellaktivität auf als die gesunden Kontrollen oder unstimulierte Zellen ($p<0.01$).

Vergleichbare Werte konnten mit der Neuroblastom-Zelllinie gemessen werden, die im Folgenden nicht dargestellt werden.

Abb. 16: Signifikante Abnahme der Zellaktivität der Astrozyten bei SLE-Patienten

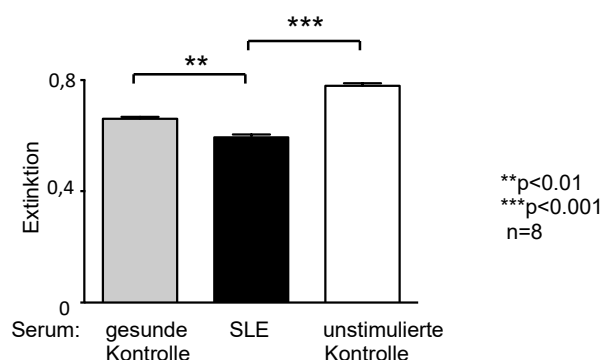


Auf der x-Achse sind die verschiedenen Proben aufgetragen, die jeweils mit dem Serum der gesunden Kontrollgruppe, der SLE-Patientengruppe oder keinem Zusatz (unstimulierte Kontrolle) inkubiert wurden. Auf der y-Achse ist die Extinktion dargestellt, die für Zu- bzw. Abnahme einer Zellaktivität bei Astrozyten steht. Es besteht ein signifikanter Unterschied sowohl zwischen der gesunden Kontrolle und den SLE-Patienten, als auch zwischen der unstimulierten Kontrolle und den SLE-Patienten (**p<0.01).

Des Weiteren betrachteten wir eine mögliche Proliferation der Astrozyten mit Hilfe der Astrozytom-Zelllinie. Hierbei ließ sich eine signifikante Reduktion der Proliferation bei acht SLE-Patienten feststellen, im Gegensatz zu der gesunden (p<0.01) und unstimulierten (p<0.001) Kontrolle.

Vergleichbare Ergebnisse erzielte die Untersuchung mit der nicht dargestellten Neuroblastom-Zelllinie.

Abb. 17: Signifikante Reduktion der Proliferation von Astrozyten bei SLE-Patienten



Auf der x-Achse sind die verschiedenen Proben aufgetragen, die aus einer gesunden Kontrolle, SLE-Patienten und der Negativkontrolle (unstimulierte Kontrolle) bestehen. Auf der y-Achse ist die Extinktion aufgetragen, die die Proliferation von Astrozyten abbildet. Es kann ein signifikanter Unterschied zwischen der SLE-Patientenkohorte und der gesunden (**p<0.01) bzw. der Negativkontrolle (***p<0.001) gemessen werden.

5 DISKUSSION

Die Ergebnisse unserer Studie weisen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant höhere Anti-NR2-Ak-Konzentrationen im Serum bei SLE-Patienten auf. Es konnte gezeigt werden, dass die Schwere der Fatigue mit der Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration signifikant korreliert und mit Hilfe des FSMC differenziert darstellbar ist. Durch die Behandlung mit dem monoklonalen Ak Belimumab bei einer Subkohorte der SLE-Patienten konnte eine Erniedrigung der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum und ein Rückgang der gemessenen Fatigue verzeichnet werden.

Erhöhte Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum bei SLE-Patienten

Unsere Untersuchungen ergaben bei 569 SLE-Patienten eine höhere Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum als bei der Kontrollgruppe, die aus 157 gesunden Probanden bestand. Die Korrelation wurde als hochsignifikant beschrieben.

In der Literatur sind vergleichbare Ergebnisse verzeichnet. Lauvnes et al. bieten in einer Publikation im Jahr 2011 eine Übersicht aus 13 Studien (149), von denen etwa ein Drittel eine erhöhte Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum aufweisen (7, 100, 101, 132, 150, 151). Im Gegensatz hierzu konnten Kozora et al. keinen signifikanten Unterschied der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum zwischen SLE-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe feststellen ($p=0.47$) (152).

Drei Studien beleuchteten den Zusammenhang des Antikörpers im Liquor mit neuropsychiatrischen Manifestationen (5, 102, 106). Die Höhe des Antikörpers ist im Blut höher als im Liquor (5, 102) und weist eine positive Korrelation bezüglich der Konzentration im Serum und Liquor auf (5). Das Vorhandensein der Anti-NR2-Ak im Liquor wurde häufiger bei SLE-Patienten beobachtet als bei Patienten ohne Autoimmun- oder neuropsychiatrische Erkrankungen (106).

So stellt sich die Frage, in welchem Medium die Ak-Konzentration gemessen werden soll. Wir nutzten die Bestimmung im Serum, da sie weniger Nachteile birgt. Eine Liquorpunktion ist risikoreicher und mit einem höheren kosten- und arbeitstechnischen Aufwand verbunden als eine Blutentnahme. Dennoch scheint die Cerebrospinalflüssigkeit in Bezug auf eine neuropsychiatrische SLE-Beteiligung einen Vorteil in der Diagnostik zu spielen und wird deshalb von Yoshio et al. empfohlen (5). Ebenso befürwortet Hanly et al. eine Liquoruntersuchung neben der

neuroradiologischen Bildgebung bei Diagnosestellung, um eine Infektion auszuschließen und gleichzeitig Autoantikörper detektieren zu können (142).

Hilfreich wäre es demnach, eine neuartige Messmethode zu finden, die wenig invasiv ist und dennoch die Bestimmung der Bestandteile im Liquor (v.a. der Autoantikörper) ermöglicht.

Die Fatigue als eigenständiges Krankheitsbild und deren Beurteilung mit Hilfe des FSMC

Die Fatigue ist ein Symptom, welches häufig mit Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis oder Krebsdiagnosen assoziiert ist. Auch bei Lupus-Patienten stellt es mit einer Prävalenz von 67-90% ein häufiges Symptom dar (1), wobei die Zahlenangaben hierbei stark variieren (112, 116, 117). Betroffene beschreiben das Symptom als eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität (153), das auf diese sogar größeren Einfluss zu nehmen scheint als die Krankheitsaktivität selbst (3). Die Tatsache, dass es in einer Studie von Krupp et al. von 53% der SLE-Patienten als der am meisten einschränkende Faktor beschrieben wird, unterstreicht die zentrale Position der abnormen Müdigkeit (2). Die Symptomatik der erschöpften Kraftreserven und des gesteigerten Ruhebedürfnisses ist dennoch nicht in den ACR-Kriterien für einen SLE mit oder ohne neuropsychiatrische Beteiligung aufgenommen worden (9, 10). Die These, dass die Fatigue eine milde Verlaufsform des NPSLE sein könnte, befürworten wir nicht, auch wenn die Abgrenzung hierzu komplex ist. Patienten mit einem inaktiven Lupus können dennoch erhöhte Fatigue-Werte aufweisen (112). Hierfür spricht ebenso, dass das Phänomen der abnormen Müdigkeit auch bei anderen Erkrankungen auftritt und nicht speziell mit einem NPSLE assoziiert werden muss. Demnach betrachten wir die Fatigue als eigenständiges Krankheitsbild.

Die Ätiologie des Symptoms ist noch nicht ausreichend verstanden, wobei man am ehesten von einem multifaktoriellen Geschehen ausgeht. Da kein pathognomonischer Marker oder ein bildgebendes Korrelat für die Fatigue existiert, werden Fragebögen eingesetzt, die abhängig von der Selbstbeurteilung des Patienten sind. Da es hiervon eine sehr große Anzahl gibt und keine Leitlinie eine Präferenz ausspricht, wird von den Fragebögen uneinheitlich Gebrauch gemacht. Wir haben unsere Untersuchungen mit

Hilfe des „Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions“ (FSMC) durchgeführt, da er zwischen einer generellen, motorischen und kognitiven Fatigue differenziert. Ursprünglich ist der Test zur Begutachtung der Fatigue bei Multiple Sklerose-Patienten entwickelt worden (114). Die dort enthaltenen 20 Fragen dienen zur präziseren Einstufung der Schwere der Fatigue sowie der Unterteilung in die genannten Komponenten. Somit besteht ein eindeutiger Vorteil gegenüber eindimensionalen Messmethoden durch z.B. den „Fatigue Severity Score“ FSS. Die genauere Betrachtung der Fatigue und deren Ausprägung sind aus ärztlicher Sicht von großem Nutzen, um die Vielzahl der betroffenen Patienten besser verstehen und direkter auf deren Beschwerden eingehen zu können. Aus diesem Grund empfehlen wir den einheitlichen Gebrauch eines multidimensionalen Tests wie dem FSMC bei einer Beteiligung der Fatigue-Symptomatik.

Wichtig hierbei ist zudem die vorangegangene Abgrenzung einer Depression, um eine Differenzierung der Thematik gewährleisten zu können. Wir haben mit Hilfe des Beck-Depressions-Inventars (BDI) unsere Patientengruppe vorselektiert, und so eine Depression vorab ausschließen können. Dennoch konnten wir pathologisch erhöhte Fatigue-Messwerte verzeichnen. Eine genaue Trennung zwischen einer Fatigue und Depression ist schwierig, da die Symptome parallel bestehen können, sich überschneiden und je nach Patient unterschiedlich beschrieben werden. Einige Studien weisen auf einen starken Zusammenhang zwischen den beiden Parametern hin. So sehen Tench et al. die depressive Verstimmung als wichtigsten Einflussfaktor auf die Müdigkeit (112). In einer deutsch-französischen Multicenter Studie mit 570 Patienten konnte eine starke Assoziation zwischen einer Depression oder Angststörung mit der Fatigue aufgezeigt werden, insbesondere wenn eine schwere Fatigue-Symptomatik bestand (154).

Vergleichsstudien, die die Thematik genauer beleuchten und die beiden Krankheitsbilder gegenüberstellen, könnten hilfreich bei einer weiteren Differenzierung sein.

Schwere der Fatigue korreliert mit Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum bei SLE-Patienten

In der Literatur wird häufig der Zusammenhang zwischen einem neuropsychiatrischen Lupus und Anti-NR2-Ak hergestellt. Derzeit gibt es keine Veröffentlichung bezüglich

eines Zusammenhangs der Anti-NR2-Ak und des Symptoms der Fatigue, weshalb wir diesem Thema besondere Aufmerksamkeit zukommen lassen wollten.

Unsere Untersuchungen ergaben erhöhte Fatigue-Werte bei ca. 77% der 426 Lupus-Patienten. Die Werte wurden mit Hilfe des FSMC gemessen und in vier Ausprägungsgrade eingeteilt (schwer, mittel, leicht und keine Fatigue). Etwa die Hälfte der Patienten sind von einer schweren Symptomatik betroffen. Auffallend hierbei ist die positive Assoziation mit der Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum. D.h. hohe Ak-Titer gehen mit einer schwereren Fatigue-Symptomatik einher als niedrigere Anti-NR2-Ak-Konzentrationen. Durch die Nutzung eines multidimensionalen Tests konnten wir eine Differenzierung der Müdigkeit in generell, motorisch und kognitiv aufzeigen. Hierbei stellten wir mit hoher Signifikanz sowohl bei der totalen, als auch bei der Unterscheidung in motorisch und kognitiv eine schwach positive Korrelation zur Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum fest.

Die Ätiologie der Fatigue ist bisher nicht ausreichend verstanden und erschwert somit die Diagnostik und therapeutische Behandlung. In der Literatur wird der neuropsychiatrische Lupus in Verbindung mit den Anti-NR2-Ak gebracht, auch wenn der genaue Hintergrund noch nicht geklärt ist. Aufgrund unserer Studiendaten liegt es nahe, sich zu fragen, ob die Ergebnisse in Beziehung zueinander stehen. Wir sehen hierbei einen Zusammenhang und die Möglichkeit eines neuen Messwerkzeugs der Fatigue durch die Ak-Konzentrationsbestimmung. Ob Anti-NR2-Ak ein laborchemisches Korrelat der Fatigue sind und in welchem Medium (Serum oder Liquor) sie nachzuweisen sind, gilt es noch in weiterführenden Studien zu belegen.

Die Korrelation der Entzündungsaktivität des SLE mit der Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum

Um eine Entzündungsaktivität des SLE abschätzen zu können, haben wir verschiedene Parameter betrachtet. Zum einen kam der SLE Disease Activity Index (SLEDAI) zum Einsatz, um eine allgemeine Übersicht über die Beteiligung der neun wichtigsten Organsysteme zu erhalten (14). Zum anderen nutzten wir allgemein verbreitete laborchemische Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein (CRP) für entzündliche Prozesse im Körper allgemein, Kreatinin für die Einschätzung der Nierenfunktion, Komplementfaktoren (C3c und C4) als Akute-Phase-Proteine und Teil des unspezifischen humoralen Immunsystems und die Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Letztere kann im Rahmen einer Inflammation erhöht sein. Die Bestimmung des dsDNA-Ak wird in der Diagnostik des SLE am häufigsten genutzt, auch wenn er hierfür nicht pathognomonisch ist. Die „Rheumatism Task Force“ (EULAR) empfiehlt die Messung der Komplementfaktoren (C3c, C4) und dsDNA-Ak im Serum als mögliche prognostische Marker für die Krankheitsaktivität und Outcome der SLE-Patienten (138).

Die Werte des SLEDAI korrelieren in unserer Studie schwach positiv und signifikant mit der Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum. Im Gegensatz hierzu konnten wir keinen Zusammenhang zu einer erhöhten dsDNA-Ak-Konzentration feststellen. Yoshio et al. beschreiben diesbezüglich keinen Zusammenhang zwischen der dsDNA- und Anti-NR2-Ak-Konzentration im Liquor in ihrer Studie aus dem Jahr 2006 ($r=0.052$, $p=0.728$) (5). Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Gono et al., die keine Korrelation zwischen dem Anti-NR2-Ak-Titer im Serum und dsDNA-Ak ($r=0.16$, $p=0.095$), SLEDAI ($r=0.19$, $p=0.049$) sowie C3 ($r=-0.11$, $p=0.24$) messen konnten (7). Unsere Untersuchungen zu den übrigen Entzündungsparametern (BSG, C3c und C4, CRP und Kreatinin) erzielten ebenfalls keine signifikanten Resultate. Aufgrund der fehlenden Korrelation und Signifikanz sehen wir keinen Einfluss der Entzündungsaktivität des SLE auf die Höhe des Anti-NR2-Ak-Titers.

Der Einfluss von Belimumab auf die Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration, Fatigue und Krankheitsaktivität bei SLE-Patienten

Die bedeutende Rolle der B-Lymphozyten in der Pathogenese des SLE hat den Fokus auf eine spezifische, B-Zell gerichtete Therapie gelenkt. Die europäische Zulassung des monoklonalen Antikörpers Belimumab im Jahr 2011 bietet durch die Bindung und Blockierung des B-Lymphozytenstimulators (BLyS) eine solche „Zusatztherapie“. Aufgrund des aktuellen Kenntnisstandes wird eine Behandlung mit Belimumab nur empfohlen, wenn bei dem Patienten ein gesicherter klinischer und serologisch aktiver SLE nachgewiesen werden konnte, der nicht durch eine Standardtherapie zu beherrschen ist. Letztere sollte ein Antimalariamittel und Immunsuppressiva beinhalten, welche sich vorab bei dem Patienten als verträglich gezeigt haben.

Wir erstellten in unserer Studie eine Subgruppe von 68 SLE-Patienten, die mit Belimumab aufgrund der obig genannten Indikationen behandelt wurden. Gleichzeitig

haben wir Fatigue Scores anhand des FSMC erhoben und Anti-NR2-Ak-Konzentrationen im Serum gemessen. Somit konnten wir vergleichende Ergebnisse vor und nach Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper erzielen. Zum einen konnten wir hochsignifikant erniedrigte Anti-NR2-Ak-Titer im Blut nach der Behandlung mit Belimumab im Vergleich zum Ausgangswert messen ($p < 0.0001$).

Zum anderen konnten wir eine signifikante Reduktion der Fatigue nachweisen, die sowohl bei der gesamtheitlichen Betrachtung der Müdigkeit, als auch bei deren Differenzierung in motorisch und kognitiv bestand ($p < 0.05$). Dieses Resultat stimmt mit denen aus zwei multizentrischen, randomisierten Phase III Studien „BLISS-52“ und „BLISS-76“ überein, die zur Zulassung der Belimumab-Therapie beigetragen haben. Hierbei wurden über eine Dauer von 52 bzw. 76 Wochen insgesamt 1684 Patienten eingeschlossen, die trotz individuell angepasster Standardtherapie unter klinisch und serologisch aktivem SLE litten. Es konnte in einer Subgruppe, die sich in zwei verschiedene Ak-Dosierungen aufteilt [Belimumab 1 mg/kg ($n=284$), Belimumab 10 mg/kg ($n=305$)], eine Abnahme der Fatigue bereits nach acht Wochen gezeigt werden, die bis zum Studienende anhielt (155).

Des Weiteren betrachteten wir mögliche Unterschiede nach der Ak-Therapie im Vergleich zum Ausgangswert bezüglich der klinischen Aktivität des Lupus. Mit der Abnahme des SLEDAI konnten wir eine signifikante Verbesserung der Erkrankung verzeichnen ($p < 0.01$). Bei den übrigen gemessenen Parametern wie dem dsDNA-Ak, Komplementfaktoren (C3c, C4), der Blutsenkungsgeschwindigkeit und dem C-reaktiven Protein ergab sich kein signifikanter Zusammenhang. Im Gegensatz hierzu wird bei der bereits erwähnten Phase III Studie deutlich, dass es unter Belimumab-Therapie zu einem Anstieg des Komplements und einer Erniedrigung der dsDNA-Ak kommt (155). Bereits nach acht Wochen war eine Normalisierung des C3 und dsDNA-Ak-Titers zu erkennen (156).

Der derzeitige Einsatz des monoklonalen Antikörpers beschränkt sich auf strenge Indikationsstellungen. Die Studienlage bei schwerer aktiver Lupusnephritis und ZNS-Beteiligung ist nicht ausreichend erforscht und deswegen noch nicht zugelassen. Auch eine schwere Fatigue-Symptomatik allein reicht nicht für die Verschreibung des Medikamentes aus. Die Betrachtung des Einflusses der abnormen Müdigkeit auf die eingeschränkte Lebensqualität der Betroffenen zeigt die Bedeutsamkeit des Symptoms im Gesamtbild. Es stellt sich also die Frage, ob man die Indikationsstellung für die Ak-Therapie lockern könnte oder die Fatigue darin aufnimmt, damit Patienten

mit einer besonders schwerwiegenden Symptomatik ebenfalls davon profitieren könnten, auch wenn sie nicht alle Kriterien hierfür erfüllen. So könnte z.B. ein seronegativer Patient mit einem klinisch aktiven Lupus und schwerer Müdigkeitssymptomatik einen Nutzen aus der Belimumab-Therapie ziehen, wenn die Standardtherapie bei ihm wirkungslos ist. Dieser Zusammenhang müsste allerdings erst noch in Vergleichsstudien untersucht und bestätigt werden.

Hippocampale Volumenreduktion und Anti-NR2-Ak

Derzeit wird häufig in der aktuellen Literatur diskutiert, dass die Anwesenheit von Anti-NR2-Ak im Gehirn zu einer Volumenreduktion des Hippocampus führen kann. Ob eine hippocampale Atrophie ein Grund für die Fatigue-Symptomatik bei SLE-Patienten sein könnte, soll nun näher betrachtet werden.

NR2-Rezeptoren spielen als Teil des exzitatorischen glutamatergen Systems eine bedeutende Rolle in der Gedächtnisbildung, bei Lernprozessen und bei der Emotionsbildung (90, 136). Die Rezeptoren sind ubiquitär im Gehirn verteilt, wobei man eine besonders hohe Dichte im Bereich der Hippocampi verzeichnen kann, denen ebenfalls eine besondere Rolle bezüglich Gedächtniskonsolidierung und Lernvorgängen zuteil wird (90, 135). Somit liegt der Gedankengang nahe, dass es bei der Bildung von Antikörpern gegen diese Strukturen zu verschiedenen Pathologien wie z.B. einer kognitiven Dysfunktion kommen kann (7). Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass es bei der Bindung der Antikörper an aktivierte Rezeptoren dosisabhängig zum exzitotoxischen neuronalen Zelltod kommt. (7, 93, 94). In humanen Studien wurde allerdings deutlich, dass Anti-NR2-Ak per se nicht obligat eine Pathologie auslösen und Interaktionen mit der Umwelt und krankheitsspezifischen Risikofaktoren wichtige, einflussnehmende Variablen sind (4, 157).

Die Betrachtung des Zusammenhangs neuropsychiatrischer Manifestationen und der Präsenz von Anti-NR2-Ak im Liquor wird in mehreren Studien diskutiert (5, 102, 135). Eine vergleichende Metaanalyse reflektiert diese Assoziation kritisch und kommt zu dem Schluss, dass die Antikörper potentielle Biomarker für einen NPSLE sein könnten (4). In einer Publikation von Appenzeller et al. aus dem Jahr 2006 konnte zudem eine hippocampale Atrophie bei SLE-Patienten beschrieben werden (134), die in weiterführenden Studien in Verbindung mit Anti-NR2-Ak im Liquor gebracht werden (135).

Ob eine durch Antikörper bedingte Atrophie der Hippocampi zu einem NPSLE führen kann, ist nicht ausreichend geklärt. Wir haben es uns in dieser Studie mit der Betrachtung einer Subkohorte zur Aufgabe gemacht, diese These im Zusammenhang mit einer Fatigue-Symptomatik zu beleuchten.

Die genaue Pathogenese einer Fatigue ist nicht ausreichend verstanden. Da den Hippocampi Funktionen in der Ausbildung von Emotionen und weiteren komplexen neuronalen Vorgängen zugeordnet werden, kann man daraus schließen, dass es bei einer Fehlregulation des Systems zur Manifestation verschiedener Symptome kommen könnte. So könnte also eine Fatigue-Symptomatik mit einer Reduktion des hippocampalen Volumens einhergehen, welches aufgrund eines Zelluntergang durch Anti-NR2-Ak entstanden ist. Dies überschneidet sich mit unseren Beobachtungen einer erhöhten Ak-Konzentration bei SLE-Patienten und der damit verbundenen signifikanten Korrelation mit einer Fatigue.

Ob wir die Fatigue hierbei als solche gemessen haben oder ob es sich lediglich um eine reduzierte Gedächtnisleistung handelt, die sich als Müdigkeit maskiert und von Betroffenen auf diese Weise empfunden wird, geht nicht aus unseren Untersuchungen hervor und müsste in weiterführenden Studien differenziert werden.

Um zu zeigen, dass neuronale Zellen bei SLE-Patienten Unterschiede in ihrer Aktivität und Proliferation im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe aufweisen und somit zur Pathogenese der Fatigue beitragen können, haben wir eine in vitro Untersuchung durchgeführt. Hierbei konnten wir zeigen, dass die Anwesenheit von Anti-NR2-Ak im Serum von Lupus-Patienten hemmend auf Astrozyten wirkt. Sowohl die Zellaktivität als auch die Proliferation von Astrozyten wurden im Vergleich zur gesunden und Negativ-Kontrolle signifikant niedriger gemessen. Daraus lässt sich schließen, dass es durch eine verminderte Stoffwechselfunktion und herabgesetztes Wachstum zu Einschränkungen oder sogar dem Untergang der Nervenzellen kommen kann. Dies könnte dosisabhängig oder im Zusammenspiel mit anderen inflammatorischen Prozessen in der Ausbildung einer Fatigue-Symptomatik resultieren.

Der Weg der Anti-NR2-Ak ins Gehirn

Falls Anti-NR2-Ak ursächlich für die Ausbildung neuropsychiatrischer Manifestationen oder einer Fatigue-Symptomatik sind, bleibt dennoch zu klären, wo die Antikörper ursprünglich gebildet wurden und wie sie in das zentrale Nervensystem gelangen.

Hierbei steht die Theorie der intrathekalen Bildung der gegenüber, die eine Störung der Bluthirnschranke für den Eintritt von peripher gebildeten Antikörpern voraussetzt. In der Literatur wird eine extrathekale Bildung als wahrscheinlichste These gesehen (95, 158, 159). Um einen Übertritt der Antikörper, die immunologisch mit dsDNA-Ak verwandt sind (93), vom Blut in den Liquor ermöglichen zu können, muss die Integrität der BHS herabgesetzt sein. Eine erhöhte Durchlässigkeit der Barriere für z.B. Proteine kann mit Hilfe des Albumin-Quotienten (Konzentrationsverhältnis Liquor zu Serum) laborchemisch errechnet und nachgewiesen werden (160). Die Gründe für eine Störung der BHS sind vielfältig. Zum einen spielen krankheitsspezifische Faktoren wie mikrothrombotische Ereignisse und persistierende Inflammationen eine Rolle (97). Zum anderen werden störende Einflüsse durch Hypertension oder das Rauchen diskutiert (98, 99). Sharp et al. konnten zeigen, dass Glutamat in exzitotoxischen Leveln zu einem Verlust der BHS-Integrität führen kann. Die hier gelegenen Endothelzellen exprimieren Proteine für den NMDA-Rezeptor und können so bei Überaktivierung zu einem Ausfall der Barrierefunktion führen (96). So könnten die bei SLE-Patienten nachgewiesenen Anti-NR2-Ak peripher gebildet werden und zu einer Störung der BHS beitragen. Nach dem Übertritt in die zerebrospinale Flüssigkeit würden die Antikörper demnach an ubiquitär gelegene Glutamatrezeptoren im Gehirn binden und sich durch einen neuropsychiatrischen Lupus oder Fatigue-Symptomatik manifestieren können. Unterstützt wird diese Theorie durch einen Versuch von Yoshio et al. in der Studie aus dem Jahr 2006. Hier konnte durch Steroidgabe eine Stabilisierung der BHS erreicht und daraufhin eine geringere Konzentration der Anti-NR2-Ak im Liquor gemessen werden (5).

Die empirisch gewonnenen Ergebnisse der extrathekalen Bildung der Antikörper mit Übertritt in den Liquor aufgrund herabgesetzter Integrität der BHS müssten in weiterführenden Studien evaluiert und bestätigt werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Der systemische Lupus erythematodes präsentiert sich in variierender Ausprägung als Autoimmunerkrankung, die sich in verschiedenen Organsystemen manifestieren kann. Im Rahmen einer neuropsychiatrischen Beteiligung wird in der Literatur derzeit eine Korrelation mit Antikörpern gegen glutamaterge NMDA-Rezeptoren (Anti-NR2-Ak) diskutiert (7, 149). Aufgrund der komplexen Differenzierung zwischen einem NPSLE und einer Fatigue-Symptomatik und möglichen pathogenetischen Überschneidungen, wollten wir in dieser Arbeit den Einfluss der Anti-NR2-Ak auf die Grunderkrankung und insbesondere auf das Symptom der abnormen Müdigkeit genauer beleuchten.

Wir konnten zeigen, dass Lupus-Patienten signifikant höhere Anti-NR2-Ak-Konzentrationen im Serum aufweisen als die gesunde Kontrollgruppe. Zudem betrachteten wir die Höhe der Ak in Bezug auf eine Fatigue. Bei etwa drei Viertel der SLE-Patienten konnten wir eine Fatigue messen, wovon die Hälfte eine schwere Symptomatik aufwies. Sowohl die Schwere der Fatigue, als auch deren Differenzierung in generell, motorisch und kognitiv verzeichneten signifikante Korrelationen mit der Höhe der Anti-NR2-Ak-Konzentration im Serum. Konkret bedeutet das, dass wir höhere Ak-Titer bei schwereren Fatigue-Verläufen nachweisen konnten als bei leichten. Für die detaillierte Begutachtung der abnormen Müdigkeit nutzten wir den FSMC als multidimensionalen Test. Um Überschneidungen zu minimieren, haben wir vor Studienbeginn mit Hilfe des BDI eine Depression bei der Lupus-Kohorte ausgeschlossen. Die Ergebnisse lassen die Interpretation zu, mit der Erhebung der Anti-NR2-Ak-Konzentration ein neues, objektivierbares Messverfahren für die Fatigue, deren Abgrenzung zu einer depressiven Verstimmung und einen möglichen therapeutischen Ansatz gefunden zu haben.

Unsere Untersuchungen zur Korrelation des Ak und der klinischen Aktivität des Lupus kamen hinsichtlich der dsDNA-Ak-Konzentration, BSG, Komplementfaktoren (C3c, C4), CRP und Kreatinin zu keinem signifikanten Resultat. Lediglich aus der Analyse mit SLEDAI ließ sich ein signifikanter Zusammenhang ableiten, der jedoch in vergleichender Literatur nicht bestätigt werden konnte (5, 7). Aufgrund der heterogenen Datenlage verschiedener Studien und der dadurch eingeschränkten Aussagekraft sehen wir keinen Einfluss der Anti-NR2-Ak-Konzentration auf die Krankheitsaktivität des SLE.

Als Nebenfragestellung beschäftigte uns die Wirkung des humanen monoklonalen Ak Belimumab auf eine Subkohorte der Lupus-Patienten. Sowohl bei der Höhe der Ak-Konzentration im Serum, als auch bei der Erhebung des Fatigue Scores konnten wir eine signifikante Reduktion unter Belimumab-Therapie nachweisen. Bei der klinischen Aktivität des Lupus konnten wir diesen Effekt bezüglich dsDNA-Ak, BSG, Komplementfaktoren (C3c, C4) und CRP nicht erzielen. Die Betrachtung des SLEDAI ist hiervon mit einer leichten, signifikanten Abnahme ausgenommen. Die deutliche Verbesserung der Fatigue-Symptomatik unter Belimumab-Behandlung könnte eine neue Therapiestrategie bieten, wenn sich die bisher strenge Zulassung des Medikamentes (für gesicherten klinisch und serologisch aktiven Lupus unter refraktärer Standardtherapie) um diese Indikation erweitern ließe.

Peripher gebildete Anti-NR2-Ak, die durch einen Verlust der BHS-Integrität in den Liquor gelangen, scheinen zu einer hippocampalen Atrophie führen zu können (135). In unserer Studie konnten wir eine verminderte Aktivität und Proliferation von Astrozyten bei Anwesenheit von Anti-NR2-Ak darstellen. Dies spiegelt die Einschränkung und den potentiellen Untergang der Nervenzellen durch die hemmende Wirkung des Ak im Hippocampus wider, welche für die Manifestation einer Fatigue verantwortlich sein könnten.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg D, Newman S. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2012;21(5):465-76.
2. Krupp L, LaRocca N, Muir J, Steinberg A. A study of fatigue in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 1990;17(11):1450-2.
3. Choi S, Kang J, Park I, Lee Y, Song J, Park Y, et al. Subscale analysis of quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: association with depression, fatigue, disease activity and damage. *Clinical and Experimental Rheumatology-Incl Supplements*. 2012;30(5):665.
4. Tay SH, Fairhurst A-M, Mak A. Clinical utility of circulating anti-N-methyl-d-aspartate receptor subunits NR2A/B antibody for the diagnosis of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an updated meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2017;16(2):114-22.
5. Yoshio T, Onda K, Nara H, Minota S. Association of IgG anti-NR2 glutamate receptor antibodies in cerebrospinal fluid with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(2):675-8.
6. Gaynor B, Putterman C, Valadon P, Spatz L, Scharff MD, Diamond B. Peptide inhibition of glomerular deposition of an anti-DNA antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(5):1955-60.
7. Gono T, Kawaguchi Y, Kaneko H, Nishimura K, Hanaoka M, Kataoka S, et al. Anti-NR2A antibody as a predictor for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2011;50(9):1578-85.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1982;25(11):1271-7.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatism*. 1997;40(9):1725-.
10. Liang MH, Corzillius M, Bae SC, Lew RA, Fortin PR, Gordon C, et al. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(4):599-608.
11. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.

12. Tunnicliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, monitoring, and treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic review of clinical practice guidelines. *Arthritis care & research*. 2015;67(10):1440-52.
13. Bertsias G, Ioannidis J, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce I, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;annrheumdis130476.
14. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35(6):630-40.
15. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus. *American journal of clinical dermatology*. 2009;10(6):365-81.
16. Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clinics in dermatology*. 1985;3(3):58-68.
17. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Annals of Internal Medicine*. 1982;97(5):664-71.
18. De Berker D, Dissanayeka M, Burge S. The sequelae of chronic cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 1992;1(3):181-6.
19. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arensmeier M, et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients. *Acta dermato-venereologica*. 1997;77(4):305-8.
20. Siegel M, Lee SL, editors. *The epidemiology of systemic lupus erythematosus. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1973: Elsevier.
21. Danchenko N, Satia J, Anthony M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308-18.
22. Toloza SM, Uribe AG, McGwin G, Alarcón GS, Fessler BJ, Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXIII. Baseline predictors of vascular events. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(12):3947-57.
23. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*. 1998;41(5):778-99.
24. Ward MM. Prevalence of physician-diagnosed systemic lupus erythematosus in the United States: results from the third national health and nutrition examination survey. *Journal of Women's Health*. 2004;13(6):713-8.

25. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *Journal of chronic diseases*. 1955;1(1):12-32.
26. Fernández M, Alarcón GS, Calvo-alén J, Andrade R, McGwin G, Vilá LM, et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Care & Research*. 2007;57(4):576-84.
27. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 2006;85(3):147-56.
28. Manger K, Manger B, Repp R, Geisselbrecht M, Geiger A, Pfahlberg A, et al. Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(12):1065-70.
29. Urman JD, Lowenstein MB, Abeles M, Weinstein A. Oral mucosal ulceration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1978;21(1):58-61.
30. Wysenbeek AJ, Leibovici L, Amit M, Weinberger A. Alopecia in systemic lupus erythematosus. Relation to disease manifestations. *J Rheumatol*. 1991;18(8):1185-6.
31. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2009;23(4):495-506.
32. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, Abello M, Alarcon-Segovia D. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6(3):235-42.
33. Alarcón-Segovia D, DelezÉ M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine*. 1989;68(6):353-65.
34. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-6.
35. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *The American journal of medicine*. 2007;120(7):636-42.
36. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus: report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *The American journal of medicine*. 1980;69(2):187-94.
37. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*. 2004;65(2):521-30.

38. Coleman ML, Sahai EA, Yeo M, Bosch M, Dewar A, Olson MF. Membrane blebbing during apoptosis results from caspase-mediated activation of ROCK I. *Nature cell biology*. 2001;3(4):339.
39. Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2002;2(12):965.
40. Munoz LE, van Bavel C, Franz S, Berden J, Herrmann M, Van Der Vlag J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2008;17(5):371-5.
41. D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9561):587-96.
42. Berden JH, Licht R, van Bruggen MC, Tax WJ. Role of nucleosomes for induction and glomerular binding of autoantibodies in lupus nephritis. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 1999;8(3):299-306.
43. Deafen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1992;35(3):311-8.
44. Murashima A, Fukazawa T, Hirashima M, Takasaki Y, Oonishi M, Nijima S, et al. Long term prognosis of children born to lupus patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(1):50-3.
45. Schur P. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995;4(6):425-37.
46. Mok C, Lau C. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical pathology*. 2003;56(7):481-90.
47. French M, Hughes P. Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(4):471.
48. Folomeev M, Dougados M, Beaune J, Kouyoumdjian J-C, Nahoul K, Amor B, et al. Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1992;1(3):191-5.
49. Stoecker Z, Chiorazzi N, Lahita R. Regulation of the immune response by sex hormones. I. In vitro effects of estradiol and testosterone on pokeweed mitogen-induced human B cell differentiation. *The Journal of immunology*. 1988;141(1):91-8.
50. McMurray RW, Ndebele K, Hardy KJ, Jenkins JK. 17- β -estradiol suppresses IL-2 and IL-2 receptor. *Cytokine*. 2001;14(6):324-33.
51. Mok C, Lau C, Ho C, Wong R. Do flares of systemic lupus erythematosus decline after menopause? *Scandinavian journal of rheumatology*. 1999;28(6):357-62.

52. Mok C, Wong R. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgraduate medical journal*. 2001;77(905):157-65.
53. Sanchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Annals of internal medicine*. 1995;122(6):430-3.
54. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40(5):804-8.
55. Furukawa F, Kashihara-Sawami M, Lyons MB, Norris DA. Binding of antibodies to the extractable nuclear antigens SS-A/Ro and SS-B/La is induced on the surface of human keratinocytes by ultraviolet light (UVL): implications for the pathogenesis of photosensitive cutaneous lupus. *Journal of Investigative Dermatology*. 1990;94(1):77-85.
56. Casciola-Rosen L, Rosen A. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus*. 1997;6(2):175-80.
57. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(12):3019-26.
58. McClain MT, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Harley JB, James JA. Early events in lupus humoral autoimmunity suggest initiation through molecular mimicry. *Nature medicine*. 2005;11(1):85.
59. Adams LE, Mongey A-B. Role of genetic factors in drug-related autoimmunity. *Lupus*. 1994;3(6):443-7.
60. Hanly JG, Harrison MJ. Management of neuropsychiatric lupus. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2005;19(5):799-821.
61. Ainiola H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2001;45(5):419-23.
62. Hanly JG, Liang MH. Cognitive Disorders in Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiologic and Clinical Issues a. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;823(1):60-8.
63. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2003;30(5):985-92.
64. Joseph FG, Scolding NJ. Neurolupus. *Practical neurology*. 2010;10(1):4-15.

65. Steens S, Admiraal-Behloul F, Bosma GT, Steup-Beekman G, Olofsen H, Le Cessie S, et al. Selective gray matter damage in neuropsychiatric lupus: a magnetization transfer imaging study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2004. p. 2877-81.
66. Zhang X, Zhu Z, Zhang F, Shu H, Li F, Dong Y. Diagnostic value of single-photon-emission computed tomography in severe central nervous system involvement of systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;53(6):845-9.
67. Weiner S, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfleisch J, Brink I, et al. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(5):377-85.
68. Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS drugs*. 2011;25(9):721-36.
69. Jennekens F, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology*. 2002;41(6):605-18.
70. Brey R, Holliday S, Saklad A, Navarrete M, Hermosillo-Romo D, Stallworth C, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002;58(8):1214-20.
71. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2001;57(3):496-500.
72. Steup-Beekman GM, Zirkzee EJ, Cohen D, Gahrman BM, Emmer BJ, Steens SC, et al. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: epidemiology and radiology pointing to an immune-mediated cause. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(suppl 2):ii76-ii9.
73. Yu H, Lee J, Wang L, Yang Y, Chiang B-L. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus: a 20-year study. *Lupus*. 2006;15(10):651-7.
74. Sibbitt WL, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(7):1536-42.
75. Ellis SG, Verity MA, editors. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1979: Elsevier.
76. Trysberg E, Carlsten H, Tarkowski A. Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus*. 2000;9(7):498-503.

77. Hirohata S, Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1990;33(5):644-9.
78. Shiozawa S, Kuroki Y, Kim M, Hirohata S, Ogino T. Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1992;35(4):417-22.
79. Hanly JG. New insights into central nervous system lupus: a clinical perspective. *Current rheumatology reports*. 2007;9(2):116-24.
80. Hanly JG. Antiphospholipid syndrome: an overview. *Canadian Medical Association Journal*. 2003;168(13):1675-82.
81. Chapman J, Cohen-Armon M, Shoenfeld Y, Korczyn A. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes. *Lupus*. 1999;8(2):127-33.
82. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, De Keyser F, Doria A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(1):312-24.
83. Hirohata S, Arinuma Y, Takayama M, Yoshio T. Association of cerebrospinal fluid anti-ribosomal P protein antibodies with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. 2007;9(3):R44.
84. Briani C, Lucchetta M, Ghirardello A, Toffanin E, Zampieri S, Ruggero S, et al. Neurolupus is associated with anti-ribosomal P protein antibodies: an inception cohort study. *Journal of autoimmunity*. 2009;32(2):79-84.
85. Matus S, Burgos PV, Bravo-Zehnder M, Kraft R, Porras OH, Farías P, et al. Antiribosomal-P autoantibodies from psychiatric lupus target a novel neuronal surface protein causing calcium influx and apoptosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2007;204(13):3221-34.
86. Pérez-Otaño I, Schulteis CT, Contractor A, Lipton SA, Trimmer JS, Sucher NJ, et al. Assembly with the NR1 subunit is required for surface expression of NR3A-containing NMDA receptors. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(4):1228-37.
87. Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Progress in neurobiology*. 1998;54(5):581-618.
88. Mayer ML, Vyklicky Jr L, Sernagor E. A physiologist's view of the N-methyl-D-Aspartate receptor: An allosteric ion channel with multiple regulatory sites. *Drug development research*. 1989;17(4):263-80.

89. Martel M-A, Wyllie DJ, Hardingham GE. In developing hippocampal neurons, NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) can mediate signaling to neuronal survival and synaptic potentiation, as well as neuronal death. *Neuroscience*. 2009;158(1):334-43.
90. Cooke S, Bliss T. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. 2006;129(7):1659-73.
91. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2001;158(9):1367-77.
92. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2010;460(2):525-42.
93. DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, Hardin JA, Volpe BT, Diamond B. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nature medicine*. 2001;7(11):1189.
94. Faust TW, Chang EH, Kowal C, Berlin R, Gazaryan IG, Bertini E, et al. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(43):18569-74.
95. Kowal C, DeGiorgio LA, Nakaoka T, Hetherington H, Huerta PT, Diamond B, et al. Cognition and immunity: antibody impairs memory. *Immunity*. 2004;21(2):179-88.
96. Sharp CD, Hines I, Houghton J, Warren A, Jackson IV T, Jawahar A, et al. Glutamate causes a loss in human cerebral endothelial barrier integrity through activation of NMDA receptor. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285(6):H2592-H8.
97. Abbott N, Mendonça LL, Dolman DE. The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2003;12(12):908-15.
98. Qi X, Inagaki K, Sobel RA, Mochly-Rosen D. Sustained pharmacological inhibition of δ PKC protects against hypertensive encephalopathy through prevention of blood-brain barrier breakdown in rats. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(1):173-82.
99. Hossain M, Sathe T, Fazio V, Mazzone P, Weksler B, Janigro D, et al. Tobacco smoke: a critical etiological factor for vascular impairment at the blood–brain barrier. *Brain research*. 2009;1287:192-205.
100. Harrison MJ, Ravdin LD, Lockshin MD. Relationship between serum NR2a antibodies and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(8):2515-22.
101. Hanly JG, Robichaud J, Fisk JD. Anti-NR2 glutamate receptor antibodies and cognitive function in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(8):1553-8.

102. Arinuma Y, Yanagida T, Hirohata S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):1130-5.
103. Waterloo K, Omdal R, Husby G, Mellgren SI. Neuropsychological function in systemic lupus erythematosus: a five-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(4):411-5.
104. Jarpa E, Babul M, Calderón J, González M, Martínez M, Bravo-Zehnder M, et al. Common mental disorders and psychological distress in systemic lupus erythematosus are not associated with disease activity. *Lupus.* 2011;20(1):58-66.
105. Govoni M, Bombardieri S, Bortoluzzi A, Caniatti L, Casu C, Conti F, et al. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology.* 2011;51(1):157-68.
106. Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PloS one.* 2008;3(10):e3347.
107. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, Barnes EV, Kilbourn KM, Richards HB. Fatigue in systemic lupus erythematosus: contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *The Journal of rheumatology.* 2005;32(9):1699-705.
108. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The oncologist.* 2000;5(5):353-60.
109. White PD, Grover S, Kangro H, Thomas J, Amess J, Clare A. The validity and reliability of the fatigue syndrome that follows glandular fever. *Psychological medicine.* 1995;25(5):917-24.
110. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology.* 1989;46(10):1121-3.
111. Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al. Development of a fatigue scale. *Journal of psychosomatic research.* 1993;37(2):147-53.
112. Tench C, McCurdie I, White P, d'Cruz D. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2000;39(11):1249-54.
113. Avina-Zubieta. Measurement of fatigue in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1348-57.

114. Penner I, Raselli C, Stöcklin M, Opwis K, Kappos L, Calabrese P. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Multiple Sclerosis Journal*. 2009;15(12):1509-17.
115. Krupp L, Coyle P, Doscher C, Miller A, Cross A, Jandorf L, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis Results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*. 1995;45(11):1956-61.
116. Taylor J, Skan J, Erb N, Carruthers D, Bowman S, Gordon C, et al. Lupus patients with fatigue—is there a link with fibromyalgia syndrome? *Rheumatology*. 2000;39(6):620-3.
117. Burgos PI, Alarcón GS, McGwin Jr G, Crews KQ, Reveille JD, Vilá LM. Disease activity and damage are not associated with increased levels of fatigue in systemic lupus erythematosus patients from a multiethnic cohort: LXVII. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;61(9):1179-86.
118. Zonana-Nacach A, Roseman JM, McGwin Jr G, Friedman AW, Baethge BA, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus*. 2000;9(2):101-9.
119. Wysenbeek A, Leibovici L, Weinberger A, Guedj D. Fatigue in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease expression. *Rheumatology*. 1993;32(7):633-5.
120. Wang B, Gladman D, Urowitz M. Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *The Journal of Rheumatology*. 1998;25(5):892-5.
121. Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Husby G. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(3):482-6.
122. Bruce IN, Mak VC, Hallett DC, Gladman DD, Urowitz MB. Factors associated with fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(6):379-81.
123. Tench C, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D'Cruz D. Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(3):474-81.
124. Omdal R, Waterloo K, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: the psychosocial aspects. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(2):283-7.
125. Mckinley PS, Ouellette SC, Winkel GH. The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(6):826-34.

126. Da Costa D, Dritsa M, Bernatsky S, Pineau C, Ménard HA, Dasgupta K, et al. Dimensions of fatigue in systemic lupus erythematosus: relationship to disease status and behavioral and psychosocial factors. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(7):1282-8.
127. Koschera A, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, Wilson A, Lloyd A. Prolonged fatigue, anxiety and depression: exploring relationships in a primary care sample. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 1999;33(4):545-52.
128. Costa DD, Bernatsky S, Dritsa M, Clarke AE, Dasgupta K, Keshani A, et al. Determinants of sleep quality in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;53(2):272-8.
129. ROBB-NICHOLSON LC, DALTROY L, EATON H, GALL V, WRIGHT E, Hartley L, et al. Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. *Rheumatology*. 1989;28(6):500-5.
130. Keyser RE, Rus V, Cade WT, Kalappa N, Flores RH, Handwerker BS. Evidence for aerobic insufficiency in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2003;49(1):16-22.
131. Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(9):1050-4.
132. Omdal R, Sjöholm H, Koldingsnes W, Sundsfjord JA, Jacobsen EA, Husby G, et al. Fatigue in patients with lupus is not associated with disturbances in cerebral blood flow as detected by SPECT. *Journal of neurology*. 2005;252(1):78-83.
133. Ballok DA, Woulfe J, Sur M, Cyr M, Sakic B. Hippocampal damage in mouse and human forms of systemic autoimmune disease. *Hippocampus*. 2004;14(5):649-61.
134. Appenzeller S, Carnevale AD, Li LM, Costallat LT, Cendes F. Hippocampal atrophy in systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(12):1585-9.
135. Lauvsnes MB, Beyer MK, Kvaløy JT, Greve OJ, Appenzeller S, Kvivik I, et al. Association of hippocampal atrophy with cerebrospinal fluid antibodies against the NR2 subtype of the N-methyl-d-aspartate receptor in patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(12):3387-94.
136. Barkus C, McHugh SB, Sprengel R, Seeburg PH, Rawlins JN, Bannerman DM. Hippocampal NMDA receptors and anxiety: at the interface between cognition and emotion. *European journal of pharmacology*. 2010;626(1):49-56.

137. Chang EH, Volpe BT, Mackay M, Aranow C, Watson P, Kowal C, et al. Selective Impairment of Spatial Cognition Caused by Autoantibodies to the N-Methyl-D-Aspartate Receptor. *EBioMedicine*. 2015;2(7):755-64.
138. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):195-205.
139. Parker B, Bruce I. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(6):387-93.
140. Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9894):809-18.
141. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;61(9):1168-78.
142. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(6):338-47.
143. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(6):358.
144. Milstone AM, Meyers K, Elia J. Treatment of acute neuropsychiatric lupus with intravenous immunoglobulin (IVIG): a case report and review of the literature. *Clinical rheumatology*. 2005;24(4):394-7.
145. Neuwelt CM. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2003;7(2):173-82.
146. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):470-5.
147. Hiller W, Zaudig M, Mombour W. IDCL, International Diagnostic Checklists for ICD-19 and DSM-IV. 1996.
148. Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, Stoll T, Isenberg DA. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(11):1372-9.
149. Lauvsnes MB, Omdal R. Systemic lupus erythematosus, the brain, and anti-NR2 antibodies. *J Neurol*. 2012;259(4):622-9.
150. Lapteva L, Nowak M, Yarboro CH, Takada K, Roebuck-Spencer T, Weickert T, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and

depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(8):2505-14.

151. Husebye ES, Stoeber ZM, Dayan M, Zinger H, Elbirt D, Levite M, et al. Autoantibodies to a NR2A peptide of the glutamate/NMDA receptor in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(8):1210-3.

152. Kozora E, West SG, Maier SF, Filley CM, Arciniegas DB, Brown M, et al. Antibodies against N-methyl-D-aspartate receptors in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *Journal of the neurological sciences*. 2010;295(1-2):87-91.

153. McElhone K, Abbott J, Teh L-S. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(10):633-43.

154. Arnaud L, Gavand P-E, Amoura Z, Blaison G, Voll R, Schwarting A, et al. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large multicenter international cohort of patients with systemic lupus erythematosus: the fatilup study. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2018.

155. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;annrheumdis-2011-200937.

156. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(7):2328-37.

157. Bortoluzzi A, Scirè CA, Bombardieri S, Caniatti L, Conti F, De Vita S, et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2014;54(5):891-8.

158. Huerta PT, Kowal C, DeGiorgio LA, Volpe BT, Diamond B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(3):678-83.

159. Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T, Yoshio T. Blood-brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(2):R77.

160. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *Journal of the neurological sciences*. 2001;184(2):101-22.

8 ANHANG

8.1 Danksagung

8.2 Lebenslauf

