

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin II
(Schwerpunkt: Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie,
Rheumatologie)

**Nachweis und klinische Relevanz von Auto-Antikörpern
vom IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen
Kollagenosen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Kramer, Kathrin Lisa
2024**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Klein

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Löffler

Tag der Disputation: 26.08.2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	10
1.1 Kollagenosen: Begriffserklärung	10
1.2 Systemischer Lupus Erythematoses	12
1.2.1 Diagnose- und Klassifikationskriterien.....	12
1.2.2 Krankheitsmanifestationen und -aktivität.....	13
1.2.3 Auto-Antikörper	17
1.3 Progressive systemische Sklerodermie und CREST-Syndrom	19
1.3.1 Diagnose- und Klassifikationskriterien.....	20
1.3.2 Krankheitsmanifestation und -aktivität.....	21
1.3.3 Auto-Antikörper	21
1.4 Sjögren-Syndrom	25
1.4.1 Diagnose- und Klassifikationskriterien.....	25
1.4.2 Krankheitsmanifestation und -aktivität.....	26
1.4.3 Auto-Antikörper	26
1.5 Idiopathische inflammatorische Myopathien	28
1.5.1 Diagnose- und Klassifikationskriterien.....	28
1.5.2 Krankheitsmanifestation und -aktivität.....	31
1.5.3 Auto-Antikörper	31
1.6 Mischkollagenose (MCTD) bzw. Sharp-Syndrom	33
1.6.1 Diagnose- und Klassifikationskriterien.....	33
1.6.2 Krankheitsmanifestation und -aktivität.....	34
1.6.3 Auto-Antikörper	35
1.7 Overlap-Syndrome	36
1.8 Fibromyalgie-Syndrom	37
1.9 Fragestellung und Ziel der Arbeit.....	38
2. Patienten, Materialien und Methoden.....	39
2.1 Patienten	39
2.1.1 Patientengruppen ELISA-Testungen.....	39
2.1.2 Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE).....	40

2.1.3 Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie (PSS).....	42
2.1.4 Patientin mit CREST-Syndrom.....	44
2.1.5 Patienten mit Sjögren-Syndrom (SS)	47
2.1.6 Patienten mit Mischkollagenose (MCTD) bzw. Sharp-Syndrom	49
2.2 Materialien	52
2.2.1 Geräte.....	52
2.2.2 Verbrauchsmaterial.....	52
2.2.3 Chemikalien.....	53
2.2.4 Puffer	53
2.2.5 Antigene	54
2.2.6 Sekundäre Antikörper	54
2.3 Methoden	55
2.3.1 ELISA-Testungen: Allgemeines Vorgehen	55
2.3.2 ELISA zum Nachweis antinukleärer Antikörper vom IgE-Typ: Ermittlung der optimalen Serum- und Antigenverdünnung.....	55
2.3.3 ELISA zum Nachweis antinukleärer Antikörper vom IgE-Typ: Ermittlung der optimalen Verdünnung des sekundären Antikörpers.....	58
2.3.4 Protokoll ELISA zur Testung auf Antikörper vom Typ IgG.....	58
2.3.5 Protokoll ELISA zur Testung auf Antikörper vom Typ IgE	60
2.3.6 Protokoll ELISA zur Testung auf Antikörper vom Typ IgE (dsDNA).....	62
2.3.7 Zusammenfassung der Protokolle zum Nachweis antinukleärer Antikörper vom IgG- und IgE-Typ mittels ELISA	62
2.3.8 Klinische Auswertung.....	63
2.4 Statistik	63
3. Ergebnisse.....	64
3.1 Reaktivität, Häufigkeit und Korrelation der Antikörper vom Typ IgG und IgE	64
3.1.1 Anti-SSA/Ro52- Antikörper	64
3.1.2 Anti-SSA/Ro60-Antikörper	67
3.1.3 Anti-SSB/La-Antikörper.....	70
3.1.4 Anti-U1C-RNP-Antikörper	73

3.1.5 Anti-RNP68-Antikörper	76
3.1.6 Anti-RNPA-Antikörper	79
3.1.7 Anti-RNPB(Sm)-Antikörper	82
3.1.8 Anti-Scl70-Antikörper (Anti- DNA Topoisomerase I- Antikörper).....	85
3.1.9 Anti-CENP-A-Antikörper.....	88
3.1.10 Anti-CENP-B-Antikörper.....	91
3.1.11 Anti-dsDNA-Antikörper.....	94
3.2 Korrelationen der Antikörper-Titer mit klinischen Merkmalen / Krankheitsaktivität	96
3.2.1 Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	96
3.2.2 Progressive systemische Sklerodermie (PSS) bzw. systemische Sklerose (SSc)	104
3.2.3 CREST-Syndrom	108
3.2.4 Sjögren-Syndrom (SS).....	114
3.2.5 Mischkollagenose (MCTD) bzw. Sharp-Syndrom.....	118
3.3 Antikörper-Titer und deren Zusammenhang mit Krankheitsaktivität bei ausgewählten Patienten im Krankheitsverlauf	123
4. Diskussion	130
4.1 Fragestellung und Ziele dieser Arbeit	130
4.2 Diskussion von Material und Methodik	131
4.2.1 Patientenkollektiv.....	131
4.2.2 Immunpathologische Diagnostik-Methoden: ELISA, Immunfluoreszenztest	131
4.2.2.1 Immunpathologische Stufendiagnostik	131
4.2.2.2 ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) - Allgemeines	132
4.2.2.3 Verwendete ELISA-Protokolle im Rahmen dieser Arbeit	133
4.3 Diskussion der Ergebnisse	134
4.3.1 Häufigkeit und Reaktivität der untersuchten Auto-Antikörper vom Typ IgG und IgE	134
4.3.2 Korrelation der Auto-Antikörper mit klinischen Parametern	137

4.3.3 Longitudinale Betrachtung der IgE-Auto-Antikörper im Bezug zu klinischen Aktivitätsparametern	140
4.3.4 Pathogene Bedeutung der IgE-(Auto-)Antikörper bei Kollagenosen (insb. SLE)	141
4.4 Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick/Schlussfolgerung	150
5. Zusammenfassung	151
6. Abbildungsverzeichnis	154
7. Tabellenverzeichnis	158
8. Literaturverzeichnis	161
9. Erklärungen zum Eigenanteil	168
10. Veröffentlichungen	169
11. Danksagung	169

Abkürzungsverzeichnis:

ACA = Anti-Centromer-Antikörper

ACR = American College of Rheumatology

ADCC = antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (engl. antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)

ADM = amyopathische Dermatomyositis

AK = Antikörper

ANA = antinukleäre Antikörper

BICA = Bicarbonat-Puffer

C1q = Komplementfragment C1q-AK

CN1a = zytosolisches 5'-Nucleotidase 1A-AK

CREST = Calzinosis – Raynaud-Phänomen – ösophageale Dysfunktion – Sklerodaktylie – Teleangiektasie

DM = Dermatomyositis

dsDNA = doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure-AK

ssDNA = einzelsträngige Desoxyribonukleinsäure

ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay

EJ = Anti-Glycyl-tRNA-Synthetase-AK

EULAR = European League Against Rheumatism

EUSTAR = European League Against Rheumatism scleroderma trials and research

FMS = Fibromyalgie-Syndrom

HA = Hämagglutinin-AK

HMGCR = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzym A Reduktase-AK

IBM = Einschlusskörperchenmyositis (engl. inclusion body myositis)

I.E. = Internationale Einheiten

IIM = idiopathische inflammatorische Myopathie

IMNM = immun-medierte nekrotisierende Myopathie

JDM = juvenile Dermatomyositis

Jo1 = Histidyl-t-RNA-Synthetase-AK

KS = AsparaginyI-tRNA-Synthetase-AK

mAb = monoklonaler Antikörper

MCTD = Mixed Connective Tissue Disease

MDA5 = Melanom-Differenzierungsantigen 5-AK

Mi2 = Mi-2-AK

NXP2 = Nuclear Matrix Protein-2-AK

O.D. = Optische Dichte

OJ = Isoleucyl-tRNA-Synthetase-AK

PBS = Phosphate buffered saline (dt. Phosphat-gepufferte Salzlösung)

PL7/PL12 = Threonyl-tRNA-Synthetase-AK

PM = Polymyositis

Pm/Scl = Polymyositis/Sklerodermie-AK

PSS = Progressive systemische Sklerodermie

RNP = Ribonukleoprotein-AK

SAE = SUMO-Aktivierungsenzym-AK

SLE = Systemischer Lupus erythematodes

SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLEDAI-2 K = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000

Sm = Smith-AK

SRP = Signal Recognition Particle-AK

SSA = Sjögren-Syndrom Antigen A = Ro-AK

SSB = Sjögren Syndrom Antigen B = La-AK

TIF1- γ = Transcription Intermediary Factor 1 γ -AK

TLR = Toll-like Rezeptor

ZO = Zona occludens-AK

1. Einleitung

1.1 Kollagenosen: Begriffserklärung

Eine der ersten Beschreibungen von Kollagenerkrankungen erfolgte 1942 durch Klemperer et al., die unter der Bezeichnung „diffuse collagen disease“ gemeinsame pathophysiologische Prozesse des Bindegewebes bei Patienten mit disseminiertem Lupus erythematoses und diffuser Sklerodermie beobachteten [113].

Der Begriff Kollagenose ist eine Sammelbezeichnung für systemische autoimmune Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, die charakterisiert sind durch ein weites Spektrum klinischer Manifestationen und multisystemischer Beteiligung. Zu den Kollagenosen (engl. connective tissue disease) werden heute folgende Erkrankungen gezählt [97]:

- Systemischer Lupus erythematoses (SLE)
- Progressive systemische Sklerodermie (PSS) bzw. systemische Sklerose (SSc)
- Sjögren-Syndrom (SS)
- Dermatomyositis / Polymyositis (DM/PM)
- Mischkollagenose (Mixed connective tissue disease = MCTD) bzw. Sharp-Syndrom

Auto-Antikörper können als ein wichtiges Merkmal der autoimmunen Kollagenosen betrachtet werden, sie sind typischerweise hochspezifisch für die unterschiedlichen Erkrankungen und wurden z.T. in die Krankheitsklassifikations-Kriterien aufgenommen. Spezifische Subgruppen von Ziel-Antigenen werden in verschiedenen Autoimmunerkrankungen beobachtet, z.B. ribonukleäre Proteine beim SLE und dem Sharp-Syndrom oder Zentromer-assoziierte Proteine bei der systemischen Sklerodermie. Des Weiteren können anhand der Auto-Antikörper Patienten mit höherem Risiko für klinisch relevante Krankheitskomplikationen identifiziert werden und entsprechende Follow-Up-Untersuchungen angepasst werden. [48, 145] Nach bisherigem Kenntnisstand sind manche Auto-Antikörper direkt beteiligt an der Pathogenese der Gewebeschädigung, während andere lediglich Marker sind für die Entwicklung der Erkrankung. Des Weiteren wurden Unterschiede bei der gleichen untersuchten Kollagenose in verschiedenen Populationsgruppen gesehen, was auf den Einfluss genetischer Faktoren in der Pathogenese hindeutet. [48]

In der Mehrzahl der Fälle werden Auto-Antikörper bei Kollagenosen vor Beginn der klinischen Symptome produziert, aber nur bei einer Minderheit dieser Auto-Antikörper konnte ein direkter Zusammenhang der Antikörper mit der Pathogenese der Erkrankungen nachgewiesen werden [48].

Da einige Auto-Antikörper mit der Krankheitsaktivität bzw. einer spezifischen Organbeteiligung assoziiert sind, kann deren Nachweis hilfreich sein für die Langzeit-Betreuung von Patienten mit Kollagenosen [48]. In Abbildung 1 wird eine Übersicht der häufigsten Autoantigene bei unterschiedlichen Kollagenosen sowie vorkommende Überlappungen dargestellt.

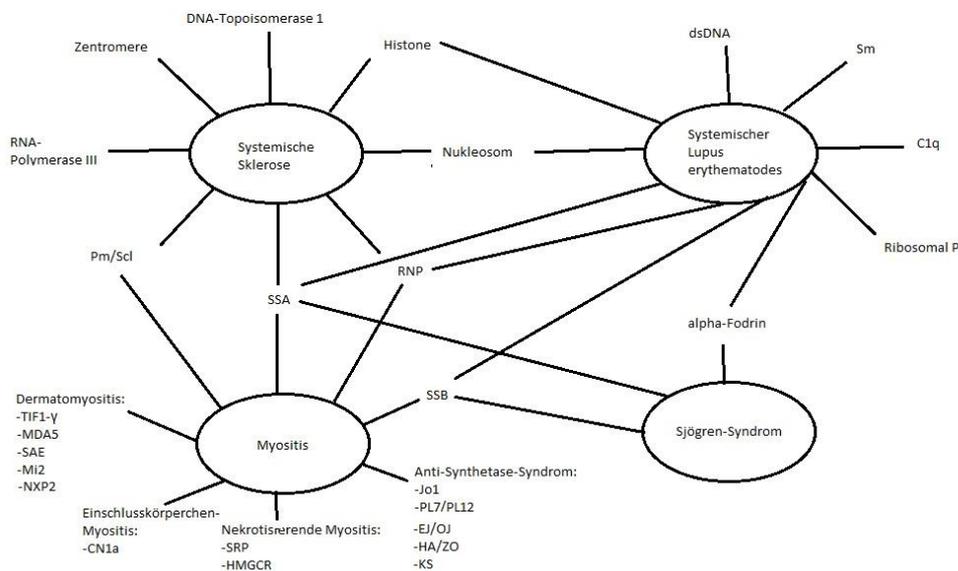


Abbildung 1: Übersicht der Autoantigene der bei den verschiedenen Kollagenosen nachgewiesenen Auto-Antikörper, Abbildung in Anlehnung an [48]. Abkürzungen: C1q = Komplementfragment C1q-AK; CN1a = zytosolisches 5'-Nucleotidase 1A-AK; dsDNA = doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure-AK; EJ = Anti-Glycyl-tRNA-Synthetase-AK; HA = Hämagglutinin-AK; HMGCR = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzym A Reduktase-AK; Jo1 = Histidyl-t-RNA-Synthetase-AK; KS = Asparaginyln-tRNA-Synthetase-AK; MDA5 = Melanom-Differenzierungsantigen 5-AK; Mi2 = Mi-2-AK; NXP2 = Nuclear Matrix Protein-2-AK; OJ = Isoleucyl-tRNA-Synthetase-AK; Pm/Scl = Polymyositis/Sklerodermie-AK; PL7/PL12 = Threonyln-tRNA-Synthetase-AK; RNP = Ribonukleoprotein-AK; SAE = SUMO-Aktivierungsenzym-AK; Sm = Smith-AK; SRP = Signal Recognition Particle-AK; SSA = Sjögren-Syndrom Antigen A = Ro-AK; SSB = Sjögren Syndrom Antigen B = La-AK; TIF1- γ = Transcription Intermediary Factor 1 γ -AK; ZO = Zona occludens-AK.

1.2 Systemischer Lupus Erythematoses

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine Erkrankung mit vielfältigen klinischen Präsentationen sowie einer ätiopathologischen Beteiligung aller Haupt-Komponenten des Immunsystems [158]. Diese chronische autoimmune Erkrankung ist charakterisiert durch die Produktion von Auto-Antikörpern gegen nukleäre und zytoplasmatische Antigene, welche verschiedene Organe mit einer Fülle an klinischen und immunologischen Abnormalitäten betreffen kann [56].

1.2.1 Diagnose- und Klassifikationskriterien

Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikations-Kriterien (2019) des SLE [9]

Eingangskriterium: ANA-Titer \geq 1:80 auf Hep-2-Zellen im Immunfluoreszenztest		
Klinische Domänen	Kriterien	Gewichtung
Konstitutionell	-Fieber	2
Hämatologisch	-Leukopenie	3
	-Thrombozytopenie	4
	-Autoimmunhämolyse	4
Neuropsychiatrisch	-Delirium	2
	-Psychose	3
	-Anfälle	5
Mukokutan	-Nicht vernarbende Alopezie	2
	-Orale Ulzera	2
	-Subakut kutaner oder diskoider Lupus	4
	-Akuter kutaner Lupus	6
Serös	-Pleura- oder Perikarderguss	5
	-Akute Perikarditis	6
Muskuloskelettal	-Gelenkbeteiligung	6
Renal	-Proteinurie $>$ 0,5g/24h	4
	-Lupusnephritis Typ II/V in renaler Biopsie	8
	-Lupusnephritis Typ II/IV in renaler Biopsie	10
Immunologische Domänen	Kriterien	Gewichtung
Antiphospholipid-AK	-Anti-Cardiolipin-AK	2
	-Anti- β 2-Glykoprotein-I-AK	
	-Lupus-Antikoagulans	
Komplementproteine	-C3 ODER C4 vermindert	3

	-C3 UND C4 vermindert	4
SLE-spezifische AK	-Anti-dsDNA-AK -Anti-Smith-AK	6
Voraussetzungen: Kriterium nur berücksichtigen, wenn es keine wahrscheinlichere Erklärung gibt als SLE; Auftreten eines Kriteriums zu mindestens einem Zeitpunkt dokumentiert; Kriterien müssen nicht gleichzeitig vorliegen; innerhalb jeder Domäne zählt nur das höchste gewichtete Kriterium zum Gesamt-Score; zur Klassifizierung eines SLE wird mind. ein aktuell vorliegendes klinisches Kriterium und ein Gesamt-Score von ≥ 10 Punkten benötigt		

1.2.2 Krankheitsmanifestationen und -aktivität

Der systemische Lupus erythematoses ist eine klinisch unvorhersagbare Erkrankung mit wechselnden Episoden von Remission und Exazerbation. Die Symptome können in zwei Hauptkategorien eingeteilt werden: konstitutionelle Symptome und Organsymptome. Zu den konstitutionellen Symptomen zählen Fatigue, Fieber und Gewichtsveränderungen. Die Organsymptome werden eingeteilt in verschiedene Kategorien u.a. muskuloskelettale, renale, gastrointestinale, pulmonale, kardiovaskuläre, neuropsychiatrische, hämatologische, okuläre und kutane Symptome. [56]

Die Krankheitsaktivität kann definiert werden als reversible Manifestationen aufgrund des zugrundeliegenden inflammatorischen Prozesses. Sie beschreibt die Art und Schwere der Organbeteiligung zum jeweiligen Zeitpunkt. [27] Die Erhebung des Schweregrades der Krankheitsaktivität ist bei SLE-Patienten von höchster Wichtigkeit, da viele therapeutische Entscheidungen auf der Genauigkeit der ärztlichen klinischen Einschätzung der Krankheitsaktivität beruhen [44].

Die Unterscheidung der Krankheitsaktivität gegenüber dem Krankheitsschaden sowie die jeweilige Einschätzung der Schwere ist eine Herausforderung. Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität sind in der Literatur mehrere Scores beschrieben. Dazu zählen BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), SLAM (Systemic Lupus Activity Measure), ECLAM (European Community Lupus Activity Measure) und SLEDAI (SLE Disease Activity Index). [53] Der SLEDAI wurde 1992 von Bombardier et al. als validiertes Modell der globalen klinischen Einschätzung der Krankheitsaktivität bei systemischem Lupus erythematoses vorgestellt. Dieser wird anhand eines gewichteten Punktesystems der folgenden neun Organsystemen erhoben: Zentrales

Nervensystem, Vaskulär, Renal, Muskuloskelettal, Serosal, Dermal, Immunologisch, Konstitutionell und Hämatologisch. [27] Der SLEDAI sowie die Modifikationen SLEDAI-2k und SELENA-SLEDAI sind zur Abschätzung der globalen Krankheitsaktivität geeignet, während der BILAG die organ-spezifische Aktivität bestimmt. [53]

Tabelle 2: SLE Disease activity index nach Bombardier et al. [27]

Zentrales Nervensystem	-Anfall -Psychose -Psychoorganisches Syndrom -Sehstörung -Hirnnervenstörung -Lupus-Kopfschmerz -Zerebrovaskulärer Insult
Vaskulär	-Vaskulitis
Renal	-Harnzylinder -Hämaturie -Proteinurie -Pyurie
Muskuloskelettal	-Arthritis -Myositis
Serös	-Pleuritis -Perikarditis
Dermal	-neu aufgetretenes Erythem -Alopezie -Schleimhautulzera
Immunologisch	-Komplementverminderung -erhöhte anti-dsDNA-AK
Konstitutionell	-Fieber
Hämatologisch	-Thrombozytopenie -Leukopenie

Zur Erfassung des Krankheitsschaden gibt es nur eine international anerkannte Methode: der SLICC/ACR Damage Index („Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology Damage Index). Dieser erfasst den kumulativen Effekt der Erkrankung seit der Diagnose und berücksichtigt 12 Organe

bzw. Systeme. Dabei wird nicht unterschieden, ob der Schaden durch die Erkrankung, die Therapie oder weitere nicht-zusammenhängende einhergehende Faktoren wie z.B. Diabetes verursacht wird. [53, 69]

Tabelle 3: SLICC/ACR Damage Index [69]

Kriterium	Gewichtung
Okulär:	
-bisher aufgetretene Katarakt	1
-Retinale Veränderung oder Optikusatrophie	1
Neuropsychiatrisch:	
-Kognitive Beeinträchtigung (z.B. Gedächtnisstörungen, Rechenschwierigkeiten, Konzentrationsstörungen, Schwierigkeiten mit gesprochener oder geschriebener Sprache, eingeschränkte Performance-Level) ODER Psychose	1
-Anfälle mit Therapiebedürftigkeit über 6 Monate	1
-Zerebrovaskuläres Ereignis (2 Punkte bei >1)	1 (2)
-Kraniale oder periphere Neuropathie (außer optisch)	1
-Transverse Myelitis	1
Renal:	
-geschätzte oder gemessene glomeruläre Filtrationsrate < 50%	1
-Proteinurie \geq 3,5g/24h	1
ODER	
-Renale Erkrankung im Endstadium	3
Pulmonal:	
-Pulmonale Hypertension	1
-Lungenfibrose	1
- „Schrumpfende“ Lunge	1
-Pleurale Fibrose	1
-Pulmonaler Infarkt	1
Kardiovaskulär:	
-Angina oder koronar-arterieller Bypass	1
-Myokardialer Infarkt (2 Punkte bei >1)	1 (2)
-Kardiomyopathie	1
-Herzklappenerkrankung	1
-Perikarditis für 6 Monate oder Perikardektomie	1

<p>Periphere Gefäße:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Claudicatio für 6 Monate -Geringfügiger Gewebeverlust -Signifikanter Gewebeverlust (z.B. Verlust eines Fingers oder Zehen) (2 Punkte bei >1 Stelle) -Venöse Thrombose mit Schwellung/Ulzeration oder venöse Stase 	<p>1</p> <p>1</p> <p>1 (2)</p> <p>1</p>
<p>Gastrointestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Infarkt oder Resektion von Darm aboral des Duodenums, Milz, Leber oder Gallenblase (2 Punkte bei >1 Ort) -Mesenteriale Insuffizienz -Chronische Peritonitis -Striktur oder Operation im oberen Gastrointestinaltrakt 	<p>1 (2)</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>
<p>Muskuloskelettal:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Muskelatrophie oder Muskelschwäche -Deformierende oder erosive Arthritis -Osteoporose mit Fraktur oder vertebraler Sinterung -Avaskuläre Nekrose (2 Punkte bei >1) -Osteomyelitis 	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1 (2)</p> <p>1</p>
<p>Haut:</p> <ul style="list-style-type: none"> -vernarbende chronische Alopezie -extensive Vernarbung oder „Panniculum“ außer an Kopfhaut und Fingerpulpa -Hautulzeration für > 6 Monate 	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>
Vorzeitige Gonadeninsuffizienz	1
Diabetes	1
Malignom (außer Dysplasie) (2 Punkte bei >1 Stelle)	1 (2)
<p>Schaden (nicht-reversible Veränderung, nicht verursacht durch aktive Entzündung), aufgetreten seit Beginn der Erkrankung, festgestellt durch klinische Beurteilung und für mindestens 6 Monate vorhanden. Wiederholende Episoden müssen mit mindestens 6 Monaten Abstand auftreten, um mit 2 Punkten gewichtet zu werden.</p>	

1.2.3 Auto-Antikörper

Der Nachweis antinukleärer Antikörper (ANA) ist als Eingangskriterium der ACR/EULAR-Klassifikation des SLE von 2019 von enormer Bedeutung [9]. In ca. 94-100% der Fälle können diese mit einem Titer von > 1:160 nachgewiesen werden [68, 91, 115]. Im Falle eines positiven Nachweises, sollte mittels zusätzlicher Tests das jeweilige Ziel-Antigen bestimmt werden [48].

Die am meisten mit der Pathogenese des SLE in Verbindung gebrachten Auto-Antikörper sind gerichtet gegen nukleäre Komponenten der Zelle (ANA), welche Auto-Antikörper gegen DNA (Einzelstrang und Doppelstrang) einschließen, sowie Auto-Antikörper gegen Histone, Sm, SSA/Ro, SSB/La, RNP, Phospholipid-assoziierte Proteine, zytoplasmatische Moleküle, endothelial-membranöse Antigene, Komplementfragmente und Interferone [62].

Tabelle 4: Übersicht der mit SLE assoziierten Auto-Antikörper, in Anlehnung an [48]

Auto-Antikörper	Prävalenz	Klinische Merkmale
Anti-dsDNA-AK	43-92%	Korrelation mit Krankheitsaktivität
Anti-Nukleosom-AK	59,8-61,9%	Korrelation mit Krankheitsaktivität
Anti-Sm-AK	15-55,5%	Spezifischster AK bei SLE, häufig assoziiert mit Anti-RNP-AK
Anti-Histon-AK	50-81%, >90% bei induziertem SLE	Medikamenten-induzierter SLE
Anti-C1q-AK	4-60%	Assoziiert mit Glomerulonephritis
Anti-Ribosomale-P-AK	12-60%	Assoziiert mit neuropsychiatrischer Manifestation
Anti-SSA/Ro-AK	36-64%	Assoziiert mit Hautbeteiligung, kongenitaler Herzblock
Anti-SSB/La-AK	8-33,6%	Assoziiert mit Hautbeteiligung, kongenitaler Herzblock (weniger als bei Anti-SSA/Ro-AK)
Anti-RNP-AK	23,3-49%	-

Anti-dsDNA-AK sind in 43-92% der Fälle nachweisbar [5, 24, 66] und sind ebenso wie die Anti-Sm-AK als Klassifikationskriterium in der ACR/EULAR-Klassifikation von 2019 vertreten [9]. Es besteht eine positive Korrelation der Serumlevel dieser Auto-Antikörper mit der Krankheitsaktivität [178].

Der eindeutige Nachweis einer Assoziation zwischen einem Antikörper und klinischem Phänotyp ist nicht einfach, eine der am besten beschriebenen Verbindungen besteht für den Nachweis von Anti-dsDNA-AK und der Nephritis [56, 161]. Mehrere Autoren konnten eine signifikante Assoziation zwischen der Krankheitsaktivität und spezifischen Organschädigungen beim SLE und dem Auftreten dieser Antikörper nachweisen [67, 77]. Außerdem wurde eine Assoziation bei hochtitrigem Nachweis von Anti-dsDNA-AK und zusätzlichen Anti-Sm-AK mit dem Auftreten von Nierenbeteiligung bei SLE-Patienten beobachtet [7, 93]. Des Weiteren wurde bei dem gleichzeitigen Nachweis von anti-dsDNA-AK, Anti-Nukleosom-AK und Anti-Histon-AK eine Assoziation mit schwerer Nierenbeteiligung beschrieben [190, 208].

Beim SLE sind die Anti-SSA/Ro-AK und Anti-SSB/La-AK häufig mit einer Hautbeteiligung [79, 165] und hämatologischen Manifestationen wie einer Zytopenie [117] assoziiert. Außerdem sind diese Auto-Antikörper durch ihre transplazentare Passage für den neonatalen Lupus verantwortlich, der durch kardiale, kutane, hämatologische, hepatobiliäre und neurologische Beteiligung gekennzeichnet ist [197]. Der Nachweis von Anti-SSA/Ro-AK bei erwachsenen Patienten mit Kollagenosen ist assoziiert mit einer erhöhten Prävalenz von QTc-Intervallverlängerungen [125] und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien [127].

Eine weitere Gruppe von Auto-Antikörpern, die mit einer spezifischen klinischen Symptomatik assoziiert sind, sind die Anti-Phospholipid-AK. Diese Antikörper und das dazugehörige Anti-Phospholipid-Syndrom (APS) treten bei 29-46% der SLE-Patienten auf [144]. Das APS ist definiert durch Schwangerschaftsmorbidität v.a. Aborte, arterielle und/oder venöse Thrombosen oder eine Thrombopenie in Zusammenhang mit dem Nachweis von mindestens einem der Anti-Phospholipid-AK: Lupus-Antikoagulanzen, Anti-Cardiolipin-AK (IgM oder IgG), und Anti- β 2-Glykoprotein I-AK (IgM oder IgG), nachgewiesen an zwei oder mehr Zeitpunkten mit mindestens 12 Wochen Abstand [201]. Des Weiteren konnten Atta et al. 2010 erhöhte Titer für antinukleäre IgE-Antikörper sowie erhöhte Gesamt-IgE-Level bei SLE-Patienten nachweisen, ohne dass eine Assoziation zu IgE-AK gegen Allergene bestand. [13]

1.3 Progressive systemische Sklerodermie und CREST-Syndrom

Die systemische Sklerose bzw. Sklerodermie ist eine immunvermittelte rheumatische Erkrankung, die charakterisiert ist durch eine Fibrose der Haut und der inneren Organe sowie durch eine Vaskulopathie [47]. Die Einteilung der Haupt-Untergruppen der systemischen Sklerose erfolgt anhand typischer Merkmale.

Tabelle 5: Einteilung der systemischen Sklerose [47]

Limitiert-kutane systemische Sklerose (lcSSc): distale Hautsklerose, langjähriges Raynaud-Phänomen, häufige Spätstadium-Komplikationen, häufige und schwere pulmonale Hypertonie und gastrointestinale Beteiligung
Diffus-kutane systemische Sklerose (dcSSc): Hautsklerose der proximalen Extremitäten oder Stammbeteiligung, Raynaud-Phänomen seit kurzem, erhöhtes Risiko für Nierenversagen und kardiale Beteiligung, häufig schwere Lungenfibrose
„Sine Scleroderma“: Raynaud-Phänomen, typische serologische oder kapillarmikroskopische Kennzeichen der systemischen Sklerose, keine Hautverdickung, organ-basierte oder andere vaskuläre Manifestationen
Systemische Sklerose Overlap-Syndrome: Eine der drei Untergruppen mit zusätzlichen klinischen oder testmorphologischen Merkmalen anderer autoimmuner rheumatischer Erkrankungen

Das CREST-Syndrom ist eine limitierte Form der systemischen Sklerodermie, welche folgende Symptomkonstellation aufweist: Kalzinose, Raynaud-Phänomen, ösophageale Motilitätsstörung, Sklerodaktylie und Teleangiektasie. Aufgrund einer geringeren Organbeteiligung besteht eine bessere Prognose. [34] Charakteristisch ist das Auftreten von Anti-Zentromer-AK beim CREST-Syndrom, welche in deutlich geringerer Häufigkeit bei Patienten mit systemischer Sklerose und Raynaud-Syndrom nachgewiesen werden konnten [58].

1.3.1 Diagnose- und Klassifikationskriterien

Die initialen ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 1980 [1] wurden aufgrund einer inadäquaten Sensitivität bei Patienten mit einer frühen systemischen Sklerodermie oder einer limitierten kutanen systemischen Sklerodermie überarbeitet. Die Klassifikationskriterien von 2013 [195] weisen eine größere Sensitivität und Spezifität auf gegenüber denjenigen von 1980 sowie der Adaptation der Kriterien von LeRoy und Medsger [129] von 2001. [195]

Tabelle 6: ACR/EULAR Klassifikations-Kriterien (2013) der systemischen Sklerose [195]

Kriterien	Unterpunkte	Gewichtung
Hautverdickung der Finger beider Hände proximal der MCP-Gelenke reichend	-	9
Hautverdickung der Finger	-Geschwollene Finger -Sklerodaktylie der Finger (distal der MCP-Gelenke, aber proximal der PIP-Gelenke)	2 4
Läsionen der Fingerkuppe	-Ulcera der Fingerkuppen -Grübchenförmige Narben der Fingerkuppen	2 3
Teleangiektasie	-	2
Abnorme Kapillarmikroskopie	-	2
Lungenbeteiligung: Pulmonale arterielle Hypertonie u./o. interstitielle Lungenerkrankung (Höchstscore 2)	-Pulmonale arterielle Hypertonie -Interstitielle Lungenerkrankung	2 2
Raynaud-Phänomen	-	3
Sklerodermie-assoziierte Auto-Antikörper (Höchstscore 3)	-Antizentromer -Anti-Topoisomerase I (anti-Scl-70) -Anti-RNA-Polymerase III	3
Die Kriterien sind nicht anwendbar bei Patienten mit einer die Finger aussparenden Hautverdickung oder Patienten mit sog. Pseudosklerodermien (z.B. nephrogene Sklerose, generalisierte Morphea, eosinophile Fasziitis). Der Gesamt-Score ist bestimmt durch die maximale Gewichtung in jeder Kategorie. Bei Patienten mit einem Gesamt-Score von ≥ 9 Punkten kann die Diagnose gestellt werden.		

1.3.2 Krankheitsmanifestation und -aktivität

Die klinischen und immunologischen Merkmale der systemischen Sklerodermie sind sehr heterogen aufgrund einer großen Vielfalt an möglichen betroffenen Organen und verschiedenen Auto-Antikörpern, die nachgewiesen werden können. Es wurden einige Korrelationen zwischen klinischen Manifestationen und dem nachgewiesenen Antikörper-Typ beschrieben. [48]

Bestimmte Manifestationen wie das Raynaud-Phänomen oder gastroösophagealer Reflux treten häufig früh im Verlauf der Erkrankung auf, dennoch besteht eine breite Varianz der klinischen Frühzeichen der systemischen Sklerose [47]. Manche Patienten präsentieren sich mit einer entzündlichen Hauterkrankung, geschwollenen Fingern, muskuloskelettaler Entzündung oder konstitutionellen Symptomen wie Fatigue [20], bei anderen stehen Organ-Manifestationen der systemischen Sklerose im Vordergrund wie Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie, Nierenversagen oder gastrointestinale Komplikationen [33, 49]. Bei der Unterform der limitierten kutanen systemischen Sklerose (lcSSc) ist das Raynaud-Syndrom häufig das erste Symptom, im Verlauf können weitere klinische Manifestationen auftreten [145].

In der Literatur sind zur Beurteilung der Krankheitsschwere und -aktivität mehrere Bewertungssysteme beschrieben, dazu zählen u.a. der modifizierte Rodnan skin score (mRSS) zur Beurteilung der Hautfibrose und -dicke [108], der European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) disease activity index für die Evaluation der Krankheitsaktivität [194] sowie der Disease severity score nach Medsger et al. zur Bewertung der Krankheitsschwere [138].

1.3.3 Auto-Antikörper

Bei >95% der Patienten mit systemischer Sklerodermie können antinukleäre Auto-Antikörper nachgewiesen werden [130, 171, 176], anhand dieser können Aussagen über die Prognose und den klinischen Phänotyp getroffen werden [145]. Die drei häufigsten Antigene, die bei der systemischen Sklerodermie durch Auto-Antikörper erkannt werden, sind Topoisomerase I, Centromer-Proteine und RNA-Polymerase III, wobei die gleichzeitige Produktion von zwei verschiedenen Antikörpern bei einem Patienten sehr selten ist, in einer Studie von Heijnen et. al wurde dies bei 0,6% der untersuchten Patienten nachgewiesen [83].

Tabelle 7: Übersicht der mit systemischer Sklerodermie (SSc) assoziierten Auto-Antikörper, in Anlehnung an [48]

Auto-Antikörper	Prävalenz	Klinische Merkmale
Anti-Scl70/Topoisomerase-I-AK	30,1-41,2%	Diffus-kutane SSc Lungenfibrose
Anti-Centromer-AK	28,2-36,9%	Limitiert-kutane SSc Pulmonal-arterielle Hypertonie
Anti-RNA-Polymerase-III-AK	3,8-19,4%	Diffus-kutane SSc Renale Krise
Anti-U1-RNP-AK	4,8-4,9%	Limitiert-kutane SSc Pulmonal-arterielle Hypertonie
Anti-Pm/ScI-AK	3,1-13%	Limitiert-kutane SSc Myositis-Overlap-Syndrom Lungenfibrose Digitale Ulzera
Anti-Ku-AK	1,1-4,6%	Limitiert-kutane SSc Myositis-Overlap-Syndrom
Anti-Th/To-AK	0,2-3,4%	Limitiert-kutane SSc Pulmonal-arterielle Hypertonie
Anti-NOR90-AK	6%	Limitiert-kutane SSc Lungenfibrose

Bei der limitierten kutanen systemischen Sklerose (lcSSc) sind die am häufigsten vorkommenden Auto-Antikörper die Anti-Centromer-AK (ACA), welche in ca. 20-38% der Patienten nachgewiesen werden können [106]. Patienten mit positivem ACA-Nachweis sind charakterisiert durch eine überwiegend limitierte Hautbeteiligung sowie eine langsame Progression der Erkrankung, es besteht eine negative Assoziation zu Organbeteiligungen und eine günstigere Prognose. Dennoch ist bei ACA-Positivität ein höheres Risiko einer pulmonalen arteriellen Hypertonie als Spätkomplikation bekannt. [47, 106, 145]. Die 10-Jahres-Überlebensrate ist bei Patienten mit Anti-Centromer-AK mit ca. 93% deutlich besser im Vergleich zu Patienten mit anderen SSc-assoziierten Auto-Antikörpern wie Anti-Scl70-AK (66%) [119]. Weitere mit der lcSSc assoziierte

Antikörper sind die Anti-Th/To-AK [106]. Diese sind mit einem häufigeren Vorkommen von pulmonaler Hypertension [71, 141], renaler Krise und reduziertem Überleben assoziiert [136]. Auch die Anti-Ku-AK zählen zu den mit lcSSc assoziierten Auto-Antikörpern. Diese sind charakterisiert durch ein höheres Risiko für Myositis und interstitielle Lungenerkrankung [71, 90, 130]. Die Anti-U1-RNP-AK gehören ebenfalls zu den Auto-Antikörpern, die mit der lcSSc assoziiert sind und für die ein erhöhtes Risiko einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) besteht [71]. Hierbei besteht im Vergleich zu Patienten mit einer PAH, welche mit anderen Auto-Antikörpern assoziiert ist, eine bessere Prognose [187]. Diese Auto-Antikörper kommen häufig bei Overlap-Syndromen mit anderen Autoimmunerkrankungen, hauptsächlich SLE und MCTD vor [98].

Bei der diffus kutanen systemischen Sklerose (dcSSc) sind die am weitesten verbreiteten Auto-Antikörper die Anti-Topoisomerase-AK bzw. Anti-Scl70-AK, welche bei ca. 30-41% der Patienten nachgewiesen werden können [48, 145]. Diese sind mit einem erhöhten Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung, digitale Ulzerationen, kardialer Beteiligung und schlechterer Prognose assoziiert [47, 106]. Eine Korrelation zwischen dem Antikörper-Titer beim Nachweis von Anti-Scl70-AK und der Krankheitsaktivität [96] sowie eine Verbesserung der Prognose bei fehlendem Nachweis dieser Auto-Antikörper [118] wurde in Studien beschrieben. Jedoch werden diese Ergebnisse kontrovers diskutiert und es werden Verlaufsuntersuchungen mit Antikörperbestimmung zur Evaluation der Krankheitsaktivität aktuell nicht empfohlen [48]. Weitere bei der dcSSc vorkommende Auto-Antikörper sind Anti-RNA-Polymerase-I/III-AK, welche mit einem erhöhten Risiko für eine renale Krise in Verbindung gebracht werden [47, 145]. Bei Patienten mit dem Nachweis von Anti-RNA-Polymerase-III-AK wurden höhere Punktwerte beim Rodnan Skin Score (verwendet für die Graduierung der Hautfibrose) sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit eines schnellen Krankheitsfortschritts beschrieben [87, 124]. Eine weitere Kategorie der Marker-Antikörper bei der dcSSc sind Anti-U3RNP-AK bzw. Anti-Fibrillarin-AK, welche häufiger bei ‚Native Americans‘ und Afroamerikanern vorkommen und mit schnell fortschreitendem Krankheitsverlauf, höheren Hautbeteiligungs-Scores, Organbeteiligung insbes. pulmonal-arterieller Hypertonie und erhöhter Mortalität einhergehen [2, 145]. Auch Anti-SSA/Ro-AK insb. Anti-SSA/Ro52-AK, welche überwiegend beim SLE und Sjögren-Syndrom vorkommen, konnten bei 15-19% der Patienten mit systemischer Sklerose nachgewiesen werden [177]. Diese sind assoziiert mit einer erhöhten Häufigkeit von QTc-Intervall-Verlängerungen und einem erhöhten

Risiko der Entwicklung von ventrikulären Arrhythmien in Korrelation zur Höhe der Anti-SSA/Ro52-AK- Titer [125-127]. Das Auftreten der Anti-Pm/ScI-AK bei einem Overlap-Syndrom mit Sklerodermie-Anteil ist assoziiert mit Myositis, Lungenfibrose und digitalen Ulzera [71, 78, 202].

Zur Beurteilung bei Verlaufsuntersuchungen ist nach unserer Literaturrecherche keiner der am häufigsten vorkommenden Auto-AK bei der systemischen Sklerose (u.a. Anti-ScI70-AK, Anti-Centromer-AK, Anti-Polymerase-III-AK) geeignet, da keine eindeutige Korrelation mit der Krankheitsaktivität bekannt ist [48].

1.4 Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom ist eine multisystemische Autoimmunerkrankung, die charakterisiert ist durch eine Unterfunktion von Speichel- und Tränendrüsen sowie multiple mögliche systemische Organ-Manifestationen [185]. Es werden zwei Formen unterschieden: das primäre Sjögren-Syndrom sowie das sekundäre Sjögren-Syndrom, welches meist mit anderen Kollagenosen assoziiert ist [48].

1.4.1 Diagnose- und Klassifikationskriterien

Tabelle 8: ACR/EULAR Klassifikations-Kriterien für primäres Sjögren-Syndrom [185]

Kriterium	Gewichtung
Lippenbiopsie: Labiale Speicheldrüsen mit fokaler lymphozytischer Sialadenitis und Fokus-Score $\geq 1/4\text{mm}^2$, 1 Fokus = 50 Lymphozyten/4 mm^2	3
Anti-SSA/Ro-AK positiv	3
Pathologischer Befund in Lissamingrün- oder Fluoresceinfärbung: Ocular Staining Score ≥ 5 o. Van Bijsterveld Score ≥ 4 in mind. einem Auge	1
Schirmer-Test $\leq 5\text{mm} / 5\text{min}$ in mind. einem Auge	1
Unstimulierter Gesamtspeichel-Test pathologisch $\leq 0,1\text{ ml/min}$	1
Diagnosestellung möglich unter Anwendung der Einschluss- und Ausschlusskriterien bei einem Gesamt-Score von ≥ 4	
Einschlusskriterien: mind. 1 Symptom der okulären oder oralen Trockenheit, definiert als mind. eine positive Antwort auf die folgenden Fragen: -Hatten Sie tägliche, persistierende, lästige trockene Augen für mind. 3 Monate? -Haben Sie ein wiederkehrendes Gefühl von Sand oder Steinchen in den Augen? -Benutzen Sie Tränenersatzmittel mehr als dreimal täglich? -Hatten Sie ein täglich auftretendes Gefühl eines trockenen Mundes für mind. 3 Monate? -Trinken Sie häufig Flüssigkeiten, um das Schlucken von trockenem Essen zu erleichtern?	
Ausschlusskriterien: Zustand nach Bestrahlung der Kopf-/Halsregion, aktive Hepatitis-C-Infektion (PCR-Replikationsrate), HIV/AIDS, Sarkoidose, Amyloidose, Graf-versus-Host-Erkrankung, IgG4-assoziierte Erkrankung	

1.4.2 Krankheitsmanifestation und -aktivität

Bei milden Krankheitsverläufen berichten die Patienten von einer Sicca-Symptomatik mit Fatigue, Muskelschmerzen und leichten kognitiven Einschränkungen. Bei schweren Krankheitsverläufen können floride Speicheldrüsenvergrößerungen, Adenopathie, extraglanduläre Manifestationen sowie eine Prädisposition für Non-Hodgkin-Lymphome auftreten. Zu den extraglandulären Manifestationen werden Neuropathien, Nephropathien, interstitielle Lungenbeteiligung, hämatologische und lymphoproliferative Auffälligkeiten gezählt [145].

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität etablierte Methoden sind der EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) [181] und der Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (SSDAI) [199], zur Beurteilung des Krankheitsschadens /-schwere kann der Sjögren's Syndrome Disease Damage Index (SSDDI) [199] verwendet werden [139].

1.4.3 Auto-Antikörper

Das Sjögren-Syndrom ist assoziiert mit dem positiven Nachweis von ANA und Rheumafaktoren, außerdem sind erhöhte IgG-Globuline nachweisbar [145]. Jedoch sind für die Diagnosestellung die immunologischen Kriterien bei vorliegender Sicca-Symptomatik und positiver Histopathologie nicht obligatorisch notwendig [185].

Tabelle 9: Übersicht der mit dem Sjögren-Syndrom assoziierten Auto-Antikörper, in Anlehnung an [48]

Auto-Antikörper	Prävalenz	Klinische Merkmale
Anti-SSA/Ro52-AK	33-77,1%	Kongenitaler Herzblock ++
Anti-SSA/Ro60-AK	33-77,1%	Kongenitaler Herzblock
Anti-SSB/La-AK	23-47,8%	Zweifel an Pathogenität
Anti- α -Fodrin-AK	98%	-

Die zwei wichtigsten Ziel-Antigene der Auto-Antikörper bei Patienten mit Sjögren-Syndrom sind die SSA/Ro- und SSB/La- Antigene [48]. Anti-SSA/Ro-AK umfassen zwei verschiedene Antikörper mit unterschiedlichen Spezifitäten für Ro 52kDa und Ro 60kDa Proteine. Während das Antigen Ro52 hauptsächlich im Nucleus und das Ro60 überwiegend im Zytoplasma lokalisiert ist, befindet sich das Antigen La sowohl im Nucleus als auch im Zytoplasma. [145] Das Auftreten von Anti-SSA/Ro-AK wurde ohne den gleichzeitigen Nachweis von Anti-SSB/La-AK beschrieben, umgekehrt wurde der alleinige Nachweis von Anti-SSB/La-AK nur selten beobachtet [52]. Der Nachweis der

Auto-Antikörper Anti-SSA/Ro- bzw. Anti-SSB/La-AK ist ohne klinische Korrelation nicht diagnostisch beweisend für das Vorliegen eines Sjögren-Syndroms [145]. Während der positive Nachweis von Anti-SSA/Ro52-AK bei Patienten mit Sjögren-Syndrom mit einem aggressiveren Phänotyp assoziiert ist [162], sind Anti-SSB/La-AK im Vergleich zu Anti-SSA/Ro-AK spezifischer für das Sjögren-Syndrom und den SLE [57]. Anti-SSA/Ro-AK zählen zu den Klassifikationskriterien beim Sjögren-Syndrom, zusätzlich kommen sie bei weiteren rheumatischen Erkrankungen vor wie dem SLE, Anti-Synthetase-Syndrom als Unterform der IIM, rheumatoide Arthritis, systemische Sklerose, MCTD und nicht-rheumatischen autoimmunen Erkrankungen wie der Primären Biliären Cholangitis. [145] Patienten mit dem Nachweis von Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB/La-AK weisen ein erhöhtes Risiko auf, ein Non-Hodgkin-Lymphom zu entwickeln, während das Fehlen beider Auto-Antikörper mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein scheint [157]. Patienten mit hohen ANA-Titern und dem Nachweis von Anti-SSA/Ro- und/oder Anti-SSB/La-AK weisen schwerere Krankheitsverläufe mit verschiedenen Organmanifestation auf [48]. Beim primären Sjögren-Syndrom ist der Nachweis von Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB/La-AK assoziiert mit einem früheren Krankheitsbeginn, längerer Krankheitsdauer, schwererer Beteiligung der Speichel- und Tränendrüsen sowie höherer Prävalenz extraglandulärer Manifestationen [28]. Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB/La- können durch passiven Transfer eine Autoimmunität auslösen, z.B. beim neonatalen Lupus-Syndrom, bei dem diese Antikörper von der Mutter auf das ungeborene Kind übertragen werden und ein vorübergehendes Auftreten von lupus-ähnlichen Hauteffloreszenzen sowie Blutbildveränderungen bis zu der schwerwiegenden Komplikation eines kongenitalen AV-Blockes erzeugen können [145]. Dieser scheint hauptsächlich durch Anti-SSA/Ro52-AK bedingt zu sein [172, 174]. Ein nicht-antinukleärer Auto-Antikörper, der häufig beim Sjögren-Syndrom nachgewiesen wird, ist der Anti- α -Fodrin-AK. Dieser Antikörper kann bei bis zu 98% der Fälle nachgewiesen werden [137] und scheint weder mit der Krankheitsaktivität noch mit klinischen Manifestationen assoziiert zu sein [133]. Bei fehlendem Nachweis von Anti-SSA/Ro- bzw. Anti-SSB/La-AK könnten Anti- α -Fodrin-AK hilfreich für die Diagnostik des Sjögren-Syndroms sein [86]. Weitere beim Sjögren-Syndrom vorkommende Auto-Antikörper sind ACA, wobei nur die CENP-C-AK beschrieben sind. [64] Bei den Frühformen des Sjögren-Syndroms können Auto-Antikörper gegen salivary protein-1, carbonic anhydrase 6 und Parotissekretionsprotein häufiger nachgewiesen werden als Anti-SSA/Ro- und Anti-SSB/La-AK [184].

1.5 Idiopathische inflammatorische Myopathien

Myositiden oder idiopathische inflammatorische Myopathien (IIM) sind eine der seltensten Gruppen entzündlicher Erkrankungen in der Familie der Autoimmunerkrankungen. Charakteristika sind Muskelentzündungen mit Muskelschwäche und Muskelschmerzen, meist symmetrisch und proximal lokalisiert, mit Zeichen der Muskelzerstörung (u.a. erhöhte Kreatinkinase, charakteristische pathologische Veränderungen in der Elektromyographie und Muskelbiopsie). [156]

Die Einteilung der inflammatorischen Myopathien erfolgt anhand klinisch-pathologischer Merkmale in vier Subtypen: Dermatomyositis, Polymyositis (v.a. Anti-Synthetase-Syndrom), nekrotisierende autoimmune Myositis und Einschlusskörperchenmyositis [43].

1.5.1 Diagnose- und Klassifikationskriterien

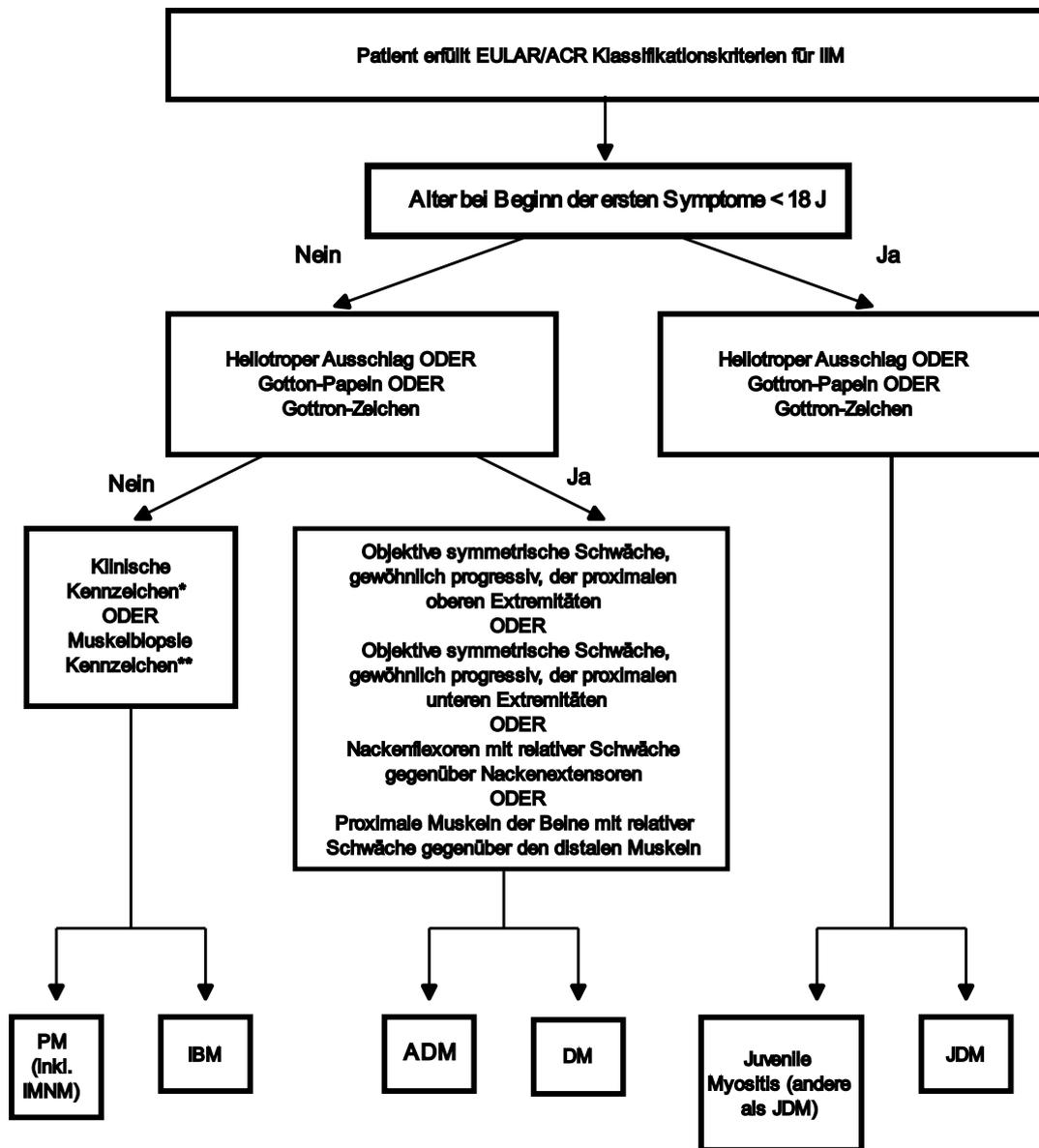
In der Literatur werden mehrere Diagnose- und Klassifikationssysteme beschrieben, die jedoch meist empirisch abgeleitet und nicht validiert sind. Am häufigsten verwendet werden die Kriterien nach Bohan and Peter [25, 26] für die Klassifikation der Polymyositis und Dermatomyositis, die jedoch gewisse Limitationen in der Differenzierung der Unterformen und der Abgrenzung zu Myopathien anderer Genese aufweisen [134]. Mit den 2017 veröffentlichten EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für adulte und juvenile idiopathische inflammatorische Myopathien wurde ein Klassifikationssystem mit besserer Klassifikationsgenauigkeit sowie hoher Sensitivität und Spezifität etabliert [134].

Tabelle 10: EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für adulte und juvenile idiopathische inflammatorische Myopathien [134]

Kriterium	Gewichtung ohne Muskelbiopsie	Gewichtung mit Muskelbiopsie
Alter bei Beginn:		
-Alter bei Auftreten der ersten Krankheitssymptome ≥ 18 J. und < 40 J.	1,3	1,5
-Alter bei Auftreten der ersten Krankheitssymptome ≥ 40 J.	2,1	2,2
Muskelschwäche:		
-symmetrische, meist progressive Schwäche der proximalen oberen Extremitäten	0,7	0,7
-symmetrische, meist progressive Schwäche	0,8	0,5

der proximalen unteren Extremitäten		
-Halsflexoren sind relativ schwächer als Halsextensoren	1,9	1,6
- in den Beinen sind proximale Muskeln relativ schwächer als distale Muskeln	0,9	1,2
Hautmanifestationen:		
-Heliotropes Erythem	3,1	3,2
-Gottron-Papeln	2,1	2,7
-Gottron-Zeichen	3,3	3,7
Andere klinische Manifestationen:		
-Dysphagie oder ösophageale Dysmotilität	0,7	0,6
Laborbestimmungen:		
-Anti-Jo-1 (Anti-Histidyl-transfer RNA Synthetase) -AK positiv	3,9	3,8
-Erhöhte Serumlevel für Kreatinkinase (CK), Laktatdehydrogenase (LDH) oder Aspartat-Aminotransferase bzw. Alanin-Aminotransferase (AST bzw. ALT)	1,3	1,4
Muskelbiopsie – Merkmale:		
-Endomysiale Infiltration von mononukleären Zellen, die Muskelfaser umgebend, aber nicht infiltrierend		1,7
-Perimysiale und/oder perivaskuläre Infiltration durch mononukleäre Zellen		1,2
-Perifaszikuläre Atrophie		1,9
- „rimmed vacuoles“		3,1
Klassifikationseinteilung:		
- „wahrscheinliche IIM“: Gesamt-Score $\geq 5,5$ ohne Muskelbiopsie bzw. $\geq 6,7$ mit Muskelbiopsie		
- „sichere IIM“: Gesamt-Score $\geq 7,5$ ohne Muskelbiopsie bzw. $\geq 8,7$ mit Muskelbiopsie		

Die Klassifizierung der Patienten, die die EULAR/ACR-Klassifikationskriterien der IIM erfüllen, in die Subtypen erfolgt anhand des in der Abbildung 2 dargestellten Schemas.



Für die Klassifikation als Einschlusskörperchenmyositis (IBM) wird mind. eines der folgenden Merkmale benötigt:
 -Fingerflexorenschwäche und Ansprechen auf Therapie (keine Verbesserung) (*)
 -Muskelbiopsie: rimmed vacuoles (**)

Abbildung 2: Klassifikations-Baum der Subgruppen der idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM), in Anlehnung an [134]; Abkürzungen: EULAR/ACR = European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology; IIM = idiopathische inflammatorische Myopathie; PM = Polymyositis; IMNM = immun-medierte nekrotisierende Myopathie; IBM = Einschlusskörperchenmyositis; ADM = amyopathische Dermatomyositis; DM = Dermatomyositis; JDM = juvenile Dermatomyositis

1.5.2 Krankheitsmanifestation und -aktivität

Die Krankheitsmanifestationen unterscheiden sich nach Subgruppen der idiopathischen Myopathien (IIM). Charakteristische Merkmale des Anti-Synthetase-Syndroms sind klinisch Myositis, interstitielle Lungenerkrankung, Arthritis, Raynaud-Phänomen, „Mechaniker-Hände“ und Fieber sowie immunologisch der Nachweis von Anti-tRNA-Synthetase-AK [41]. Die nekrotisierende Myositis ist charakterisiert durch subakute proximale Muskelschwäche der Extremitäten, stark erhöhte Kreatinkinase-Werte sowie in der Muskelbiopsie sichtbare Muskelfaser-Nekrose und -Regeneration [140]. Die Dermatomyositis zeichnet sich aus durch die Hauptmerkmale proximale Muskelschwäche und Hautbeteiligung [48]. Die Einschlusskörperchenmyositis wird hauptsächlich bei Patienten mittleren Alters beobachtet und ist durch eine progressive, asymmetrische Muskelschwäche sowie Schluckbeschwerden charakterisiert [175].

Für die Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. des -schadens wurden nach unserer Recherche bisher keine Scores etabliert. Gupta et al. beschrieben die Möglichkeit der Verwendung von MRT-Bildgebung und Biomarkern der jeweiligen Myositis-Untergruppen zur Unterscheidung und Definition von Aktivität bzw. Schaden bei Patienten mit IIM [76]. Des Weiteren wurden 2017 neue Kriterien zur quantitativen Beurteilung des klinischen Ansprechens bei Dermatomyositis und Polymyositis beschrieben, welche u.a. die Krankheitsaktivität aus Sicht des Patienten bzw. Arztes, die Muskelkraft und die Muskelenzyme beinhalteten [3, 198].

1.5.3 Auto-Antikörper

Bei ca. 60-80% der Patienten mit idiopathischen inflammatorischen Myopathien können Auto-Antikörper nachgewiesen werden [114, 192]. Myositis-Auto-Antikörper werden unterteilt in Myositis-assoziierte Auto-Antikörper (MAA) und Myositis-spezifische Auto-Antikörper (MSA). Während die MAA typischerweise bei Overlap-Syndromen mit anderen Kollagenosen auftreten, treten die MSA insbesondere bei der Polymyositis und Dermatomyositis auf. [23]

Bei den meisten Patienten der verschiedenen Myositis-Unterformen wird nur ein Auto-Antikörper je Patient nachgewiesen [128]. Zu den Myositis-spezifischen Auto-Antikörpern werden u.a. bei dem Anti-Synthetase-Syndrom die anti-tRNA-Synthetase-AK (v.a. Anti-Jo-1-AK), bei der Dermatomyositis die Anti-Mi-2-AK sowie bei der nekrotisierenden autoimmunen Myositis die Anti-SRP- und Anti-HMGCR-AK gezählt [23,

145]. Zu den häufigsten Myositis-assoziierten Auto-Antikörpern werden Anti-PM/Scl-, Anti-Ro60- und Anti-U1RNP/Sm-AK gezählt, welche meist mit dem Vorkommen von Kollagenose-Overlap-Syndromen assoziiert sind [23]. Betteridge et al. konnten 2019 bei ca. 60% ihres Patienten-Kollektivs mit idiopathischer inflammatorischer Myopathie (IIM) MSAs oder MAAs nachweisen, wobei am häufigsten anti-Jo-1-AK festgestellt wurden [23].

Beim Anti-Synthetase-Syndrom wurden mehrere Auto-Antikörper beschrieben, u.a. Anti-Jo1-, Anti-PL7- und Anti-PL12-AK, wobei Anti-Jo1-AK mit ca. 70% am häufigsten nachgewiesen werden konnten [128, 154]. Der klinische Phänotyp und das Outcome sind abhängig vom Antikörper-Typ. Beim Nachweis von Anti-Jo1-AK steht die Myositis, beim Nachweis von Anti-PL7-/Anti-PL12-AK steht die interstitielle Lungenerkrankung im Vordergrund, welche mit einer schlechteren Prognose einhergeht. [88, 189]

Die beiden am häufigsten vorkommenden Auto-Antikörper bei der nekrotisierenden Myositis, Anti-SRP- und Anti-HMGCR-AK, können in ca. 60% der Fälle nachgewiesen werden [103]. Für den Nachweis der Anti-HMGCR-AK wurden Assoziationen mit einer vorhergehenden Statin-Behandlung [39] oder mit Malignomen [103] beschrieben. Außerdem wurde eine Korrelation der Antikörpertiter mit der Krankheitsaktivität und den Serum-Kreatinkinase-Werten beschrieben [200]. Für die Anti-SRP-AK wurde ebenfalls eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität und den Serum-Kreatinkinase-Werten beschrieben, des Weiteren scheinen Patienten mit dem Nachweis dieser Antikörper ein höheres Risiko einer stärkeren Muskelschwäche und interstitiellen Lungenerkrankung [155] sowie ein reduziertes Ansprechen auf immunsuppressive Therapie im Vergleich zu anderen Myopathien aufzuweisen [11].

Die häufigsten bei Dermatomyositis nachgewiesenen Auto-Antikörper sind Anti-TIF1- γ , Anti-NXP2-, Anti-MDA5-, Anti-SAE- und Anti-Mi2-AK [48]. Während der Nachweis von Anti-TIF1- γ - und Anti-NXP2-AK mit einem höheren Risiko für eine Krebserkrankung assoziiert ist [54], ist der Nachweis von Anti-Mi2-AK, welcher in 18-35% der Patienten mit Dermatomyositis erfolgt [102, 153], mit einem besseren Ansprechen auf eine immunsuppressive Behandlung assoziiert [153].

Als einziger Auto-Antikörper bei der Einschlusskörperchenmyositis wurde bisher der Anti-CN1a-AK beschrieben [85, 170], welcher keinen Zusammenhang zum Krankheitsverlauf oder der Prognose aufzuweisen scheint [22].

1.6 Mischkollagenose (MCTD) bzw. Sharp-Syndrom

Sharp et al. beschrieben 1972 die „mixed connective tissue disease“ (MCTD) als abgrenzbare Entität mit der Kombination klinischer Charakteristika der Erkrankungen systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie und Polymyositis wie Arthritiden/Arthralgien, Raynaud-Phänomen und verminderter Ösophagusmotilität [183]. Als charakteristisch für die MCTD wurden hohe Titer der Anti-U1RNP-AK beschrieben [21, 183].

1.6.1 Diagnose- und Klassifikationskriterien

Im Verlauf wurden drei verschiedene Klassifikationskriterien-Systeme für die MCTD beschrieben (Kasukawa [104], Alarcón-Segovia [6] und Sharp [182]), welche 2012 durch Capelli et al. verglichen wurden [32]. Diese beschreiben die Kriterien nach Kasukawa als am sensitivsten, anhand dieser wurden 57.9% der als MCTD klassifizierten Patienten weiterhin dieser Entität zugeordnet, allerdings erfolgte ein Übergang von Teilgruppen in andere Entitäten wie die systemische Sklerose, den SLE sowie zum Teil eine Rückklassifizierung als undifferenzierte Bindegewebserkrankung. [32]

Tabelle 11: Diagnostische Kriterien für MCTD nach Kasukawa et al. [104]

Häufige Symptome	-Raynaud-Phänomen -Geschwollene Finger oder Hände
Anti-U1-snRNP-AK positiv	
Gemischte Befunde	<u>SLE-ähnliche Symptome:</u> -Polyarthritits -Lymphadenopathie -Faziale Erytheme -Perikarditis oder Pleuritis -Leukopenie oder Thrombozytopenie <u>PSS-ähnliche Symptome:</u> -Sklerodaktylie -Pulmonale Fibrose, restriktive Muster in Lungenfunktionstestung oder reduzierte Diffusionskapazität -Hypomotilität oder ösophageale Dilatation <u>Polymyositis-ähnliche Symptome:</u> -Muskelschwäche -erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte

	-myogenes Muster in Elektromyographie
Diagnosestellung MCTD: mind. 1 häufiges Symptom plus positive Anti-U1-snRNP-AK plus ≥ 1 der gemischten Befunde in mind. 2 der 3 Kategorien	

Die Entität der MCTD ist sehr umstritten und wird in der Literatur widersprüchlich diskutiert. Einige Autoren sehen sie weiterhin als abgrenzbare Entität [30, 32], andere Autoren sehen einen Teil der bisher als MCTD klassifizierten Patienten als Frühformen anderer spezifischerer Entitäten, den anderen Teil beschreiben sie als undifferenzierte autoimmune rheumatische Erkrankung [8, 65, 196].

1.6.2 Krankheitsmanifestation und -aktivität

Die primären klinischen Merkmale der MCTD sind Raynaud-Phänomen, geschwollene Finger oder diffus geschwollene Hände, Arthralgie mit oder ohne Arthritis, gastroösophagealer Reflux oder Ösophagushypomotilität, Akrosklerose bzw. Sklerodaktylie, Myositis und pulmonale Beteiligung inklusive pulmonal-arterielle Hypertension [92]. Burdt et al. beschrieben den typischen klinischen Verlauf als eine Verminderung der Entzündungsmerkmale sowie des Raynaud-Phänomen und der ösophagealen Hypomotilität, während die pulmonal-arterielle Hypertension und Beteiligung des zentralen Nervensystems im Krankheitsverlauf bei Behandlung persistieren [30]. Die MCTD hat eine niedrigere Häufigkeit schwerer renaler oder zentralnervöser Manifestation verglichen mit dem SLE, und sie spricht meist besser auf Steroide an als der SLE [92]. Zu den häufigsten krankheitsbedingten Todesursachen bei der MCTD zählt die pulmonale Manifestation insbesondere die pulmonal-arterielle Hypertension [30, 191].

Bisher gibt es in der Literatur keine validierten Methoden zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei der MCTD. Lage et al. beschrieben 2010 ihren vorgeschlagenen Algorithmus für Kriterien zur Evaluation der Krankheitsaktivität, welcher drei Kategorien beinhaltet: Haupt-Manifestationen, Neben-Manifestationen und abnormale Laborparameter [120]. Von anderen Autoren wurden zur Bewertung der Krankheitsaktivität bzw. Remission für andere Kollagenose-Entitäten bereits etablierte Scores verwendet, wie der systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 (SLEDAI-2 K) oder der European League Against Rheumatism scleroderma trials and research (EUSTAR) activity index [160]. Reiser et al. zeigten in ihrer Studie, dass die MCTD einen relativ stabilen Langzeitverlauf aufweist mit geringer Remissionsrate, aber niedriger Krankheitsaktivität verglichen mit dem SLE oder der systemischen Sklerose

[160]. Eine weitere Studie von Hassan et al. zeigte eine anhand des systemic lupus activity measure (SLAM) gemessene abnehmende Krankheitsaktivität bei MCTD-Patienten im Verlauf, ebenso zeigten sich die anti-U1-snRNP-Antikörpertiter rückläufig, weshalb die Autoren eine mögliche Verwendung dieser Antikörper als Marker der Krankheitsaktivität bei MCTD vorgeschlagen haben [81].

1.6.3 Auto-Antikörper

Die Produktion von Anti-U1-snRNP-AK in hohen Titern ist ein unabdingbares Kriterium für die Diagnose einer MCTD [74]. Diese binden drei spezifische Anteile des U1 Ribonukleinkomplexes: A, C und 70kDa [72, 74]. Weitere Auto-Antikörper, die bei der MCTD vorkommen können, sind u.a. die Anti-SSA/Ro-AK [72]. Der auch bei anderen Kollagenosen vorkommende Auto-Antikörper Anti-SSA/Ro52-AK zeigte ein erhöhtes Risiko für interstitielle Lungenerkrankungen bei der MCTD [73].

1.7 Overlap-Syndrome

Die Overlap-Syndrome werden definiert als Krankheitsentitäten, die die Klassifikationskriterien von mindestens zwei Kollagenosen zum gleichen Zeitpunkt oder in verschiedenen Zeiträumen bei einem Patienten erfüllen [97, 100]. Zu den Kollagenosen werden der systemische Lupus erythematoses, die rheumatoide Arthritis, die systemische Sklerose, die Polymyositis/Dermatomyositis und das Sjögren-Syndrom gezählt, wobei jede mögliche Kombination zwischen diesen Erkrankungen beschrieben wurde [97]. Jedoch werden häufiger Overlap-Syndrome beschrieben, bei denen jeweils nur ein paar der möglichen Manifestationen von mehreren Kollagenosen auftreten, und sich somit als sehr heterogene Krankheitsgruppe präsentieren [100].

Es wurden zwei Ansätze zur Einteilung der Overlap-Syndrome vorgeschlagen. Der erste Ansatz basiert auf dem Nachweis von spezifischen Auto-Antikörper-Markern kombiniert mit bestimmten klinischen Befunden, der zweite Ansatz basiert auf der Identifikation von Mustern klinischer Merkmale ohne Nachweis eines spezifischen Auto-Antikörpers. [4, 50, 161] Zu den Overlap-Syndromen mit spezifischem Auto-Antikörper-Profil gehören u.a. die MCTD (Anti-U1-snRNP-AK), das Anti-Synthetase-Syndrom (Anti-tRNA-Synthetase-AK) und die Polymyositis/Sklerodermie (Anti-PM/Scl-AK) [97]. Weitere häufiger bei Overlap-Syndromen nachgewiesene Auto-Antikörper sind Anti-Ku- und Anti-NOR90-AK [145]. Zu den Overlap-Syndromen ohne spezifischen Auto-Antikörper zählen u.a. das Rhupus-Syndrom sowie die Kombinationen der verschiedenen Kollagenosen wie systemische Sklerose/Sjögren-Syndrom oder systemischer Lupus erythematoses/systemische Sklerose. [97]

Tabelle 12: Einteilung der Overlap-Syndrome, in Anlehnung an [97]

Assoziiert mit spezifischem Auto-Antikörper-Profil	Nicht assoziiert mit spezifischem Auto-Antikörper-Profil
-Mixed connective tissue disease (MCTD) bzw. Sharp-Syndrom -Anti-Synthetase-Syndrom -Polymyositis/Sklerodermie	-Rhupus-Syndrom -systemische Sklerose/Sjögren-Syndrom -systemische Sklerose/Rheumatoide Arthritis -systemischer Lupus erythematoses/systemische Sklerose -Rheumatoide Arthritis/Sjögren-Syndrom -Polymyositis/Sjögren-Syndrom

1.8 Fibromyalgie-Syndrom

Das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) ist charakterisiert durch chronische, großflächig verteilte muskuloskelettale Schmerzen, welche assoziiert sind mit Fatigue, Schlafstörungen sowie weiteren kognitiven und somatischen Symptomen [16]. Es wurden durch das ACR mehrere Publikationen zu den Diagnose- und Klassifikationskriterien veröffentlicht. Die 1990 publizierten Klassifikations-/Diagnosekriterien des ACR enthielten als Kriterien großflächig auftretende Schmerzen oberhalb und unterhalb der Hüfte, welche sowohl die rechte und linke Körperhälfte betreffen, sowie das Vorhandensein von mindestens 11 von 18 definierten „tender points“ [205]. Im Verlauf wurde in den aktualisierten Kriterien 2010 das Kriterium „tender points“ entfernt sowie zwei Bewertungsskalen etabliert: der „Widespread Pain Index“ (Beurteilung der Schmerzlokalisationen) und der „Symptom Severity Score“ (Beurteilung von Fatigue, Schlafstörungen, kognitive Symptome, somatische Symptome) [204]. In der Überarbeitung von 2016 wurde das Vorhandensein von generalisierten Schmerzen in mind. 4 von 5 Regionen vorausgesetzt, um vorherige Falschklassifikationen regionaler Schmerzstörungen zu reduzieren [203].

Die Diagnose eines Fibromyalgie-Syndroms kann bei Vorhandensein der in der folgenden Tabelle 13 abgebildeten Kriterien gestellt werden.

Tabelle 13: Überarbeitung von 2016 der diagnostischen Kriterien des Fibromyalgie-Syndroms [203]

„Widespread pain index“ (WPI) ≥ 7 und „symptom severity scale (SSS) score“ ≥ 5 ODER WPI 4-6 und SSS score ≥ 9
Generalisierte Schmerzen, definiert als Schmerzen in mindestens 4 von 5 Regionen: linke obere Region, rechte obere Region, linke untere Region, rechte untere Region, axiale Region
Vorhandensein der Symptome in ähnlich starker Ausprägung für mind. 3 Monate
Die Diagnose eines Fibromyalgie-Syndroms ist valide ungeachtet der anderen Diagnosen. Die Diagnose eines Fibromyalgie-Syndroms schließt nicht das Vorhandensein anderer klinisch wichtiger Krankheiten aus.

Es sind keine spezifischen Laborparameter oder Autoantikörper bekannt, welche charakteristisch für das Fibromyalgie-Syndrom sind bzw. im Verlauf als diagnostisch wegweisend beschrieben wurden [16]. Aus diesem Grund wurden Patienten mit FMS im Rahmen dieser Arbeit als Kontrollkollektiv ausgewählt.

1.9 Fragestellung und Ziel der Arbeit

In der Literatur wurde das Auftreten von Antikörpern vom Typ IgE insbesondere beim systemischen Lupus erythematoses in Form von anti-dsDNA-AK beschrieben [45]. Des Weiteren konnte eine positive Korrelation der Höhe der Antikörpertiter mit der Krankheitsaktivität für diese Antikörper gezeigt werden [84]. Die Fragestellung dieser Arbeit ist, ob beim Kollektiv der in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen behandelten Patienten mit Kollagenosen wie dem systemischen Lupus erythematoses sowie bei anderen Kollagenosen wie der systemischen Sklerodemie, dem Sjögren-Syndrom oder der MCTD ebenfalls Auto-Antikörper vom Typ IgE vorkommen und ob deren Höhe mit klinischen Parametern wie der Krankheitsschwere bzw. -aktivität korreliert. Um diese Hypothese zu untersuchen, ist das Ziel dieser Arbeit, ein ELISA-Verfahren zu etablieren zum Nachweis von Auto-Antikörpern vom Typ IgE gegen die am häufigsten bei Kollagenosen vorkommenden Marker-Antigene: SSA/Ro52, SSA/Ro60, SSB/La, U1C-RNP, RNP68, RNPA, RNPB (Sm), Scl70, CENP-A, CENP-B und dsDNA. Zur Beurteilung der Korrelation erfolgt zusätzlich die Testung der Serumproben mittels eines in-house-etablierten ELISA auf Antikörper vom Typ IgG gegen oben genannte Antigene. Um eine Aussage bezüglich der Häufigkeit und Reaktivität der Auto-Antikörper vom IgE- und IgG-Typ gegenüber den für die jeweilige Kollagenose spezifischen bzw. häufig auftretenden Antigenen treffen zu können wird die Testung auf die jeweiligen Antigene bei Subgruppen aller Patientengruppen durchgeführt.

Des Weiteren soll mithilfe klinischer und laborchemischer Patientendaten der Zusammenhang zwischen Häufigkeit und Reaktivität von Auto-Antikörpern vom Typ IgE und der klinischen Parameter sowie der Krankheitsaktivität untersucht werden.

Zusätzlich soll die longitudinale Analyse der IgE-Antikörper bei einzelnen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgen, um zu sehen, ob sie mit dem klinischen Verlauf korrelieren und durch therapeutische Maßnahmen beeinflusst werden.

2. Patienten, Materialien und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientengruppen ELISA-Testungen

Seren von 530 Patienten mit verschiedenen Kollagenerkrankungen wurden auf IgG- und IgE-Antikörper gegen spezifische rekombinante nukleäre Antikörper getestet (Tab. 14). Alle Patienten wurden in der rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik II in Tübingen betreut, und die klinischen Daten wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Henes zur Verfügung gestellt. Die Diagnosestellung erfolgte bei den einzelnen Patienten entsprechend international anerkannter Kriterien. Seren der Patienten waren im Rahmen der Diagnostik und zur Verlaufskontrolle im Immunpathologischen Labor auf Autoantikörper untersucht und anschließend bei -20°C aufbewahrt worden. Der Ethikantrag wurde unter der Projektnummer 076/212BO1 bzw. 647/2016BO2 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen bewilligt.

Alter und Geschlecht der Patienten ist in Tab. 14 aufgeführt.

Tabelle 14: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientengruppen

Diagnose	Anzahl Pat.	Geschlecht		Alter zum Zeitpunkt der ersten Blutprobenentnahme in Jahren (Bereich; Median)
		Männlich	Weiblich	
Systemischer Lupus erythematodes	132	15	117	13-74; 35
Progressive systemische Sklerodermie	151	53	98	11-80; 47
CREST-Syndrom	88	5	83	21-87; 55
Primäres Sjögren-Syndrom	118	9	109	13-81; 50,5
Sharp-Syndrom / mixed connective tissue disease	41	5	36	10-72; 36
Fibromyalgiesyndrom	23	7	16	25-62; 50
Gesamt	553	94	459	10-87; 45

Als Antikörper-negative Kontrollen wurden Seren von 23 Patientin mit FMS verwendet. Diese kommt – wie die Kollagenerkrankungen – überwiegend bei Frauen vor.

2.1.2 Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE)

Von 90 der 132 SLE-Patienten lagen vollständige Angaben zu Klinik und Therapie vor (Tabelle 15).

Tabelle 15: Klinische Parameter bei 90 Patienten mit SLE

Gesamtanzahl	90
Geschlechtsverteilung (M:F)	11:79
Alter zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Blutprobe in Jahren: Bereich (Median)	13-74 (36)
Therapiezustand (zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Blutprobe): -keine Therapie -spezifische immunsuppressive Therapie	26 64
Abstand Zeitpunkt erstmaliger Therapiebeginn bis erste verfügbare Blutprobe in Monaten: Bereich (Median)	-73-355 (45)

Die folgenden in Tabelle 16 aufgelisteten möglichen Symptome der jeweiligen Organbeteiligungen / weiteren Parameter wurden für die Auswertung der klinischen Merkmale berücksichtigt.

Tabelle 16: Organbeteiligungen und ihre Symptome bei Patienten mit SLE

Kutan	-Schmetterlingserythem, Palmarerythem -Photosensibilität -Makulöse Hautveränderungen -diskoide Hautmanifestationen -Haarausfall -Aphthose -Livedo reticularis -Kutane Vaskulitis / leukozytoklastische Vaskulitis -Urtikarielles Exanthem
Muskuloskelettal	-Arthritis

	-Tenosynovitis -Myositis
Pulmonal	-Restriktive Ventilationsstörung -interstitielle Zeichnungsvermehrung -(nicht näher differenzierte) Lungenbeteiligung -Alveolitis
Kardial / Kardiovaskulär	-KHK -Z.n. Myokardinfarkt -Myokarditis
Renal	-Lupusnephritis (histologisch gesichert) -Proteinurie, pathologisches Sediment
Gastrointestinal	-Wandverdickung des Ösophagus im CT -herabgesetzte Ösophagus-Motilität im Breischluck
Neuropsychiatrisch	-Vaskulär: cerebrale Vaskulitis, Sinusvenenthrombose -Nicht-vaskulär: epileptischer Anfall / EEG-Herdbefund, Mononeuritis multiplex, Marklagerveränderungen, Myelitis transversa, Enzephalitis / Meningitis
Peripher-Vaskulär	-Thrombose (ohne weitere Hinweise auf Antiphospholipid-Syndrom) -Raynaud-Symptomatik -Pathologische Kapillar-Mikroskopie
Serositis	-Perikarditis / Perikarderguss -Pleuritis / Pleuraerguss -Aszites
Sicca-Syndrom	-Sicca-Symptome Augen (Keratokonjunktivitis sicca) -Sicca-Symptome Mund (Xerostomie) -Pathologische Befunde in Diagnostik (Schirmer-Test, Saxon-Test, Biopsie)
(Sekundäres) Antiphospholipid-Syndrom (je 1 klinisches + 1 serologisches	-Klinisch: Arterielle / venöse Thrombosen; Komplikationen in der Schwangerschaft /

Kriterium erfüllt)	Aborte -Serologisch: Lupus-Antikoagulans / Anti-Cardiolipin-AK / Anti-β2-Cardiolipin-AK positiv
Hämatologisch	-Leukopenie (< 3.000/μl) -Thrombopenie (< 100.000//μl) -Anämie (♂: <12mg/dl; ♀: <13mg/dl) -Immunthrombozytopenie

2.1.3 Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie (PSS)

Von 63 der 151 PSS-Patienten lagen vollständige Angaben zu Klinik und Therapie vor (Tabelle 17).

Tabelle 17: Klinische Parameter bei 63 Patienten mit PSS

Gesamtanzahl	63
Geschlechtsverteilung (M:F)	26:37
Alter zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Blutprobe in Jahren: Bereich (Median)	19-75 (47)
Therapiezustand (zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Blutprobe): -ohne Therapie -spezifische immunsuppressive Therapie -autologe Stammzelltransplantation (+spezifische immunsuppressive Therapie)	16 45 2
Abstand Zeitpunkt erstmaliger Therapiebeginn bis erste verfügbare Blutprobe in Monaten: Bereich (Median)	-9-209 (14)

Die folgenden in Tabelle 18 aufgelisteten möglichen Symptome der jeweiligen Organbeteiligungen / weiteren Parameter wurden für die Auswertung der klinischen Merkmale berücksichtigt.

Tabelle 18: Organbeteiligungen und ihre Symptome bei Patienten mit PSS

Kutan – Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> -Ödemsklerose -Sklerodaktylie bzw. Puffy Fingers -Frenulumsklerose -Calcinosis cutis
Kutan – Ulzera	<ul style="list-style-type: none"> -Schleimhautulzera -Hautulzera -Fingerkuppen-Pits
Muskuloskelettal	<ul style="list-style-type: none"> -Arthritis -Myositis -Synovitis -Tendovaginitis / Tender friction rubs -Fasziitis
Pulmonal	<ul style="list-style-type: none"> -Lungenfibrose -Alveolitis -Pleuritis bzw. Pleuraerguss -Interstitielle Pneumonie / interstitielle Lungenerkrankung / interstitielle Zeichnungsvermehrung in Bildgebung -Eingeschränkte CO-Diffusionskapazität
Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)	-gesichert mittels Rechtsherzkatheter / Echokardiographie
Kardial	<ul style="list-style-type: none"> -Myokardfibrose -Perikarditis bzw. Perikarderguss -Laborchemisch: erhöhtes Troponin -Nachweis kardialer Beteiligung in Diagnostik (Histologie, Echokardiographie)
Renal	<ul style="list-style-type: none"> -Laborchemisch: Proteinurie bzw. Kreatininerhöhung -Niereninsuffizienz -Z.n. renaler Krise
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> -Ösophagus-Hypomotilität -Dünndarm-Hypomotilität -Colon-Befall

	-Refluxösophagitis -Pathologischer Befund in Diagnostik (Ösophagus-Breischluck, CT)
Neuropsychiatrisch	-(nicht näher differenzierte) ZNS-Beteiligung -Hirnnervenbeteiligung -ZNS-Vaskulitis
Peripher-Vaskulär	-Raynaud-Syndrom / Akrozyanose -Teleangiektasien -Pathologische Kapillarmikroskopie
Sicca-Syndrom	-Sicca-Symptome Augen (Keratokonjunktivitis sicca) -Sicca-Symptome Mund (Xerostomie) -Pathologische Befunde in Diagnostik (Schirmer-Test, Saxon-Test, Biopsie)
Lymphatisches System	-Lymphadenopathie (u.a. zervikal, axillär, inguinal, mediastinal)
Hepatisch	-Sklerosierende Cholangitis -Primär biliäre Zirrhose
Hämatologisch	-Leukopenie (< 3.000/µl) -Thrombopenie (< 100.000/µl) -Anämie (♂: <12mg/dl; ♀: <13mg/dl)

2.1.4 Patienten mit CREST-Syndrom

Von 50 der 88 Patienten mit CREST-Syndrom lagen vollständige Angaben zu Klinik und Therapie vor (Tabelle 19).

Tabelle 19: Klinische Parameter bei 50 Patienten mit CREST-Syndrom

Gesamtanzahl	50
Geschlechtsverteilung (M:F)	4:46
Alter zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Blutprobe in Jahren: Bereich (Median)	29-83 (56)
Therapiezustand (zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Blutprobe):	

-keine Therapie	35
-spezifische immunsuppressive Therapie	15
Abstand Zeitpunkt erstmaliger Therapiebeginn bis erste verfügbare Blutprobe in Monaten: Bereich (Median)	0-197 (7)

Die folgenden in Tabelle 20 aufgelisteten möglichen Symptome der jeweiligen Organbeteiligungen / weiteren Parameter wurden für die Auswertung der klinischen Merkmale berücksichtigt.

Tabelle 20: Organbeteiligungen und ihre Symptome bei Patienten mit CREST-Syndrom

Kutan – Allgemein	-Ödemsklerose -Sklerodaktylie bzw. Puffy Fingers - Frenulumsklerose -Calcinosis cutis -Photosensibilität
Kutan – Ulzera	-Schleimhautulzera -Hautulzera -Fingerkuppen-Pits
Muskuloskelettal	-Arthritis -Myositis -Synovitis -Tendovaginitis / Tender friction rubs -Osteomyelitis
Pulmonal	-Lungenfibrose -Alveolitis -Pleuritis bzw. Pleuraerguss -Interstitielle Pneumonie / interstitielle Lungenerkrankung / interstitielle Zeichnungsvermehrung in Bildgebung -Eingeschränkte CO-Diffusionskapazität
Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)	-gesichert mittels Rechtsherzkatheter / Echokardiographie
Kardial	-Perikarditis bzw. Perikarderguss

	-Nachweis kardialer Beteiligung in Diagnostik (Histologie, Echokardiographie)
Renal	-Z.n. renaler Krise
Gastrointestinal	-Ösophagus-Hypomotilität -Kollagene Kolitis
Neuropsychiatrisch	-(nicht näher differenzierte) ZNS-Beteiligung -ZNS-Vaskulitis
Peripher-Vaskulär	-Raynaud-Syndrom / Akrozyanose -Pathologische Kapillarmikroskopie -Teleangiektasien -Gefäßstenose -Kryoglobulinämische Vaskulitis
Sicca-Syndrom	-Sicca-Symptome Augen (Keratokonjunktivitis sicca, Keratitis filiformis) -Sicca-Symptome Mund (Xerostomie) -Pathologische Befunde in Diagnostik (Schirmer-Test, Saxon-Test, Biopsie)
Lymphatisches System	-Lymphadenopathie (u.a. zervikal, axillär, inguinal, mediastinal)
Hepatisch	-Primär biliäre Zirrhose
Hämatologisch	-Leukopenie (< 3.000/ μ l) -Thrombopenie (< 100.000/ μ l) -Anämie (♂: <12mg/dl; ♀: <13mg/dl)

2.1.5 Patienten mit Sjögren-Syndrom (SS)

Von 55 der 118 Patienten mit Sjögren-Syndrom lagen vollständige Angaben zu Klinik und Therapie vor (Tabelle 21).

Tabelle 21: Klinische Parameter bei 55 Patienten mit Sjögren-Syndrom

Gesamtanzahl	55
Geschlechtsverteilung (M:F)	4:51
Alter zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Blutprobe in Jahren: Bereich (Median)	20-79 (51)
Therapiezustand (zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Blutprobe): -keine Therapie -spezifische immunsuppressive Therapie	26 29
Abstand Zeitpunkt erstmaliger Therapiebeginn bis erste verfügbare Blutprobe in Monaten: Bereich (Median)	0-270 (74)

Die folgenden in Tabelle 22 aufgelisteten möglichen Symptome der jeweiligen Organbeteiligungen wurden für die Auswertung der klinischen Merkmale berücksichtigt.

Tabelle 22: Organbeteiligungen und ihre Symptome bei Patienten mit Sjögren-Syndrom

Kutan	-Palpable Purpura der Beine -Kutane (leukozytoklastische) Vaskulitis -Photosensibilität -Orale Aphten -Exanthem -Pathologischer Befund in Diagnostik (Histologie) -Haarausfall
Muskuloskelettal	-Arthralgien/Arthritis, Synovialitis, Sakroiliitis -Tenosynovitis -Myositis -Bilddiagnostischer Nachweis von Usuren

Pulmonal	-Lungenfibrose, subpleurale Fibrosierungen -Alveolitis
Kardial	-Perikarditis
Renal	-Niereninsuffizienz -gesicherte Nierenbeteiligung (Histologie)
Gastrointestinal	-Splenomegalie
Neuropsychiatrisch	-Fatigue / Leistungsminderung -(nicht näher differenzierte) ZNS- Beteiligung -Periphere Neuropathie
Peripher-Vaskulär	-Raynaud-Phänomen -Pathologische Kapillarmikroskopie
Serositis	-Pleuritis / Pleuraerguss -Perikarditis / Perikarderguss -Aszites
Sicca-Syndrom	-Sicca-Symptome Augen (Keratokonjunktivitis sicca) -Sicca-Symptome Mund (Xerostomie) -Pathologische Befunde in Diagnostik (Schirmer-Test, Saxon-Test, Biopsie)
Lymphatisches System	-Lymphadenopathie (u.a. zervikal, axillär, inguinal, mediastinal) -Lymphom (NHL)
(Sekundäres) Antiphospholipid-Syndrom (je 1 klinisches + 1 serologisches Kriterium erfüllt)	-Klinisch: Arterielle / venöse Thrombosen; Komplikationen in der Schwangerschaft / Aborte -Serologisch: Lupus-Antikoagulans / Anti- Cardiolipin-AK / Anti-β2-Cardiolipin-AK positiv
Schilddrüse	-Hashimoto-Thyreoiditis
Hämatologisch	-Leukopenie (< 3.000/μl) -Thrombopenie (< 100.000/μl) -Anämie (♂: <12mg/dl; ♀: <13mg/dl)

2.1.6 Patienten mit Mischkollagenose (MCTD) bzw. Sharp-Syndrom

Von 38 der 41 Patienten mit MCTD lagen vollständige Angaben zu Klinik und Therapie vor (Tabelle 23).

Tabelle 23: Klinische Parameter bei 38 Patienten mit MCTD

Gesamtanzahl	38
Geschlechtsverteilung (M:F)	5:33
Alter zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Blutprobe in Jahren: Bereich (Median)	10-72 (35,5)
Therapiezustand (zum Zeitpunkt der ersten verfügbaren Blutprobe): -keine Therapie -spezifische immunsuppressive Therapie	12 16
Abstand Zeitpunkt erstmaliger Therapiebeginn bis erste verfügbare Blutprobe in Monaten: Bereich (Median)	-9-341 (48)

Die folgenden in Tabelle 24 aufgelisteten möglichen Symptome der jeweiligen Organmanifestationen / weiteren Parameter wurden für die Auswertung der klinischen Merkmale berücksichtigt.

Tabelle 24: Organmanifestationen und ihre Symptome bei Patienten mit MCTD

Kutan – Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> -Geschwollene Hände („Puffy Fingers“) -Ödemsklerose / Sklerodermie -Akrosklerose -Frenulumsklerose -Gesichts- / Schmetterlingserythem -Photosensibilität -Erythematöse Knoten (histologisch Vaskulitis) -Urtikaria -Haarausfall / Alopezie -Livedo racemosa / reticularis
-------------------	--

	- (lupustypisches) Exanthem - Bullös-kutane LE-Läsionen
Kutan - Ulzera	- Digitale Ulzera - Schleimhautulzera / orale Aphthen
Muskuloskelettal	- Arthralgien/Arthritis - Synovitis - Myositis - Tenosynovitis
Pulmonal	- Lungenfibrose - Interstitielle Lungenerkrankung - Restriktive Lungenveränderungen (Vitalkapazität < 80%) oder reduzierte Diffusionskapazität (DLCO < 70%) - Pneumonitis - (nicht näher differenzierte) Lungenbeteiligung
Pulmonal-arterielle Hypertonie	- gesichert mittels Rechtsherzkatheter / Echokardiographie
Kardial	- Myokarditis
Renal	- Niereninsuffizienz - Histologisch gesicherte membranöse Glomerulonephritis / mesangioproliferative Glomerulonephritis / Lupusnephritis
Gastrointestinal	- <i>Hypomotilität / Dilatation des Ösophagus</i> - Refluxösophagitis - Splenomegalie
Neuropsychiatrisch	- (nicht näher differenzierte) neuro- psychiatrische Manifestation (SLE-typ.) - Polyneuropathie
Peripher-Vaskulär	- Raynaud-Syndrom - Pathologischer Befund in Kapillarmikroskopie - Vaskulitis
Serositis	- <i>Perikarditis / Perikarderguss</i>

	-Pleuritis / Pleuraerguss -Aszites
Sicca-Syndrom	-Sicca-Symptome Augen (Keratokonjunktivitis sicca) -Sicca-Symptome Mund (Xerostomie) -Pathologische Befunde in Diagnostik (Schirmer-Test, Saxon-Test, Biopsie)
Lymphatisches System	-Lymphadenopathie (u.a. zervikal, axillär, inguinal, mediastinal)
Hepatisch	-Primär biliäre Zirrhose
Hämatologisch	-Leukopenie (< 3.000/µl) -Thrombopenie (< 100.000/µl) -Anämie (♂: <12mg/dl; ♀: <13mg/dl)

2.2 Materialien

2.2.1 Geräte

Absorbance microplate reader SLT Rainbow (TECAN Group AG, Männedorf, Schweiz)

Magellan™ Data Analysis Software (TECAN Group AG, Männedorf, Schweiz)

BIOHIT 12-Kanal Pipette 10-300 µl e300 (Sartorius AG, Göttingen)

BIOHIT 8-Kanal Pipette 50-1200 µl e1200 (Sartorius AG, Göttingen)

Transferpipette® S-12 10-100 µl (BRAND GmbH & Co. KG, Wertheim)

INTEGRA PIPETBOY acu 2 (INTEGRA Biosciences GmbH, Biebertal)

eppendorf Multipipette® plus (Eppendorf AG, Hamburg)

eppendorf Reference Einkanal 0,5-10 µl (Eppendorf AG, Hamburg)

eppendorf Reference Einkanal 10-100 µl (Eppendorf AG, Hamburg)

eppendorf Reference Einkanal 100-1000 µl (Eppendorf AG, Hamburg)

Magnetheizrührer IKA® C-MAG MS7 bzw. IKA®-COMBIMAG RET (IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen im Breisgau)

Waage 5g – 820g, MC1 Laboratory LC 820 (Sartorius AG, Göttingen)

Waage 1mg – 60g/220g, ALT 220-5DAM (KERN & SOHN GmbH, Balingen)

2.2.2 Verbrauchsmaterial

F96 CERT. MAXISORP NUNC-IMMUNO PLATE (Thermo Fisher Scientific Nunc A/S, Roskilde, Dänemark)

MegaBlock® 96 Well, 1.2ml, PS (Sarstedt AG & Co. KG, Nürnberg)

Pasteurpipetten (BRAND GmbH & Co. KG, Wertheim)

Optifit Tips, FlexiBulk Tips, 200 µl, Biohit-family (Sartorius AG, Göttingen)

Optifit Tips, FlexiBulk Tips, 1200 µl, Biohit-family (Sartorius AG, Göttingen)

ratiolab® Pipettenspitzen Gelb 1-200 µl (Ratiolab GmbH, Dreieich)

Pipettenspitzen Blau 100-1000 µl (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen)

Ratiolab® Pipettenspitzen Kristall –E-0,5-20 µl (Ratiolab GmbH, Dreieich)

eppendorf Combitips advanced® 10 ml (Eppendorf AG, Hamburg)

Reaction Tubes, 1.5 ml, PP, attached cap (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen)

Micro Tubes, 1.5 ml, PP (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht)

Costar® Stripette™ Serological Pipets 25 ml (Corning Inc., Corning, New York, USA)

Costar® Stripette™ Serological Pipets 10 ml (Corning Inc., Corning, New York, USA)

Costar® Stripette™ Serological Pipets 5 ml (Corning Inc., Corning, New York, USA)

2.2.3 Chemikalien

Natriumcarbonat (Na_2CO_3) (Merck KGaA, Darmstadt)

Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3) (Merck KGaA, Darmstadt)

Citronensäure-Monohydrat ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7\text{H}_2\text{O}$) (Merck KGaA, Darmstadt)

Tri-Natriumcitrat-Dihydrat ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7\text{2H}_2\text{O}$) (Merck KGaA, Darmstadt)

Kaliumdihydrogenphosphat (KH_2PO_4) (VWR Chemicals, Leuven, Belgien)

Natriumchlorid (NaCl) (VWR Chemicals, Leuven, Belgien)

Di-Natriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4) (neoFroxx GmbH, Einhausen)

Bovine Serum Albumin, Fraction V, US-Origin, lyophilized powder (PAN-Biotech GmbH, Aidenbach)

Triton® X-100 (Serva Electrophoresis GmbH, Heidelberg)

o-Phenylenediamine dihydrochloride peroxidase substrate (Sigma-Aldrich, München)

Wasserstoffperoxid 30% (Merck KGaA, Darmstadt)

Schwefelsäure 25% (Merck KGaA, Darmstadt)

2.2.4 Puffer

PBS-Puffer, 60mM, pH 7,4 (10 mM KH_2PO_4 , 149 mM NaCl , 63 mM Na_2HPO_4)

Bicarbonat-Puffer, 0,2 M, pH 9,6 (64 mM Na_2CO_3 , 136 mM NaHCO_3)

Citrat-Puffer, 0,1 M, pH 5,0 (30 mM Citronensäure-Monohydrat, 70 mM tri-Natriumcitrat-Dihydrat)

ELISA-Serumverdünnungspuffer (PBS-Puffer + 0,4 % BSA + 0,08% Triton X-100)

ELISA-Waschpuffer 1 (PBS-Puffer + 0,5% BSA)

ELISA-Waschpuffer 2 (PBS-Puffer +0,25% BSA + 0,2% Triton X-100)

ELISA-Substrat (Citratpuffer +0,5 mg/ml O-Phenylenediamine + 0,03% Wasserstoffperoxid)

2.2.5 Antigene

Alle in der Tabelle 25 aufgelisteten verwendeten Antigene sind rekombinante Antigene der Firma Diarect AG, Freiburg.

Tabelle 25: Rekombinante nukleäre Antigene, die im ELISA zum Nachweis antinukleärer Antikörper verwendet wurden

Bezeichnung Antigen	Produkt-Nr.	Lot-Nr.
Ro/SS-A (52 kDa) 1,0 mg	12701	27A01
Ro/SS-A (60 kDa; recombinant) 1,0 mg	17401	74F02
La/SS-B 1,0 mg	12801	28E01
U1-C RNP 1,0 mg	13201	32602
U1-snRNP 68/70 kDa 1,0 mg	13001	30602
U1-snRNP A 1,0 mg	13101	31701
U1-snRNP B/B' 1,0 mg	13301	33601
DNA Topoisomerase I (Sci-70; full length) 1,0 mg	12401	24G01
Centromere Protein A (CENP-A) 1,0 mg	16901	69G01
Centromere Protein B (CENP-B) 1,0 mg	12501	25H01

dsDNA beschichtete 96-Well-Platten (freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn O. Armbruster, diagnostik-a, Ebringen)

2.2.6 Sekundäre Antikörper

Peroxidase-konjugierte affinitätsgereinigte Ziege- Anti-Human IgG (H+L)-Antikörper (Jackson ImmunoResearch., West Grove, USA)

Peroxidase-konjugierte Ziege-Anti-Human IgE (ϵ -chain specific)-Antikörper (Sigma-Aldrich, München)

2.3 Methoden

2.3.1 ELISA-Testungen: Allgemeines Vorgehen

Initial erfolgte bei allen untersuchten Patienten die Testung auf Antikörper vom Typ IgG gegen folgende Antigene: SSA/Ro52, SSA/Ro60, SSB/La, U1C-RNP, RNP68, RNPA, RNPB (Sm), Scl70, CENP-A und CENP-B. Bei Vorliegen eines positiven Befundes erfolgte im Anschluss die Testung auf Antikörper vom Typ IgE gegen das betreffende Antigen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, da in der Literatur für die anti-dsDNA-IgE-Antikörper ein ausschließliches Vorkommen bei vorliegenden anti-dsDNA-IgG-Antikörpern beschrieben wurde [84]. Zusätzlich wurde für jedes Antigen ein Patientenkollektiv mit jeweils negativem Befund für Antikörper vom Typ IgG auf Antikörper vom Typ IgE getestet, um das Vorliegen einer alleinigen Positivität für Antikörper vom Typ IgE zu untersuchen.

Es erfolgte die Durchführung eines ELISA-Scatterboardes zur Bestimmung der optimalen Antigen- und Serumverdünnungen für die ELISA-Testungen auf antinukleäre Antikörper vom IgE-Typ. Anhand dieser Ergebnisse wurde das weitere Vorgehen der ELISAs auf Antikörper vom Typ IgE angepasst. Die Durchführung der ELISAs mit dem Anti-IgG-Antikörper erfolgte nach einem in-house etablierten Protokoll.

Aufgrund bereits vorliegender Ergebnisse vorheriger Testungen von Seren von SLE-Patienten auf anti-dsDNA-IgG-Antikörper im Immunpathologischen Labor Tübingen mittels ELISA-Fertigkits (Fa. diagnostik-a, Ebringen) wurden im Rahmen dieser Arbeit die Ergebnisse aus dem Laborarchiv verwendet [Einheit: IU/ml].

2.3.2 ELISA zum Nachweis antinukleärer Antikörper vom IgE-Typ: Ermittlung der optimalen Serum- und Antigenverdünnung

Die Testung auf Antikörper vom Typ IgE ausgewählter stark positiver Patientenseren für Antikörper vom Typ IgG erfolgte zunächst konzentriert ohne Verdünnung. Dabei wurden für alle zu testenden Antigene mehrere Patientenseren ausgewählt, die hochtitrige IgG-Antikörper hatten. Anhand dieser Testrunde konnte eine quantitative Differenzierung getroffen werden in Form von stark positiven und mittelstark positiven Reaktionen, als negative Kontrollgruppe wurden Seren von FMS-Patienten verwendet. Für die weiteren Testungen zur Kalibrierung der Antigenkonzentration wurde ein stark positives (Serum A) und ein mittelstark positives Patientenserum (Serum B) verwendet,

sowie das Serum eines FMS-Patienten als negative Kontrolle (Serum C). Die Kalibrierung der Antigenkonzentration erfolgte zunächst mittels der Testung der Antigene SSA/Ro52 sowie Scl70. Es wurde zunächst eine Verwendung der Seren in konzentrierter Form sowie in einer 1:2-Verdünnung angewendet. Die Antigen-Verdünnung erfolgte mittels einer Verdünnungsreihe auf 96-Well-Platten. Die Verdünnungsreihe wurde begonnen mit einer Antigenverdünnung von 25 µg/ml in Spalte 1, die Verdünnungsschritte erfolgten in den Spalten 2-8. Es werden pro Well 100 µl Antigen-Verdünnung verwendet. In Spalte 1 wurden 200 µl Antigenverdünnung (25 µg Antigen/ml Bicarbonat-Puffer) vorgelegt, in den Well-Spalten 2-8 wurden 100 µl Bicarbonat-Puffer vorgelegt. Anschließend wurden jeweils 100 µl Antigenverdünnung auf nächste niedrigere Verdünnungsstufe überpipettiert. Aus der letzten Verdünnungsstufe wurden 100 µl verworfen.

Tabelle 26: Scatterboard Antigen-Verdünnungsreihe

Spalte 1	Spalte 2	Spalte 3	Spalte 4	Spalte 5	Spalte 6	Spalte 7	Spalte 8
25 µg/ml	12,5 µg/ml	6,25 µg/ml	3,125 µg/ml	1,563 µg/ml	0,782 µg/ml	0,391 µg/ml	0,196 µg/ml

Tabelle 27: Durchführung Antigen-Verdünnungsreihe

25 µg/ml	1:40 Verdünnung	200 µl Vorverdünnung (25 µl Antigen + 975 µl BICA)
12,5 µg/ml	1:80 Verdünnung	100 µl (1:40) + 100 µl BICA
6,25 µg/ml	1:160 Verdünnung	100 µl (1:80) + 100 µl BICA
3,125 µg/ml	1:320 Verdünnung	100 µl (1:160) + 100 µl BICA
1,563 µg/ml	1:640 Verdünnung	100 µl (1:320) + 100 µl BICA
0,782 µg/ml	1:1280 Verdünnung	100 µl (1:640) + 100 µl BICA
0,391 µg/ml	1:2560 Verdünnung	100 µl (1:1280) + 100 µl BICA
0,196 µg/ml	1:5120 Verdünnung	100 µl (1:2560) + 100 µl BICA

Tabelle 28: SSA/Ro52-Scatterboard Ergebnisse mit 3 verschiedenen Seren (Einheit O.D. x 1.000)

		25 µg/ml	12,5 µg/ml	6,25 µg/ml	3,125 µg/ml	1,563 µg/ml	0,782 µg/ml	0,391 µg/ml	0,196 µg/ml
Serum konzentriert	Serum A	401	278	242	229	171	109	99	145
	Serum B	184	143	153	145	76	56	47	44
	Serum C	417	312	243	154	79	54	42	40
Serum-Verdünnung 1:1	Serum A	353	340	309	177	117	87	67	66
	Serum B	170	150	146	126	76	49	31	34
	Serum C	353	242	190	131	68	45	33	25

Tabelle 29: Scl70-Scatterboard Ergebnisse mit 3 verschiedenen Seren (Einheit O.D. x 1.000)

		25 µg/ml	12,5 µg/ml	6,25 µg/ml	3,125 µg/ml	1,563 µg/ml	0,782 µg/ml	0,391 µg/ml	0,196 µg/ml
Serum konzentriert	Serum A	496	450	435	433	438	340	197	132
	Serum B	381	319	286	269	155	113	103	98
	Serum C	392	288	248	196	102	56	69	56
Serum-Verdünnung 1:1	Serum A	508	453	440	439	436	354	228	204
	Serum B	343	307	292	257	158	81	66	57
	Serum C	377	268	234	161	94	45	59	38

(Serum A = stark positives Serum, Serum B = mittelstark positives Serum, Serum C = negatives Kontrollserum)

Die Ziel-Antigen-Konzentration wurde aufgrund der guten Trennschärfe des stark positiven Serums, mittelstark positiven Serums und des negativen Kontroll-Serums für beide Antigene SSA/Ro52 und Scl70 bei einer Konzentration von 0,5 µg/ml Bicarbonat-Puffer gewählt.

Die Ziel-Serumverdünnung wurde aufgrund einer ebenfalls guten Trennschärfe sowie geringerem Probenverbrauch mit einer 1:2-Verdünnung festgelegt.

Es erfolgte die Berechnung der benötigten Volumina der jeweiligen Antigene anhand des Proteingehaltes mit einer anhand des Scatterboards ermittelten Ziel-Antigen-Konzentration von 0,5 µg/ml Bicarbonat-Puffer.

Tabelle 30: Übersicht über die Verdünnung der Antigene zum Beschichten der ELISA-Platten entsprechend des Proteingehaltes der Ausgangslösung

Antigen	Proteingehalt	Antigenverdünnung
SSA/Ro52	1,05 mg/ml	0,476 µl / ml BICA
SSA/Ro60	1,18 mg/ml	0,424 µl / ml BICA
SSB/La	0,99 mg/ml	0,505 µl / ml BICA
U1C-RNP	0,66 mg/ml	0,758 µl / ml BICA
RNP68	1,0 mg/ml	0,5 µl / ml BICA
RNPA	0,53 mg/ml	0,943 µl / ml BICA
RNPB (Sm)	0,4 mg/ml	1,25 µl / ml BICA
Scl70	1,08 mg/ml	0,463 µl / ml BICA
CENP-A	0,62 mg/ml	0,806 µl / ml BICA
CENP-B	0,91 mg/ml	0,549 µl / ml BICA

2.3.3 ELISA zum Nachweis antinukleärer Antikörper vom IgE-Typ: Ermittlung der optimalen Verdünnung des sekundären Antikörpers

Der Peroxidase-konjugierte Anti-Human-IgE-Antikörper wurde analog eines in-house etablierten ELISA 1:500 verdünnt.

2.3.4 Protokoll ELISA zur Testung auf Antikörper vom Typ IgG

Die Durchführung des ELISA-Protokolls erfolgte über zwei aufeinanderfolgende Tage.

TAG 1

1) Vorbereitung: Bereitstellung und Beschriftung der benötigten Materialien (Kästen mit Eppendorf Cups für Serumvorverdünnung, Deep-Well-Platten für Serumverdünnung, Mikrotiter-Platten (Maxisorp Nunc, 96 well) für Antigenbeschichtung)

2) Ansetzen der Antigenverdünnungen: Die Verdünnung der Testantigene erfolgte nach etabliertem Schema, pro Platte wurden 12 ml Antigenverdünnung benötigt (12 ml Bicarbonat-Puffer + 2,2 µl Antigenlösung)

3) Beschichtung der Mikrotiter-Platten mit je 100 µl Antigenverdünnung pro Well, Inkubation der beschichteten Platten für 16-24 h bei 4°C zur Fixation der Antigene an die Polystyroloberfläche der Mikrotiterplatten

4) Ansetzen des Serumverdünnungspuffers (siehe 2.1.4 Puffer)

5) Serumvorverdünnung im Verhältnis 1:51 in Eppendorf Cups ansetzen (10 µl Serum + 500 µl Serumverdünnungspuffer), Serumendverdünnung im Verhältnis 1:5.100 in Deep-Well-Platten (10 µl Serumvorverdünnung + 990 µl Serumverdünnungspuffer), pro Serum erfolgt die Testung in 2 Wells der Mikrotiter-Platte (Doppelwerte)

6) Ansetzen von Waschpuffer I (siehe 2.1.4 Puffer)

TAG 2

Alle Vorgänge und Inkubationen erfolgten bei Raumtemperatur

1) Waschung mit Waschpuffer I: Antigenverdünnung aus Platten schütten, Platten nacheinander in drei Waschschalen waschen, Inkubation der Platten mit Waschpuffer I für 30-45 min; Ziel war die Entfernung von überschüssigem freiem Antigen und die

Blockierung freier Bindungsstellen durch das enthaltene BSA, welches die unspezifische Bindung von Proteinen aus dem Serum verhinderte

2) Inkubation mit Serumendverdünnung: Waschpuffer I aus Platten schütten und Platten gründlich auf Zellstoff ausklopfen, Befüllen der Platten mit je 100 µl Serumendverdünnung pro Well, Inkubation der Platten mit Serumendverdünnung für 90 min; sind Antikörper im Serum vorhanden, binden diese als primärer Antikörper an das fixierte Antigen und bilden einen Immunkomplex

3) Ansetzen von Waschpuffer II (siehe 2.1.4 Puffer)

4) Ansetzen der Anti-Human-IgG-Antikörper-Verdünnung: Pro Mikrotiter-Platte wurden 10 ml Verdünnung benötigt, Verdünnung erfolgte mit Waschpuffer II im Verhältnis 1:3031,3 (10 ml Waschpuffer II + 3,3 µl Anti-Human-IgG-Antikörper)

5) Waschung mit Waschpuffer II: Serumendverdünnung aus Platten schütten und in Waschpuffer II waschen, Inkubation der Platten mit Waschpuffer II für 15 min zur Entfernung der nicht gebundenen Anti-Human-IgE-Antikörper und Verhinderung unspezifischer Bindungen durch Triton X-100

6) Inkubation mit Anti-Human-IgG-Antikörper: Waschpuffer II aus Platten schütten und auf Zellstoff ausklopfen, Befüllen der Platten mit je 100 µl Anti-Human-IgG-Antikörper pro Well, Inkubation mit Anti-Human-IgG-Antikörper-Verdünnung für 60 min; Die Peroxidase-konjugierten Antikörper banden spezifisch an die primären Antikörper des Immunkomplexes

7) Waschung mit Waschpuffer II: Anti-Human-IgG-Antikörper-Verdünnung aus Platten schütten und in Waschpuffer II waschen, Inkubation mit Waschpuffer II für mind. 15 min

8) Ansetzen der Substratlösung: Pro Platte wurden 15 ml benötigt (50 ml Citrat-Puffer + 25 mg O-Phenylenediamin + 16,5 µl Wasserstoffperoxid (25%))

9) Inkubation mit Substratlösung: Waschpuffer II aus Platten schütten und auf Zellstoff ausklopfen, Befüllen der Platten mit je 150 µl Substratlösung pro Well; Die ablaufende Reaktion des Peroxidase-induzierten Abbaus der Substratlösung wurde durch einen gelben Farbumschlag sichtbar, nach Erreichen der bekannten und angestrebten Kontrollwerte erfolgte die Abstopfung der Reaktion.

10) Abstopfung der Reaktion mit Schwefelsäure (25%): Befüllen der Platten mit je 50 µl Schwefelsäure pro Well.

11) Auswertung der Platten mit der Magellan™ Data Analysis Software am Absorbance microplate reader SLT Rainbow: Messwellenlänge 450 nm, Referenzwellenlänge 620 nm; Photometrische Messung der Extinktion, Angabe als optische Dichte [O.D.]. Die Berechnung der Messdaten anhand der Rohdaten unter Berücksichtigung der Leerwerte erfolgte nach laborinternem Standard mit der Verwendung der Methode „Ganze Platte.mth“ bzw. „Halbe Platte.mth“ durch die Magellan™ Data Analysis Software.

2.3.5 Protokoll ELISA zur Testung auf Antikörper vom Typ IgE

Die Durchführung des ELISA-Protokolls erfolgte über zwei aufeinanderfolgende Tage.

TAG 1

1) Vorbereitung: Bereitstellung und Beschriftung der benötigten Materialien (Deep-Well-Platten für Serumverdünnung, Mikrotiter-Platten (Maxisorp Nunc, 96 well) für Antigenbeschichtung)

2) Ansetzen der Antigenverdünnungen (siehe Tabelle 30)

3) Beschichtung der Mikrotiter-Platten mit je 100 µl Antigenverdünnung pro Well, Inkubation der beschichteten Platten für 16-24 h bei 4°C zur Fixation der Antigene an die Polystyroloberfläche der Mikrotiterplatten

4) Ansetzen des Serumverdünnungspuffers (siehe 2.1.4 Puffer)

5) Serumverdünnung im Verhältnis 1:2 ansetzen, pro Serum erfolgte die Testung in 2 Wells der Mikrotiter-Platte (Doppelwerte)

6) Ansetzen von Waschpuffer I (siehe 2.1.4 Puffer)

TAG 2

Alle Vorgänge und Inkubationen erfolgten bei Raumtemperatur

1) Waschung mit Waschpuffer I: Antigenverdünnung aus Platten schütten, Platten nacheinander in drei Waschschalen waschen, Inkubation der Platten mit Waschpuffer I

für 30-45 min; Ziel war die Entfernung von überschüssigem freiem Antigen und die Blockierung freier Bindungsstellen durch das enthaltene BSA, welches die unspezifische Bindung von Proteinen aus dem Serum verhinderte

2) Inkubation mit Serumverdünnung: Waschpuffer I aus Platten schütten und Platten gründlich auf Zellstoff ausklopfen, Befüllen der Platten mit je 40 µl Serumverdünnung pro Well, Inkubation der Platten mit Serumverdünnung für 90 min; sind Antikörper im Serum vorhanden, binden diese als primärer Antikörper an das fixierte Antigen und bilden einen Immunkomplex

3) Ansetzen von Waschpuffer II (siehe 2.1.4 Puffer)

4) Ansetzen der Anti-Human-IgE-Antikörper-Verdünnung: Pro Mikrotiter-Platte wurden 10ml Verdünnung benötigt, Verdünnung erfolgte mit Waschpuffer II im Verhältnis 1:501 (10 ml Waschpuffer II + 20 µl Anti-Human-IgE-Antikörper)

5) Waschung mit Waschpuffer II: Serumendverdünnung aus Platten schütten und in Waschpuffer II waschen, Inkubation der Platten mit Waschpuffer II für 15 min zur Entfernung der nicht gebundenen Anti-Human-IgE-Antikörper und Verhinderung unspezifischer Bindungen durch Triton X-100

6) Inkubation mit Anti-Human-IgE-Antikörper: Waschpuffer II aus Platten schütten und auf Zellstoff ausklopfen, Befüllen der Platten mit je 100 µl Anti-Human-IgE-Antikörper pro Well, Inkubation mit Anti-Human-IgE-Antikörper-Verdünnung für 60 min; die Peroxidase-konjugierten Antikörper binden spezifisch an die primären Antikörper des Immunkomplexes

7) Waschung mit Waschpuffer II: Anti-Human-IgE-Antikörper-Verdünnung aus Platten schütten und in Waschpuffer II waschen, Inkubation mit Waschpuffer II für mind. 15 min

8) Ansetzen der Substratlösung: Pro Platte wurden 15 ml benötigt (50 ml Citrat-Puffer + 25 mg O-Phenylenediamin + 16,5 µl Wasserstoffperoxid (25%))

9) Inkubation mit Substratlösung: Waschpuffer II aus Platten schütten und auf Zellstoff ausklopfen, Befüllen der Platten mit je 150 µl Substratlösung pro Well; Die ablaufende Reaktion des Peroxidase-induzierten Abbaus der Substratlösung wurde durch einen gelben Farbumschlag sichtbar, nach Erreichen der bekannten und angestrebten Kontrollwerte erfolgte die Abstopfung der Reaktion.

10) Abstopfung der Reaktion mit Schwefelsäure (25%): Befüllen der Platten mit je 50 µl Schwefelsäure pro Well.

11) Auswertung der Platten mit der Magellan™ Data Analysis Software am Absorbance microplate reader SLT Rainbow: Messwellenlänge 450 nm, Referenzwellenlänge 620 nm; Photometrische Messung der Extinktion, Angabe als optische Dichte [O.D.]. Die Berechnung der Messdaten anhand der Rohdaten unter Berücksichtigung der Leerwerte erfolgte nach laborinternem Standard mit der Verwendung der Methode „Ganze Platte.mth“ bzw. „Halbe Platte.mth“ durch die Magellan™ Data Analysis Software.

2.3.6 Protokoll ELISA zur Testung auf Antikörper vom Typ IgE (dsDNA)

Aufgrund der Nutzung von fertig beschichteten 96-well-Platten (diagnostik-a, Ebringen) ergaben sich Änderungen für das Protokoll ELISA zum Nachweis der Anti-dsDNA-Antikörper vom IgE-Typ. An Tag 1 entfiel die Beschichtung der Mikrotiter-Platten mit Antigenverdünnung aufgrund der Verwendung bereits mit Antigen beschichteter Platten. Die restlichen Arbeitsschritte erfolgten analog des im Rahmen dieser Arbeit etablierten Protokolls zur ELISA-Testung auf Antikörper vom Typ IgE (siehe 2.3.5).

2.3.7 Zusammenfassung der Protokolle zum Nachweis antinukleärer Antikörper vom IgG- und IgE-Typ mittels ELISA

Das Protokoll für die Durchführung des ELISA zur Testung auf Antikörper vom Typ IgG ist im Immunpathologischen Labor Tübingen etabliert, validiert und wurde bereits publiziert [29, 112]. Das Protokoll für die Durchführung des ELISA zur Testung auf Antikörper vom Typ IgE wurde basierend auf dem in domo etablierten Protokoll für die Testung auf Typ IgG Antikörper entsprechend der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Kalibrierung der Antigen- und Serumverdünnungen angepasst.

Die Normwerte der verschiedenen Antigene wurden mithilfe von Seren von Patienten mit FMS bestimmt, die keine antinukleären Antikörper aufwiesen.

Normbereiche wurden für jeden der antinukleären Antikörper bestimmt anhand der Mittelwerte der Absorptionen [O.D. x 1.000] dieser FMS-Seren zuzüglich der dreifachen Standardabweichung.

2.3.8 Klinische Auswertung

Die klinische Auswertung der Patienten erfolgte anhand von dokumentierten klinischen und laborchemischen Patientendaten. Diese wurden mittels interner Patienten-/ Probenverwaltungsprogrammen (SAP) erhoben.

2.4 Statistik

Für die statistischen Analysen wurde GraphPad Prism Version 9.2.0 verwendet. Die Analyse ungepaarter Reaktivitätswerte ohne Normalverteilung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Die Berechnung der Korrelationen der Antikörper vom Typ IgG und Typ IgE wurde bei nicht vorliegender Normalverteilung mittels des Spearman-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Die Analyse der gepaarten, nominalen Eigenschaften des Vorhandenseins von Organmanifestationen und Antikörpern ohne Normalverteilung erfolgte mittels Chi-Quadrat-Tests. Für die Analyse der gepaarten Reaktivitätswerte gruppiert durch das (Nicht-) Vorhandensein von Organmanifestationen wurden Mann-Whitney-U-Tests verwendet, ebenso erfolgte die Analyse der Reaktivitätswerte gruppiert nach der Höhe des klinischen Aktivitätsparameters SLEDAI. Zur Berechnung der Korrelationen der Verläufe der Antikörper zu dem klinischen Aktivitätsparameter SLEDAI wurde bei nicht vorliegender Normalverteilung der Spearman-Korrelationskoeffizient verwendet. Die in dieser Arbeit enthaltenen Diagramme (Streudiagramme, Balkendiagramme) wurden ebenfalls mit GraphPad Prism erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Reaktivität, Häufigkeit und Korrelation der Antikörper vom Typ IgG und IgE

3.1.1 Anti-SSA/Ro52- Antikörper

Die Reaktivität von anti-SSA/Ro52-IgG-Antikörpern ist bei Patienten mit Sjögren-Syndrom signifikant höher als bei Patienten mit SLE. Beide Patientengruppen unterscheiden sich signifikant von Patienten mit Sharp-Syndrom, PSS, CREST-Syndrom und FMS. Auch für die Reaktivität von anti-SSA/Ro52-IgE-Antikörpern besteht bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE jeweils ein signifikanter Unterschied zu Patienten mit Sharp-Syndrom, PSS, CREST-Syndrom und FMS. Die Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgG/-IgE-Antikörper ist in der Abbildung 3 dargestellt (Signifikanzniveaus siehe Tabellen 37/38). 39% der Patienten mit Sjögren-Syndrom und 36% der Patienten mit SLE hatten sowohl IgG- als auch IgE-Anti-SSA/Ro52-Antikörper (Tabelle 33). Beim Sjögren-Syndrom lag eine alleinige Positivität für den Typ IgG bei 58%, beim SLE für den Typ IgG bei 46%. Keiner der Sjögren-Syndrom- oder SLE-Patienten hatte nur IgE-Antikörper. Wie aus Tabelle 34 ersichtlich konnten bei 85% der Patienten mit Sjögren-Syndrom sowie bei 49% der Patienten mit SLE anti-SSA/Ro52-IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Anti-SSA/Ro52-IgE-Antikörper waren bei 39% der Patienten mit Sjögren-Syndrom und bei 36% der Patienten mit SLE nachweisbar. Es besteht eine signifikante mittelstarke Korrelation zwischen den anti-SSA/Ro52-IgG- und -IgE-Antikörpern (Abbildung 4).

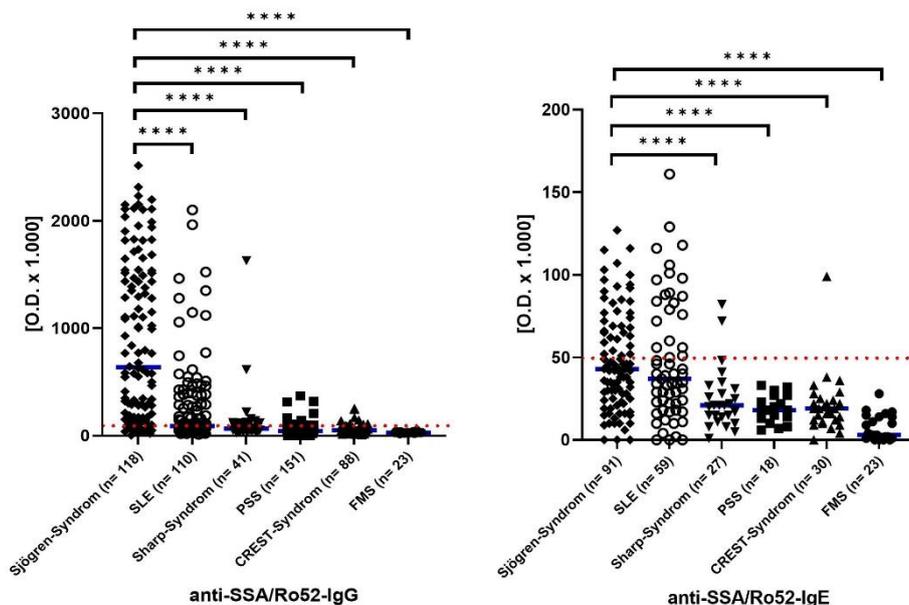


Abbildung 3 (a/b): Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen (Cut-Off-Werte: anti-SSA/Ro52-IgG = 90, anti-SSA/Ro52-IgE = 50 (rot gestrichelte Linie); - = Median); Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$; ***= $p < 0,001$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 31: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sjögren-Syndrom vs.)

Sjögren-Syndrom vs.	Anti-SSA/Ro52-Antikörper	
	IgG	IgE
SLE	p < 0,0001 (****)	p = 0,5747 (ns)
Sharp-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
PSS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 32: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)

SLE vs.	Anti-SSA/Ro52-Antikörper	
	IgG	IgE
Sjögren-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p = 0,5747 (ns)
Sharp-Syndrom	p = 0,0224 (*)	p = 0,0014 (**)
PSS	p < 0,0001 (****)	p = 0,0003 (***)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 33: Assoziation von Anti-SSA/Ro52- Antikörper vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE

anti-SSA/Ro52-IgG	anti-SSA/Ro52-IgE	Sjögren-Syndrom (n= 91) Anzahl (% positiv)	SLE (n= 59) Anzahl (% positiv)
+	+	35 (39)	21 (36)
+	-	53 (58)	27 (46)
-	+	0	0
-	-	3 (3)	11 (19)

Tabelle 34: Häufigkeit von Anti-SSA/Ro52-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen

Krankheit	Anti-SSA/Ro52-IgG Anzahl positive / Anzahl getestet (%)	Anti-SSA/Ro52-IgE Anzahl positive / Anzahl getestet (%)
Sjögren-Syndrom	100/118 (85)	35/91 (39)
SLE	54/110 (49)	21/59 (36)
Sharp-Syndrom	12/41 (29)	2/27 (7)
PSS	15/151 (10)	0/18 (0)
CREST-Syndrom	9/88 (10)	1/30 (3)
FMS	0/23 (0)	0/23 (0)

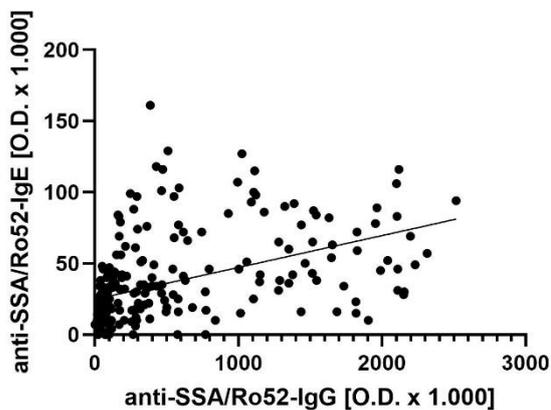


Abbildung 4: Korrelation der Reaktivität von anti-SSA/Ro52- Antikörper vom IgG- und IgE-AK bei 248 Patienten mit verschiedenen Kollagenerkrankungen
(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,623$ [KI 0,538 – 0,696], $p<0,0001$ (****)
→ signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha= 0,05$); schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

3.1.2 Anti-SSA/Ro60-Antikörper

Auch die Reaktivität von anti-SSA/Ro60-IgG-Antikörpern ist bei Patienten mit Sjögren-Syndrom signifikant höher als bei Patienten mit SLE. Beide Patientengruppen weisen signifikante Unterschiede auf im Vergleich zu Patienten mit Sharp-Syndrom, PSS, CREST-Syndrom und FMS. Für die anti-SSA/Ro60-IgE-Antikörper besteht bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE jeweils ein signifikanter Unterschied der Reaktivitäten zu Patienten mit Sharp-Syndrom, PSS, CREST-Syndrom oder FMS. In der Abbildung 5 ist die Reaktivität der anti-SSA/Ro60-IgG/-IgE-Antikörper dargestellt (Signifikanzniveaus siehe Tabellen 35/36). 23% der Patienten mit Sjögren-Syndrom und 29% der Patienten mit SLE hatten sowohl anti-SSA/Ro60-Antikörper vom IgG- als auch vom IgE-Typ (Tabelle 37). Beim Sjögren-Syndrom lag eine alleinige Positivität für den Typ IgG bei 68% vor, beim SLE bei 60%. Nur ein SLE-Patient hatte isoliert IgE-Antikörper. Wie in Tabelle 38 aufgelistet konnten bei 86% der Patienten mit Sjögren-Syndrom sowie bei 55% der Patienten mit SLE anti-SSA/Ro60-IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Anti-SSA/Ro60-IgE-Antikörper waren bei 23% der Patienten mit Sjögren-Syndrom und 31% der Patienten mit SLE nachweisbar. Zwischen den anti-SSA/Ro60-IgG- und -IgE-Antikörpern besteht eine signifikante mittelstarke Korrelation (Abb. 6).

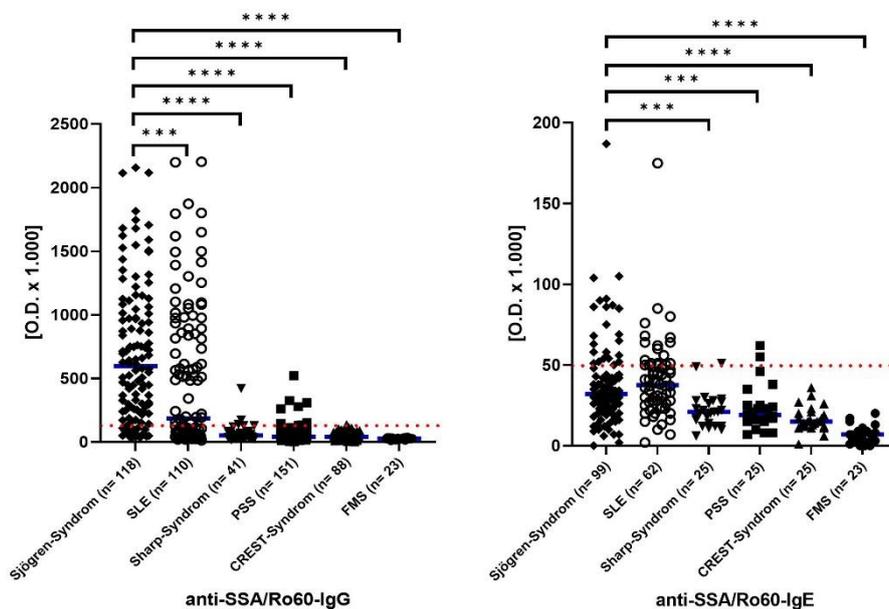


Abbildung 5 (a/b): Reaktivität der anti-SSA/Ro60-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen (Cut-Off-Werte: anti-SSA/Ro60-IgG = 120, anti-SSA/Ro60-IgE = 50 (rot gestrichelte Linie); - = Median); Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$; ***= $p < 0,001$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 35: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSA/Ro60-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sjögren-Syndrom vs.)

Sjögren-Syndrom vs.	Anti-SSA/Ro60-Antikörper	
	IgG	IgE
SLE	p = 0,0001 (***)	p = 0,1712 (ns)
Sharp-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p = 0,0001 (***)
PSS	p < 0,0001 (****)	p = 0,0008 (***)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 36: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSA/Ro60-IgG/IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)

SLE vs.	Anti-SSA/Ro60-Antikörper	
	IgG	IgE
Sjögren-Syndrom	p = 0,0001 (***)	p = 0,1712 (ns)
Sharp-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
PSS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 37: Assoziation von Anti-SSA/Ro60-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE

anti-SSA/Ro60-IgG	anti-SSA/Ro60-IgE	Sjögren-Syndrom (n= 99) Anzahl (% positiv)	SLE (n= 62) Anzahl (% positiv)
+	+	23 (23)	18 (29)
+	-	67 (68)	37 (60)
-	+	0	1 (2)
-	-	7 (7)	6 (10)

Tabelle 38: Häufigkeit von Anti-SSA/Ro60-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen

Krankheit	Anti-SSA/Ro60-IgG Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)	Anti-SSA/Ro60-IgE Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)
Sjögren-Syndrom	101/118 (86)	23/99 (23)
SLE	60/110 (55)	19/62 (31)
Sharp-Syndrom	6/41 (15)	1/25 (4)
PSS	9/151 (6)	2/25 (8)
CREST-Syndrom	1/88 (1)	0/25 (0)
FMS	0/23 (0)	0/23 (0)

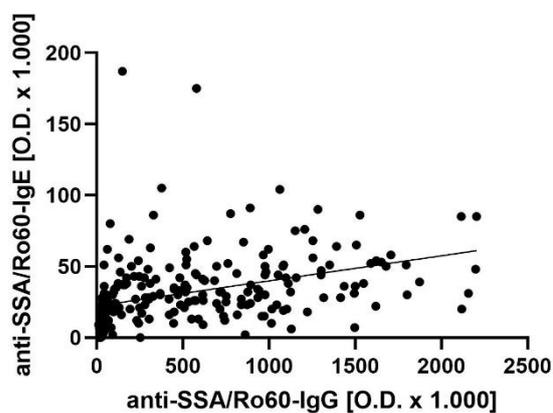


Abbildung 6: Korrelation der Reaktivität von anti-SSA/Ro60-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 259 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen
(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,607$ [KI 0,521 – 0,681], $p<0,0001$ (****)
→ signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha=0,05$); schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

3.1.3 Anti-SSB/La-Antikörper

Für die anti-SSB/La-IgG/-IgE-Antikörper besteht jeweils ein leichter signifikanter Unterschied der Reaktivität zwischen den Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE. Des Weiteren besteht ein signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-SSB/La-IgG/-IgE-Antikörper zwischen jeweils Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE im Vergleich zu Sharp-Syndrom, PSS, CREST-Syndrom und FMS. Die Abbildung 7 zeigt die Reaktivität der anti-SSB/La-IgG/-IgE-Antikörper (Signifikanzniveaus siehe Tabellen 39/40). In der Tabelle 41 werden die Kombinationen vorkommender Antikörper-Konstellationen dargestellt. 62% der Patienten mit Sjögren-Syndrom bzw. 34% mit SLE hatten Anti-SSB/La-Antikörper sowohl vom IgG- wie vom IgE-Typ. Bei 16% der Patienten mit Sjögren-Syndrom und 29% der Patienten mit SLE waren isoliert IgG- und bei 6% bzw. 6% isoliert IgE-Antikörper nachweisbar. Die Häufigkeit der Anti-SSB/La-Antikörper vom IgG- und IgE-Typ bei den verschiedenen Kollagenerkrankungen ist in Tabelle 42 dargestellt. Es besteht eine signifikante mittelstarke Korrelation zwischen anti-SSB/La-IgG- und -IgE-Antikörpern (Abb. 8).

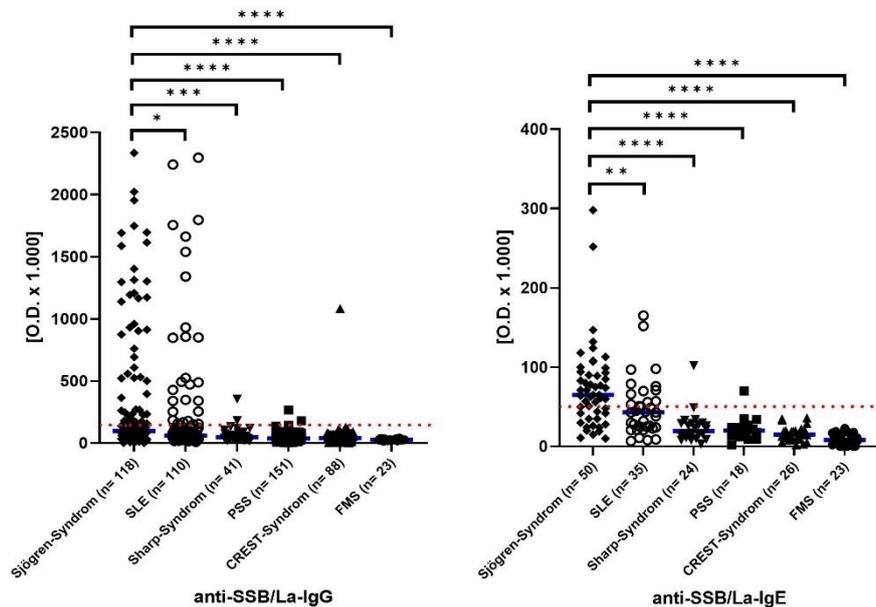


Abbildung 7 (a/b): Reaktivität der anti-SSB/La-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen (Cut-Off-Werte: anti-SSB/La-IgG = 140, anti-SSB/La-IgE = 50 (gestrichelte rote Linie); - = Median); Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$; ***= $p < 0,001$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 39: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSB/La-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sjögren-Syndrom vs.)

Sjögren-Syndrom vs.	Anti-SSB/La-Antikörper	
	IgG	IgE
SLE	p = 0,0247 (*)	p = 0,0056 (**)
Sharp-Syndrom	p = 0,0002 (***)	p < 0,0001 (****)
PSS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 40: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSB/La-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)

SLE vs.	Anti-SSB/La-Antikörper	
	IgG	IgE
Sjögren-Syndrom	p = 0,0247 (*)	p = 0,0056 (**)
Sharp-Syndrom	p = 0,0350 (*)	p = 0,0009 (***)
PSS	p < 0,0001 (****)	p = 0,0005 (***)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 41: Assoziation von Anti-SSB/La-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE

anti-SSB/La-IgG	anti-SSB/La-IgE	Sjögren-Syndrom (n= 50) Anzahl (% positiv)	SLE (n= 35) Anzahl (% positiv)
+	+	31 (62)	12 (34)
+	-	8 (16)	10 (29)
-	+	3 (6)	2 (6)
-	-	8 (16)	11 (31)

Tabelle 42: Häufigkeit von Anti-SSB/LA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen

Krankheit	Anti-SSB/La-IgG Anzahl positive / Anzahl getestet (%)	Anti-SSB/La-IgE Anzahl positive / Anzahl getestet (%)
Sjögren-Syndrom	49/118 (42)	34/50 (68)
SLE	27/110 (25)	14/35 (40)
Sharp-Syndrom	2/41 (5)	1/24 (4)
PSS	3/151 (2)	1/18 (6)
CREST-Syndrom	1/88 (1)	0/26 (0)
FMS	0/23 (0)	0/23 (0)

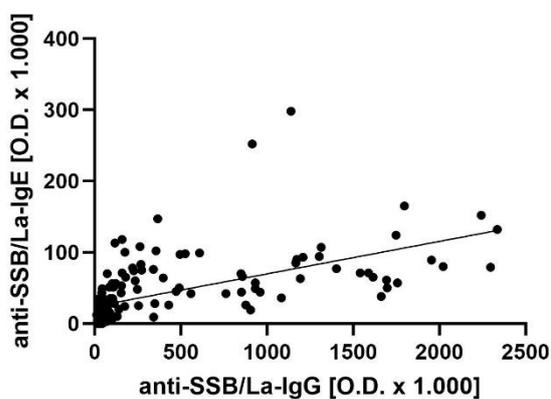


Abbildung 8: Korrelation der Reaktivität von anti-SSB/La-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 176 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen
(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,768$ [KI 0,697 – 0,824], $p<0,0001$ (****)
→ signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha=0,05$); schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

3.1.4 Anti-U1C-RNP-Antikörper

Die Reaktivität von anti-U1C-RNP-IgG-Antikörpern ist bei Patienten mit Sharp-Syndrom signifikant höher als bei Patienten mit SLE (Abb. 9). Beide Patientengruppen unterscheiden sich signifikant von Patienten mit PSS, CREST-Syndrom und FMS, beim Vergleich zum Sjögren-Syndrom besteht lediglich für das Sharp-Syndrom ein signifikanter Unterschied. Auch für die Reaktivität von anti-U1C-RNP-IgE-Antikörpern besteht bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE jeweils ein signifikanter Unterschied zu Patienten mit PSS, CREST-Syndrom und FMS, zwischen den Patientengruppen Sharp-Syndrom und SLE besteht kein signifikanter Unterschied (Tab. 43, 44). Bei 62% der Patienten mit Sharp-Syndrom und 44% der Patienten mit SLE konnten sowohl IgG- als auch IgE-Anti-U1C-RNP-Antikörper nachgewiesen werden. 19% der Patienten mit Sharp-Syndrom und 8% der Patienten mit SLE hatten isoliert IgG-, 10% bzw. 24% isoliert IgE-Antikörper. Die Häufigkeit der Anti-U1C-RNP-Antikörper vom IgG- und IgE-Typ bei den verschiedenen Kollagenerkrankungen ist in Tabelle 46 dargestellt. Es besteht eine signifikante mittelstarke Korrelation zwischen den anti-U1C-RNP-IgG und -IgE-Antikörpern (Abb. 10).

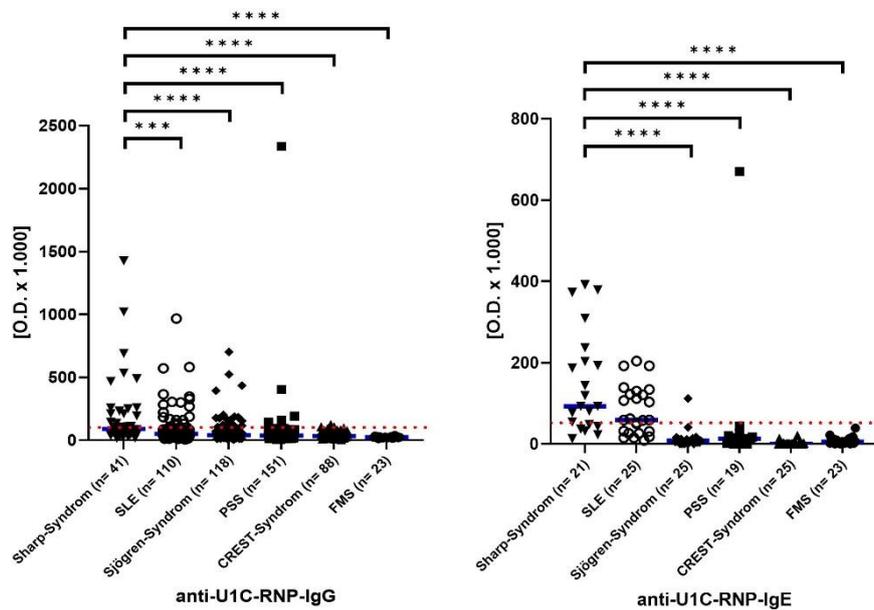


Abbildung 9 (a/b): Reaktivität der anti-U1C-RNP-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen (Cut-Off-Werte: anti-U1C-RNP-IgG = 100, anti-U1C-RNP-IgE = 50 (gestrichelte rote Linie); - = Median); Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$; ***= $p < 0,001$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 43: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-U1C-RNP-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sharp-Syndrom vs.)

Sharp-Syndrom vs.	Anti-U1C-RNP-Antikörper	
	IgG	IgE
SLE	p = 0,0004 (***)	p = 0,1042 (ns)
Sjögren-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
PSS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 44: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-U1C-RNP-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)

SLE vs.	Anti-U1C-RNP-Antikörper	
	IgG	IgE
Sharp-Syndrom	p = 0,0004 (***)	p = 0,1042 (ns)
Sjögren-Syndrom	p = 0,0753 (ns)	p < 0,0001 (****)
PSS	p = 0,0002 (***)	p < 0,0001 (****)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 45: Assoziation von Anti-U1C-RNP-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE

anti-U1C-RNP-IgG	anti-U1C-RNP-IgE	Sharp-Syndrom (n= 21) Anzahl (% positiv)	SLE (n= 25) Anzahl (% positiv)
+	+	13 (62)	11 (44)
+	-	4 (19)	2 (8)
-	+	2 (10)	6 (24)
-	-	2 (10)	6 (24)

Tabelle 46: Häufigkeit von Anti-U1C-RNP-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen

Krankheit	Anti-U1C-RNP-IgG Anzahl positive / Anzahl getestet (%)	Anti-U1C-RNP-IgE Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)
Sharp-Syndrom	20/41 (49)	15/21 (71)
SLE	23/110 (21)	17/25 (68)
Sjögren-Syndrom	19/118 (16)	1/25 (4)
PSS	5/151 (3)	1/19 (5)
CREST-Syndrom	3/88 (3)	0/25 (0)
FMS	0/23 (0)	0/23 (0)

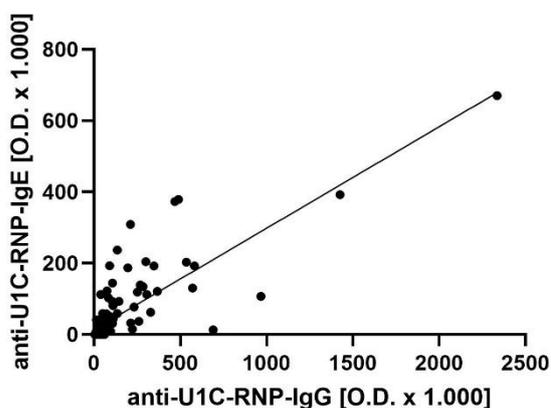


Abbildung 10: Korrelation der Reaktivität von anti-U1C-RNP-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 138 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen
(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,655$ [KI 0,544 – 0,743], $p<0,0001$ (****)
→ signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha=0,05$); schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

3.1.5 Anti-RNP68-Antikörper

Auch die Reaktivität von anti-RNP68-IgG-Antikörpern ist bei Patienten mit Sharp-Syndrom signifikant höher als bei Patienten mit SLE (Abb. 11). Beide Patientengruppen weisen signifikante Unterschiede auf im Vergleich zu Patienten mit PSS, CREST-Syndrom und FMS, gegenüber Patienten mit Sjögren-Syndrom weist lediglich die Gruppe mit Sharp-Syndrom einen signifikanten Unterschied auf. Für die anti-RNP68-IgE-Antikörper besteht bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE jeweils ein signifikanter Unterschied der Reaktivität zu Patienten mit Sjögren-Syndrom, PSS, CREST-Syndrom und FMS, zwischen beiden Krankheitsgruppen selbst ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar (Tab. 47, 48). 43% der Patienten mit Sharp-Syndrom und 19% der Patienten mit SLE hatten sowohl anti-RNP68-Antikörper vom IgG- wie vom IgE-Typ. Bei 37% der Patienten mit Sharp-Syndrom und 27% der Patienten mit SLE waren isoliert IgG-, bei keinem Patienten mit Sharp-Syndrom bzw. 8% der SLE-Patienten isoliert IgE-Antikörper nachweisbar (Tab. 49). Die Häufigkeit der Anti-RNP68-Antikörper vom IgG- und IgE-Typ bei den verschiedenen Kollagenenerkrankungen ist in Tab. 50 aufgeführt. Zwischen den anti-RNP68-IgG- und -IgE-Antikörpern besteht eine signifikante mittelstarke Korrelation (Abb. 12).

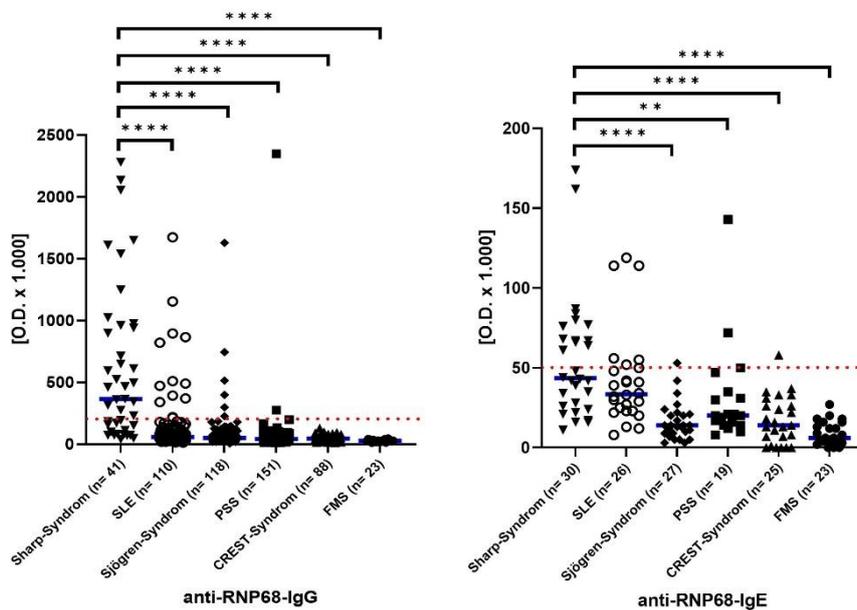


Abbildung 11 (a/b): Reaktivität der anti-RNP68-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen (Cut-Off-Werte: anti-RNP68-IgG = 200, anti-RNP68-IgE = 50 (gestrichelte rote Linie); - = Median); Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$; ***= $p < 0,001$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 47: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNP68-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sharp-Syndrom vs.)

Sharp-Syndrom vs.	Anti-RNP68-Antikörper	
	IgG	IgE
SLE	p < 0,0001 (****)	p = 0,1457 (ns)
Sjögren-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
PSS	p < 0,0001 (****)	p = 0,0028 (**)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 48: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNP68-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)

SLE vs.	Anti-RNP68-Antikörper	
	IgG	IgE
Sharp-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p = 0,1457 (ns)
Sjögren-Syndrom	p = 0,0693 (ns)	p < 0,0001 (****)
PSS	p < 0,0001 (****)	p = 0,0340 (*)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p = 0,0001 (***)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 49: Assoziation von Anti-RNP68-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE

anti-RNP68-IgG	anti-RNP68-IgE	Sharp-Syndrom (n= 30) Anzahl (% positiv)	SLE (n= 26) Anzahl (% positiv)
+	+	13 (43)	5 (19)
+	-	11 (37)	7 (27)
-	+	0	2 (8)
-	-	6 (20)	12 (46)

Tabelle 50: Häufigkeit von Anti-RNP68-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen

Krankheit	Anti-RNP68-IgG Anzahl positive / Anzahl getestet (%)	Anti-RNP68-IgE Anzahl positive / Anzahl getestet (%)
Sharp-Syndrom	26/41 (63)	13/30 (43)
SLE	13/110 (12)	7/26 (27)
Sjögren-Syndrom	6/118 (5)	1/27 (4)
PSS	2/151 (1)	3/19 (16)
CREST-Syndrom	0/88 (0)	1/25 (4)
FMS	0/23 (0)	0/23 (0)

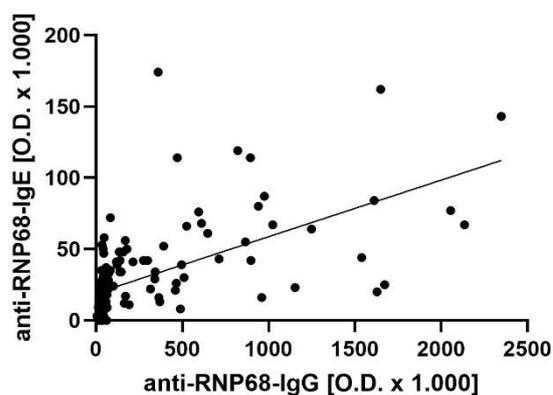


Abbildung 12: Korrelation der Reaktivität von anti-RNP68-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 150 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen
(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,701$ [KI 0,606 – 0,701], $p<0,0001$ (****)
→ signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha=0,05$); schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

3.1.6 Anti-RNPA-Antikörper

Für die anti-RNPA-IgG-Antikörper besteht bei Patienten mit Sharp-Syndrom ein leicht signifikanter Unterschied zu Patienten mit SLE, gegenüber den Krankheitsgruppen PSS, CREST-Syndrom und FMS besteht ein deutlich signifikanter Unterschied (Abb. 13, Tab. 51, 52). Auch die Krankheitsgruppe SLE weist bei der Reaktivität der anti-RNPA-IgG-Antikörper Unterschiede zu den anderen Krankheitsgruppen auf. Bei den anti-RNPA-IgE-Antikörpern konnten sowohl für das Sharp-Syndrom als auch SLE signifikante Unterschiede zu den Krankheitsgruppen Sjögren-Syndrom, PSS, CREST-Syndrom und FMS nachgewiesen werden (Tab. 51, 52). 67% der Patienten mit Sharp-Syndrom und 64% der Patienten mit SLE hatten sowohl IgG- als auch IgE-Anti-RNPA-Antikörper. Bei 10% der Patienten mit Sharp-Syndrom und 12% der Patienten mit SLE waren isoliert IgG, bei 24% bzw. 8% isoliert IgE-Antikörper nachweisbar (Tab. 53). Die Häufigkeit der Anti-RNPA-Antikörper vom IgG- und IgE-Typ bei den verschiedenen Kollagenenerkrankungen ist in Tab. 54 dargestellt. Es besteht eine signifikante mittelstarke Korrelation zwischen anti-RNPA-IgG- und -IgE-Antikörpern (Abb. 14).

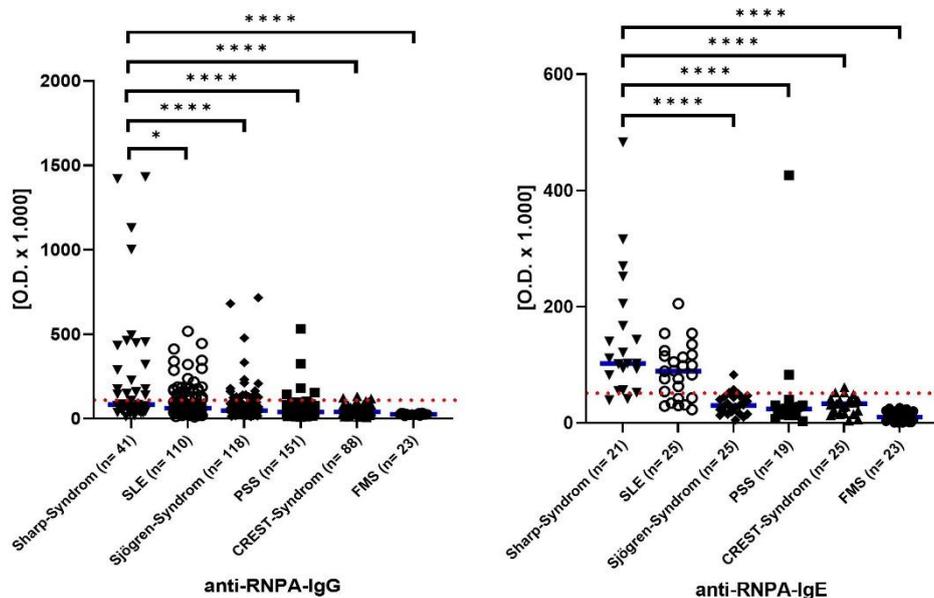


Abbildung 13 (a/b): Reaktivität der anti-RNPA-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen (Cut-Off-Werte: anti-RNPA-IgG = 110, anti-RNPA-IgE = 50 (gestrichelte rote Linie); - = Median); Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$; ***= $p < 0,001$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 51: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNPA-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sharp-Syndrom vs.)

Sharp-Syndrom vs.	Anti-RNPA-Antikörper	
	IgG	IgE
SLE	p = 0,0117 (*)	p = 0,0552 (ns)
Sjögren-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
PSS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 52: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNPA-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)

SLE vs.	Anti-RNPA-Antikörper	
	IgG	IgE
Sharp-Syndrom	p = 0,0117 (*)	p = 0,0552 (ns)
Sjögren-Syndrom	p = 0,0135 (*)	p < 0,0001 (****)
PSS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 53: Assoziation von Anti-RNPA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE

anti-RNPA-IgG	anti-RNPA-IgE	Sharp-Syndrom (n= 21) Anzahl (% positiv)	SLE (n= 25) Anzahl (% positiv)
+	+	14 (67)	16 (64)
+	-	2 (10)	3 (12)
-	+	5 (24)	2 (8)
-	-	0	4 (16)

Tabelle 54: Häufigkeit von Anti-RNPA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen

Krankheit	Anti-RNPA-IgG Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)	Anti-RNPA-IgE Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)
Sharp-Syndrom	18/41 (44)	19/21 (91)
SLE	29/110 (26)	18/25 (72)
Sjögren-Syndrom	18/118 (15)	4/25 (16)
PSS	5/151 (3)	2/19 (11)
CREST-Syndrom	3/88 (3)	3/25 (12)
FMS	0/23 (0)	0/23 (0)

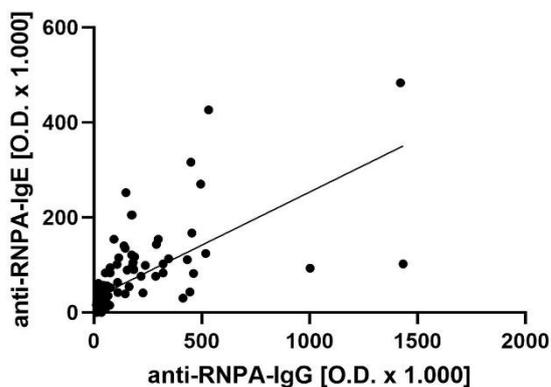


Abbildung 14: Korrelation der Reaktivität von anti-RNPA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 138 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen
(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,742$ [KI 0,654 – 0,811], $p<0,0001$ (****)
→ signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha=0,05$); schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

3.1.7 Anti-RNPB(Sm)-Antikörper

Die Reaktivität von anti-RNPB(Sm)-IgG-Antikörpern ist bei Patienten mit Sharp-Syndrom signifikant höher als bei Patienten mit Sjögren-Syndrom, PSS, CREST-Syndrom und FMS, im Vergleich zum SLE konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Abb. 15). Beim SLE besteht für die Reaktivität der anti-RNPB(Sm)-IgG-Antikörper lediglich gegenüber den Patienten mit PSS, CREST-Syndrom und FMS ein signifikanter Unterschied. Auch für die Reaktivität von anti-RNPB(Sm)-IgE-Antikörpern bestehen bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE jeweils signifikante Unterschiede zu Patienten mit Sjögren-Syndrom, PSS, CREST-Syndrom und FMS (Tab. 55, 56). 33% der Patienten mit Sharp-Syndrom und 52% der SLE-Patienten hatten sowohl IgG- als auch IgE-Anti-RNPB(Sm)-Antikörper. Bei 50% der Patienten mit Sharp-Syndrom und 19% der Patienten mit SLE waren isoliert IgG-, bei 8% bzw. 14% isoliert IgE-Antikörper nachweisbar. Die Häufigkeit der Anti-RNPB(Sm)-Antikörper vom IgG- und IgE-Typ bei den verschiedenen Kollagenerkrankungen ist in Tab. 57 dargestellt. Anti-RNPB(Sm)-IgE-Antikörper waren bezogen auf die getesteten Patienten bei insgesamt 42% der Patienten mit Sharp-Syndrom und bei 67% der Patienten mit SLE vorhanden. Es besteht eine signifikante mittelstarke Korrelation zwischen den anti-RNPB(Sm)-IgG- und -IgE-Antikörpern (Abb. 16).

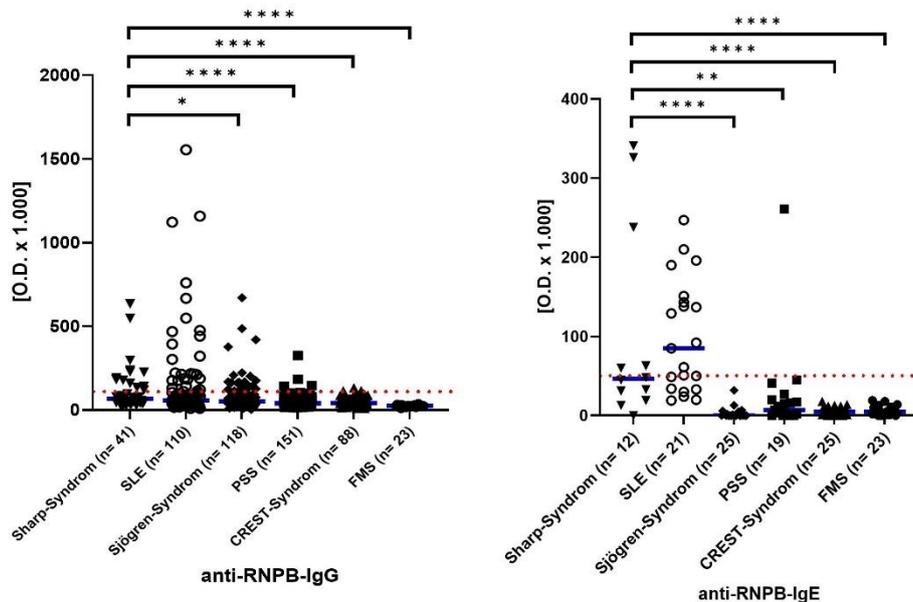


Abbildung 15 (a/b): Reaktivität der anti-RNPB(Sm)-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen (Cut-Off-Werte: anti-RNPB(Sm)-IgG = 110, anti-RNPB(Sm)-IgE = 50 (gestrichelte rote Linie); - = Median); Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$; ***= $p < 0,001$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 55: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNPB(Sm)-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sharp-Syndrom vs.)

Sharp-Syndrom vs.	Anti-RNPB(Sm)-Antikörper	
	IgG	IgE
SLE	p = 0,2038 (ns)	p = 0,3795 (ns)
Sjögren-Syndrom	p = 0,0138 (*)	p < 0,0001 (****)
PSS	p < 0,0001 (****)	p = 0,0022 (**)
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 56: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNPB(Sm)-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)

SLE vs.	Anti-RNPB(Sm)-Antikörper	
	IgG	IgE
Sharp-Syndrom	p = 0,2038 (ns)	p = 0,3795 (ns)
Sjögren-Syndrom	p = 0,1635 (ns)	p < 0,0001 (****)
PSS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
CREST-Syndrom	p = 0,0003 (***)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 57: Assoziation von Anti-RNP(Sm)-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE

anti-RNPB(Sm)-IgG	anti-RNPB(Sm)-IgE	Sharp-Syndrom (n= 12) Anzahl (% positiv)	SLE (n= 21) Anzahl (% positiv)
+	+	4 (33)	11 (52)
+	-	6 (50)	4 (19)
-	+	1 (8)	3 (14)
-	-	1 (8)	3 (14)

Tabelle 58: Häufigkeit von Anti-RNPB(Sm)-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen

Krankheit	Anti-RNPB(Sm)-IgG Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)	Anti-RNPB(Sm)-IgE Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)
Sharp-Syndrom	13/41 (32)	5/12 (42)
SLE	27/110 (25)	14/21 (67)
Sjögren-Syndrom	21/118 (18)	0/25 (0)
PSS	4/151 (3)	1/19 (5)
CREST-Syndrom	3/88 (3)	0/25 (0)
FMS	0/23 (0)	0/23 (0)

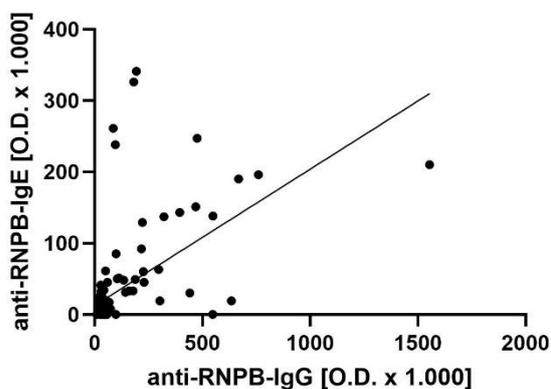


Abbildung 16: Korrelation der Reaktivität von anti-RNPB(Sm)-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 125 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen
(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,562$ [KI 0,425 – 0,674], $p<0,0001$ (****)
→ signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha=0,05$); schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

3.1.8 Anti-Scl70-Antikörper (Anti- DNA Topoisomerase I- Antikörper)

Sowohl für die IgG- wie für die IgE-Reaktivität von anti-Scl70-Antikörpern besteht bei Patienten mit PSS ein signifikanter Unterschied zu den Patienten mit CREST-Syndrom, Sharp-Syndrom, Sjögren-Syndrom, SLE und FMS (Abb. 17, Tab. 59, 60). 53% der Patienten mit PSS hatten sowohl IgG- als auch IgE-Anti-Scl70-Antikörper. Bei 38% waren isoliert IgG-, bei 3% isoliert IgE-Antikörper nachweisbar (Tab. 61). Die Häufigkeit der Anti-Scl70-Antikörper vom IgG- und IgE-Typ bei den verschiedenen Kollagenerkrankungen ist in Tab. 62 dargestellt. Es besteht eine signifikante mittelstarke Korrelation zwischen den anti-Scl70-IgG- und -IgE-Antikörpern (Abb. 18).

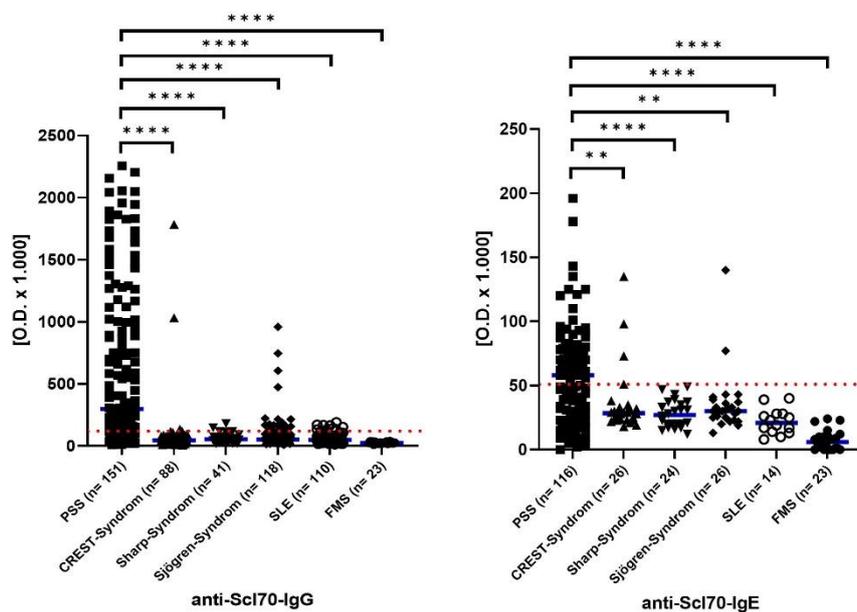


Abbildung 17 (a/b): Reaktivität der anti-Scl70-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen (Cut-Off-Werte: anti-Scl70-IgG = 120, anti-Scl70-IgE = 50 (gestrichelte rote Linie); - = Median); Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$; ***= $p < 0,001$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 59: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-Sc170-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (PSS vs.)

PSS vs.	Anti-Sc170-Antikörper	
	IgG	IgE
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p = 0,0033 (**)
Sharp-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
Sjögren-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p = 0,0016 (**)
SLE	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 60: Assoziation von Anti-Sc170-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit PSS

anti-Sc170-IgG	anti-Sc170-IgE	PSS (n= 116) Anzahl (% positiv)
+	+	62 (53)
+	-	44 (38)
-	+	3 (3)
-	-	7 (6)

Tabelle 61: Häufigkeit von Anti-Sci70-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen

Krankheit	Anti-Sci70-IgG Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)	Anti-Sci70-IgE Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)
PSS	108/151 (72)	65/116 (56)
CREST-Syndrom	3/88 (3)	4/26 (15)
Sharp-Syndrom	2/41 (5)	0/24 (0)
Sjögren-Syndrom	19/118 (16)	2/26 (8)
SLE	10/110 (9)	0/14 (0)
FMS	0/23 (0)	0/23 (0)

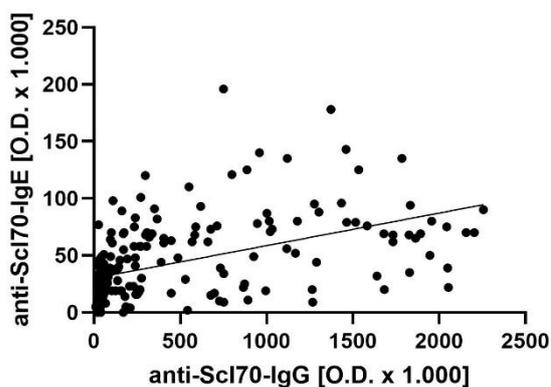


Abbildung 18: Korrelation der Reaktivität von Anti-Sci70-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 229 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen
 (Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,589$ [KI 0,494 – 0,670], $p<0,0001$ (****)
 → signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha=0,05$); schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

3.1.9 Anti-CENP-A-Antikörper

Die Reaktivität von anti-CENP-A-IgG-Antikörpern ist bei Patienten mit CREST-Syndrom signifikant höher als bei Patienten mit PSS, Sharp-Syndrom, Sjögren-Syndrom, SLE und FMS (Abb. 19). Ebenfalls besteht ein signifikanter Unterschied der Reaktivität dieser Antikörper bei Patienten mit PSS im Vergleich zum CREST-Syndrom, Sjögren-Syndrom, SLE und FMS. Für die Reaktivität der anti-CENP-A-IgE-Antikörper ist bei Patienten mit CREST-Syndrom ein signifikanter Unterschied feststellbar im Vergleich zu den Krankheitsgruppen PSS, Sharp-Syndrom, Sjögren-Syndrom, SLE und FMS. Bei den Patienten mit PSS zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Reaktivität lediglich gegenüber den Krankheitsgruppen CREST-Syndrom (stark signifikant) und Sjögren-Syndrom (schwach signifikant) (Tab. 62, 63). 66% der Patienten mit CREST-Syndrom und 11% der Patienten mit PSS hatten sowohl IgG- als auch IgE-Anti-CENP-A-Antikörper. Bei 27% der Patienten mit CREST-Syndrom und 35% der Patienten mit PSS waren isoliert IgG- und bei 1% bzw. keinem Patienten isoliert IgE-Antikörper nachweisbar (Tab. 64). Die Häufigkeit der Anti-CENP-A-Antikörper vom IgG- und IgE-Typ bei den verschiedenen Kollagenerkrankungen ist in Tab. 65 dargestellt. Es besteht eine signifikante mittelstarke Korrelation der anti-CENP-A-IgG- und IgE-Antikörper (Abb. 20).

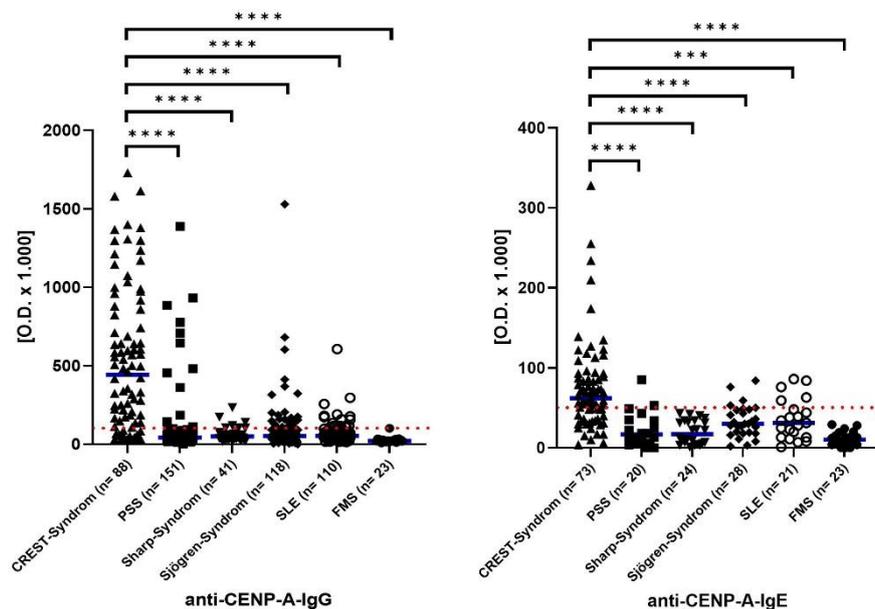


Abbildung 19 (a/b): Reaktivität der anti-CENP-A-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen (Cut-Off-Werte: anti-CENP-A-IgG = 100, anti-CENP-A-IgE = 50 (gestrichelte rote Linie); - = Median; Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$; ***= $p < 0,001$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 62: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-CENP-A-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (CREST-Syndrom vs.)

CREST-Syndrom vs.	Anti-CENP-A-Antikörper	
	IgG	IgE
PSS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
Sharp-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
Sjögren-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
SLE	p < 0,0001 (****)	p = 0,0002 (***)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 63: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-CENP-A-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (PSS vs.)

PSS vs.	Anti-CENP-A-Antikörper	
	IgG	IgE
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
Sharp-Syndrom	p = 0,2848 (ns)	p = 0,7838 (ns)
Sjögren-Syndrom	p = 0,0144 (*)	p = 0,0370 (*)
SLE	p = 0,0026 (**)	p = 0,0607 (ns)
FMS	p < 0,0001 (****)	p = 0,1299 (ns)

Tabelle 64: Assoziation von Anti-CENP-A-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit CREST-Syndrom und PSS

anti-CENP-A-IgG	anti-CENP-A-IgE	CREST-Syndrom (n= 73) Anzahl (% positiv)	PSS (n= 20) Anzahl (% positiv)
+	+	48 (66)	2 (10)
+	-	20 (27)	7 (35)
-	+	1 (1)	0
-	-	4 (5)	11 (55)

Tabelle 65: Häufigkeit von Anti-CENP-A-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen

Krankheit	Anti-CENP-A-IgG Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)	Anti-CENP-A-IgE Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)
CREST-Syndrom	68/88 (77)	49/73 (67)
PSS	13/151 (9)	2/20 (10)
Sharp-Syndrom	7/41 (17)	0/24 (0)
Sjögren-Syndrom	25/118 (21)	5/28 (18)
SLE	19/110 (17)	5/21 (24)
FMS	1/23 (4)	0/23 (0)

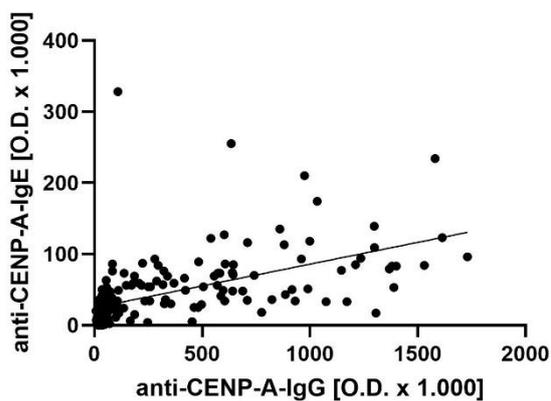


Abbildung 20: Korrelation der Reaktivität von Anti-CENP-A-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 189 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen
(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,708$ [KI 0,626 – 0,774], $p<0,0001$ (****)
→ signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha=0,05$); schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

3.1.10 Anti-CENP-B-Antikörper

Auch die Reaktivität von anti-CENP-B-IgG- und IgE-Antikörpern ist bei Patienten mit CREST-Syndrom signifikant höher als bei Patienten mit PSS, Sharp-Syndrom, Sjögren-Syndrom, SLE und FMS (Abb. 21, Tab. 66, 67). 77% der Patienten mit CREST-Syndrom und 25% der Patienten mit PSS hatten sowohl IgG- als auch IgE-Antikörper (Tab. 68). Bei 18% der Patienten mit CREST-Syndrom und 25% der Patienten mit PSS waren isoliert IgG-Antikörper nachweisbar. Die Häufigkeit der Anti-CENP-B-Antikörper vom IgG- und IgE-Typ bei den verschiedenen Kollagenenerkrankungen ist in Tab. 69 aufgeführt. Zwischen den anti-CENP-B-IgG- und -IgE-Antikörpern besteht eine signifikante mittelstarke Korrelation (Abb. 22).

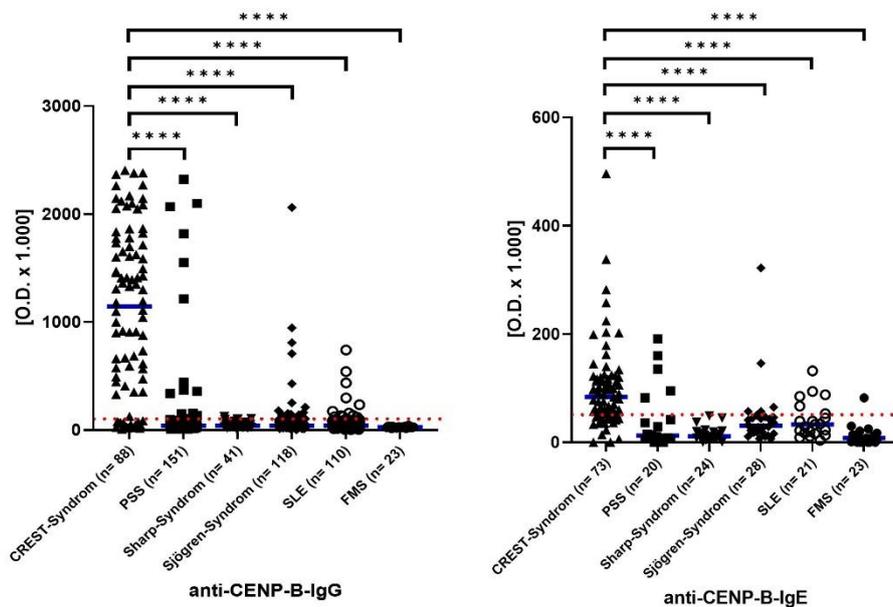


Abbildung 21 (a/b): Reaktivität der anti-CENP-B-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen (Cut-Off-Werte: anti-CENP-B-IgG = 100, anti-CENP-B-IgE = 50 (gestrichelte rote Linie); - = Median; Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$, ***= $p < 0,001$, **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 66: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-CENP-B-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (CREST-Syndrom vs.)

CREST-Syndrom vs.	Anti-CENP-B-Antikörper	
	IgG	IgE
PSS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
Sharp-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
Sjögren-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
SLE	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
FMS	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)

Tabelle 67: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-CENP-B-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (PSS vs.)

PSS vs.	Anti-CENP-B-Antikörper	
	IgG	IgE
CREST-Syndrom	p < 0,0001 (****)	p < 0,0001 (****)
Sharp-Syndrom	p = 0,7124 (ns)	p = 0,6528 (ns)
Sjögren-Syndrom	p = 0,7294 (ns)	p = 0,0834 (ns)
SLE	p = 0,6521 (ns)	p = 0,1400 (ns)
FMS	p < 0,0001 (****)	p = 0,0491 (*)

Tabelle 68: Assoziation von Anti-CENP-B-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit CREST-Syndrom und PSS

anti-CENP-B-IgG	anti-CENP-B-IgE	CREST-Syndrom (n= 73) Anzahl (% positiv)	PSS (n= 20) Anzahl (% positiv)
+	+	56 (77)	5 (25)
+	-	13 (18)	5 (25)
-	+	1 (1)	0
-	-	3 (4)	10 (50)

Tabelle 69: Häufigkeit von Anti-CENP-B-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen

Krankheit	Anti-CENP-B-IgG Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)	Anti-CENP-B-IgE Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)
CREST-Syndrom	69/88 (78)	57/73 (78)
PSS	15/151 (10)	5/20 (25)
Sharp-Syndrom	3/41 (7)	0/24 (0)
Sjögren-Syndrom	19/118 (16)	6/28 (21)
SLE	12/110 (11)	6/21 (29)
FMS	0/23 (0)	1/23 (4)

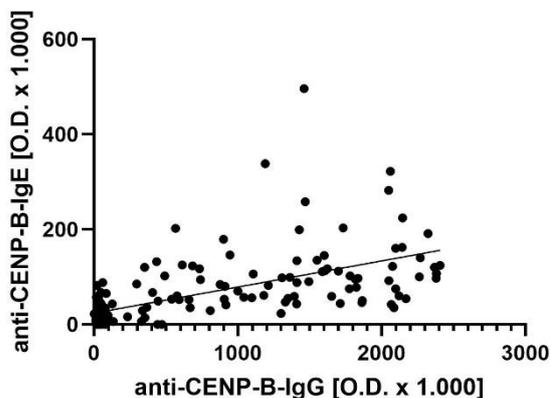


Abbildung 22: Korrelation der Reaktivität von Anti-CENP-B-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 189 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen
(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,729$ [KI 0,652 – 0,791], $p<0,0001$ (****)
→ signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha=0,05$); schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

3.1.11 Anti-dsDNA-Antikörper

Die Reaktivität von anti-dsDNA-IgE-Antikörpern ist bei Patienten mit SLE signifikant höher als bei Patienten mit FMS (Abb. 23, Tab. 70). 65% der Patienten mit SLE hatten sowohl IgG- als auch IgE-Anti-dsDNA-Antikörper. Bei 35% waren isoliert IgG-Antikörper nachweisbar, isoliert auftretende IgE-Antikörper wurden nicht beobachtet (Tab. 71). Die Häufigkeit der IgG- und IgE-Anti-dsDNA-Antikörper bei SLE-Patienten im Vergleich zu FMS-Patienten ist in Tab. 72 dargestellt. Es besteht eine signifikante schwache Korrelation der anti-dsDNA-IgG- und -IgE-Antikörper (Abb. 24).

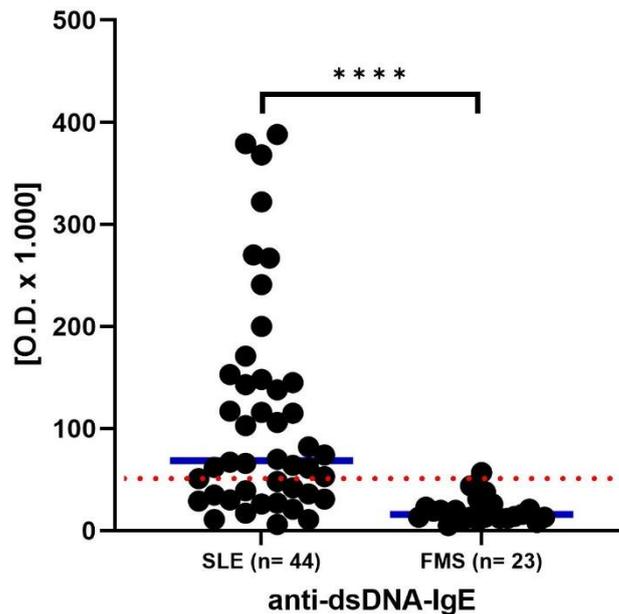


Abbildung 23: Reaktivität der anti-dsDNA-IgE beim SLE und FMS-Kontrollkollektiv (Cut-Off-Werte: anti-dsDNA-IgE = 50 (gestrichelte rote Linie); - = Median; Statistische Auswertung: Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ****= $p < 0,0001$; ***= $p < 0,001$; **= $p < 0,01$; *= $p < 0,05$)

Tabelle 70: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-dsDNA-IgE im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)

Krankheit	SLE vs.
	Anti-dsDNA-IgE
FMS	$p < 0,0001$ (****)

Tabelle 71: Assoziation von Anti-dsDNA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit SLE

anti-dsDNA-IgG	anti-dsDNA-IgE	SLE (n=44) Anzahl (% positiv)
+	+	29 (66)
+	-	15 (34)
-	+	0
-	-	0

Tabelle 72: Häufigkeit von Anti-dsDNA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit SLE und FMS

Krankheit	Anti-dsDNA-IgG Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)	Anti-dsDNA-IgE Anzahl positiv / Anzahl getestet (%)
SLE	44/44 (100)	29/44 (66)
FMS	0/23 (0)	1/23 (4)

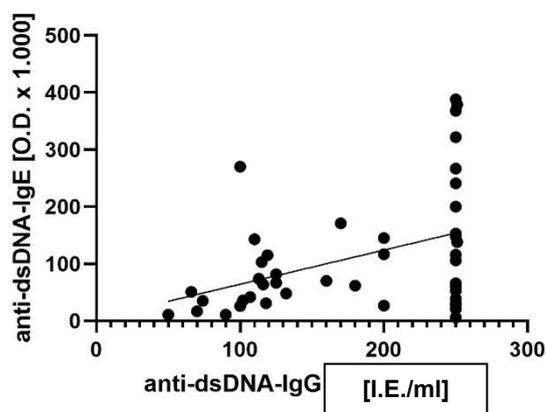


Abbildung 24: Korrelation der Reaktivität von Anti-dsDNA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 44 Patienten mit SLE

(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,415$ [KI 0,125 – 0,639], $p=0,0051$ (**))

Zur Berechnung der Korrelation und Häufigkeit von Antikörpern vom Typ IgG wurden die Werte der Anti-dsDNA-IgG-Antikörper aus dem laborinternen Archiv der Serumproben verwendet. Diese wurden nach laborinternem Standard mittels Fertigkits (diagnostik-a, Ebringen) bestimmt. Der Grenzwert für die Anti-dsDNA-IgG-Antikörper ist hierfür vom Hersteller bei 50 [I.E./ml] festgesetzt.

3.2 Korrelationen der Antikörper-Titer mit klinischen Merkmalen / Krankheitsaktivität

Die Analyse auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit und Reaktivität von Auto-Antikörpern vom Typ IgG und Typ IgE mit dem Auftreten von klinischen Merkmalen erfolgte bei einem ausgewählten Patientenkollektiv der fünf folgenden Krankheitsgruppen: systemischer Lupus erythematoses (SLE; n= 90 Patienten), progressive systemische Sklerodermie (PSS; n= 63 Patienten), CREST-Syndrom (n= 50 Patienten), Sjögren-Syndrom (SS; n= 55 Patienten), Mischkollagenose (MCTD) bzw. Sharp-Syndrom (n= 38 Patienten). Es wurde der früheste Zeitpunkt mit dokumentierten klinischen Parametern und verfügbaren getesteten Antikörpern gewählt.

3.2.1 Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

In Tabelle 73 werden IgE-Antikörper gegen SSA/Ro52, SSA/Ro60, SSB/La, U1C-RNP, RNP68, RNPA, RNPB(Sm) und dsDNA bei 90 SLE-Patienten mit klinischen Parametern korreliert.

Tabelle 73: Korrelation zwischen IgE-Antikörpern gegen SSA/Ro52, SSA/Ro60, SSB/La, U1C-RNP, RNP68, RNPA, RNPB(Sm) und dsDNA und klinischen Merkmalen bei 90 Patienten mit systemischem Lupus erythematoses

Organ- manifestationen / Symptome		Auto-Antikörper vom Typ IgE gegen Anzahl positiv / Anzahl der untersuchten Patienten (% positiv)							
		SSA/ Ro52	SSA/ Ro60	SSB/ La	U1C- RNP	RNP 68	RNP A	RNP B (Sm)	ds DNA
Anzahl Organ- manifesta- tionen (max. 10)	0-1	7 / 13 (54)	4 / 13 (31)	2 / 7 (29)	4 / 6 (67)	3 / 9 (33)	5 / 7 (71)	3 / 6 (50)	11/20 (55)
	2-4	10/21 (48)	9 / 24 (38)	6 / 12 (50)	6 / 8 (75)	1 / 7 (14)	7 / 9 (78)	7 / 8 (88)	16/23 (70)
	5-7	0 / 1 (0)	0 / 2 (0)	1 / 1 (100)	0 / 0 (0)	0 / 0 (0)	0 / 0 (0)	0 / 0 (0)	0 / 0 (0)
SLEDAI	0	1 / 10 (10)	3 / 12 (25)	4 / 5 (80)	1 / 1 (100)	0 / 1 (0)	1 / 2 (50)	1 / 1 (100)	3 / 4 (75)
	1-3	7**/ 9 (78)	5 / 10 (50)	2 / 7 (29)	2 / 3 (67)	2 / 5 (40)	3 / 3 (100)	1 / 2 (50)	6 / 13 (46)

	>=4	8*/ 15 (53)	5 / 17 (29)	3 / 8 (38)	7 / 10 (70)	2 / 10 (20)	8 / 11 (73)	8 / 11 (73)	17/25 (68)
Kutan	ohne	10/20 (50)	6 / 20 (30)	5 / 12 (42)	3 / 4 (75)	0 / 4 (0)	3 / 5 (60)	4 / 5 (80)	11/16 (69)
	mit	7 / 15 (47)	7 / 19 (37)	4 / 8 (50)	7 / 10 (70)	4 / 12 (33)	9 / 11 (82)	6 / 9 (67)	16/27 (59)
Muskulo- skelettal	ohne	11/17 (65)	6 / 17 (35)	3 / 10 (30)	5 / 7 (71)	2 / 9 (22)	6 / 8 (75)	5 / 8 (63)	15/26 (58)
	mit	6 / 18 (33)	7 / 22 (32)	6 / 10 (60)	5 / 7 (71)	2 / 7 (29)	6 / 8 (75)	5 / 6 (83)	12/17 (71)
Pulmonal	ohne	17/35 (49)	13/38 (34)	9 / 20 (45)	9 / 13 (69)	4 / 15 (27)	11/15 (73)	9 / 13 (69)	26/41 (63)
	mit	0 / 0 (0)	0 / 1 (0)	0 / 0 (0)	1 / 1 (100)	0 / 1 (0)	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	1 / 2 (50)
Kardial / Kardio- vaskulär	ohne	17/35 (49)	13/38 (34)	9 / 20 (45)	10/14 (71)	4 / 16 (25)	12/16 (75)	10/14 (71)	26/41 (63)
	mit	0 / 0 (0)	0 / 1 (0)	0 / 0 (0)	1 / 2 (50)				
Renal	ohne	14/27 (52)	9 / 31 (29)	7 / 15 (47)	8 / 11 (73)	4 / 14 (29)	11/14 (79)	8 / 12 (67)	17/29 (59)
	mit	3 / 8 (38)	4 / 8 (50)	2 / 5 (40)	2 / 3 (67)	0 / 2 (0)	1 / 2 (50)	2 / 2 (100)	10/14 (71)
Gastro- intestinal	ohne	17/34 (50)	13/37 (35)	8 / 19 (42)	10/14 (71)	4 / 16 (25)	12/16 (75)	10/14 (71)	27/43 (63)
	mit	0 / 1 (0)	0 / 2 (0)	1 / 1 (100)	0 / 0 (0)				
Neuropsy- chiatrisch – Nicht- vaskulär	ohne	16/33 (48)	12/38 (32)	8 / 19 (42)	9 / 13 (69)	4 / 15 (27)	11/15 (73)	9 / 13 (69)	24/40 (60)
	mit	1 / 2 (50)	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	0 / 1 (0)	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	3 / 3 (100)
Neuropsy- chiatrisch – Vaskulär	ohne	17/35 (49)	13/39 (33)	9 / 20 (45)	10/14 (71)	4 / 16 (25)	12/16 (75)	10/14 (71)	24/39 (62)
	mit	0 / 0 (0)	3 / 4 (75)						
Peripher-	ohne	15/31	11/33	8 / 16	8 / 12	4 / 14	10/14	8/12	26/41

Vaskulär	mit	(48) 2 / 4 (50)	(33) 2 / 6 (33)	(50) 1 / 4 (25)	(67) 2 / 2 (100)	(29) 0 / 2 (0)	(71) 2 / 2 (100)	(67) 2 / 2 (100)	(63) 1 / 2 (50)
Serositis	ohne	14/25 (56)	9 / 29 (31)	7 / 16 (44)	8 / 11 (73)	4 / 13 (31)	11*/1 2 (92)	7 / 11 (64)	22/33 (67)
	mit	3 / 10 (30)	4 / 10 (40)	2 / 4 (50)	2 / 3 (67)	0 / 3 (0)	1 / 4 (25)	3 / 3 (100)	5 / 10 (50)
Sicca-Syndrom	ohne	13/29 (45)	11/33 (33)	7 / 16 (44)	9 / 13 (69)	4 / 15 (27)	11/15 (73)	9 / 13 (69)	26/40 (65)
	mit	4 / 6 (67)	2 / 6 (33)	2 / 4 (50)	1 / 1 (100)	0 / 1 (0)	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	1 / 3 (33)
Weitere Parameter									
(sekund.) Antiphospholipid-Syndrom	ohne	15/31 (48)	12/36 (33)	9 / 19 (47)	8 / 12 (67)	4 / 14 (29)	10/14 (71)	9 / 12 (75)	15/27 (56)
	mit	2 / 4 (50)	1 / 3 (33)	0 / 1 (0)	2 / 2 (100)	0 / 2 (0)	2 / 2 (100)	1 / 2 (50)	12/16 (75)
Hämatologisch	ohne	6*/20 (30)	7 / 22 (32)	6 / 12 (50)	5 / 7 (71)	2 / 8 (25)	7 / 9 (78)	6 / 7 (86)	17/25 (68)
	mit	11/15 (73)	6 / 17 (35)	3 / 8 (38)	5 / 7 (71)	2 / 8 (25)	5 / 7 (71)	4 / 7 (57)	10/18 (55)
CRP	normwertig	8 / 19 (42)	5 / 22 (23)	5 / 14 (36)	3 / 6 (50)	4 / 9 (44)	8 / 10 (80)	4 / 7 (57)	12/19 (63)
	↑	6 / 11 (55)	5 / 14 (36)	2 / 3 (67)	6 / 6 (100)	0 / 5 (0)	3 / 4 (75)	3 / 4 (75)	12/20 (60)
C3-Komplement	normwertig	2**/1 2 (17)	2 / 14 (14)	3 / 6 (50)	3 / 5 (60)	2 / 5 (40)	4 / 5 (80)	2 / 4 (50)	10/18 (56)
	↓	12/15 (80)	7 / 20 (35)	3 / 8 (38)	5 / 6 (83)	1 / 6 (17)	6 / 7 (86)	5 / 7 (71)	12/18 (67)
C4-Komplement	normwertig	6*/18 (33)	4 / 18 (22)	4 / 6 (67)	6 / 7 (86)	2 / 7 (29)	6 / 7 (86)	5 / 7 (71)	12/23 (52)
	↓	8 / 9 (89)	5 / 14 (36)	2 / 7 (29)	2 / 4 (50)	1 / 4 (25)	3 / 4 (75)	3 / 5 (60)	9 / 12 (75)
Kreatinin	normwertig	13/25 (52)	9 / 29 (31)	6 / 15 (40)	8 / 11 (73)	4 / 13 (31)	10/13 (77)	8 / 11 (73)	22/34 (65)
	↑	0 / 2	1 / 3	1 / 1	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0	4 / 7

		(0)	(33)	(100)	(0)	(0)	(0)	(0)	(57)
Proteinurie	ohne	14/30 (47)	10/32 (31)	8 / 16 (50)	9 / 13 (69)	4 / 15 (27)	11/15 (73)	8 / 12 (67)	20/34 (59)
	mit	3 / 5 (60)	3 / 7 (43)	1 / 4 (25)	1 / 1 (100)	0 / 1 (0)	1 / 1 (100)	2 / 2 (100)	7 / 9 (78)

(Statistische Auswertung: Chi-Quadrat Test, Unterform Fisher's Exakt Test; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001)

CRP: Normwert bis 0,5 mg/dl; C3-Komplement: Normwert 90-180 mg/dl; C4-Komplement: Normwert 10-40 mg/dl; Kreatinin: Normwert 0,5-0,8 mg/dl

Zur Berechnung der Summe „Anzahl Organmanifestationen“ wurden folgende Parameter verwendet: Kutan/Haut, Muskuloskeletal, Pulmonal, Kardial/Kardiovaskulär, Renal, Gastrointestinal, Neuropsychiatrisch (Nicht-Vaskulär, Vaskulär), Peripher-Vaskulär, Serositis, Sicca-Syndrom.

Die signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten bei den verschiedenen Ausprägungen der in Tabelle 73 aufgelisteten Variablen sind nochmals in Tabelle 74 zusammengefasst.

Tabelle 74: Signifikante Unterschiede der in Tabelle 65 aufgelisteten Variablen

SLEDAI (0 vs. 1-3) – anti-SSA/Ro52-IgE-AK	p=0,0055 (**)
SLEDAI (0 vs. >=4) – anti-SSA/Ro52-IgE-AK	p=0,0405 (*)
Serositis – anti-RNPA-IgE-AK	p=0,0269 (*)
Hämatologisch – anti-SSA/Ro52-IgE-AK	p=0,0176 (*)
C3-Komplement – anti-SSA/Ro52-IgE-AK	p=0,0018 (**)
C4-Komplement – anti-SSA/Ro52-IgE-AK	p=0,0128 (*)

(Statistische Auswertung: Chi-Quadrat Test, Unterform Fisher's Exakt Test; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001)

In Abb. 25-31 werden die Reaktivitäten der IgE-Auto-Antikörper ausgewählter Organmanifestationen bzw. Parameter der untersuchten SLE-Patienten dargestellt.

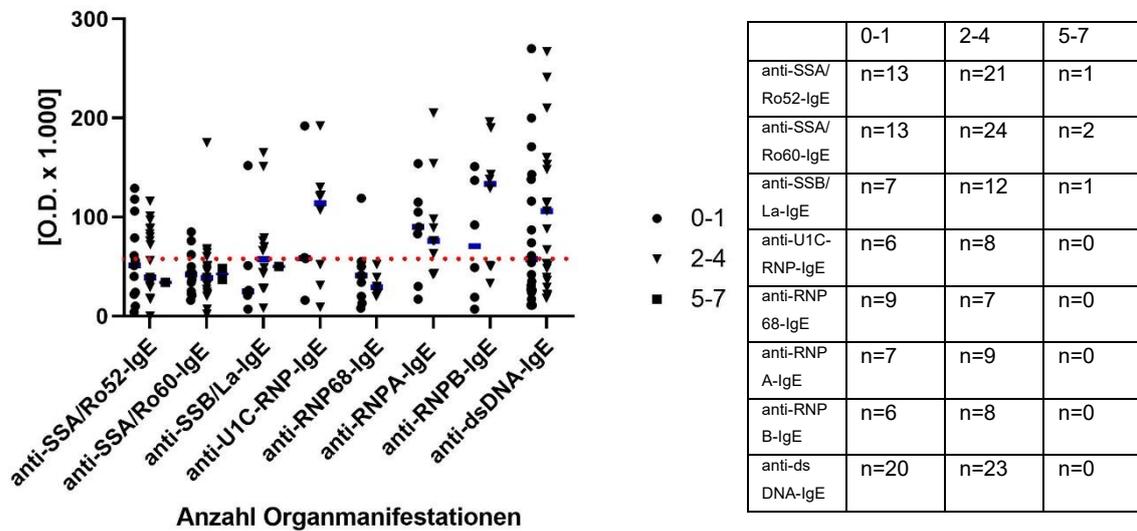


Abbildung 25: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

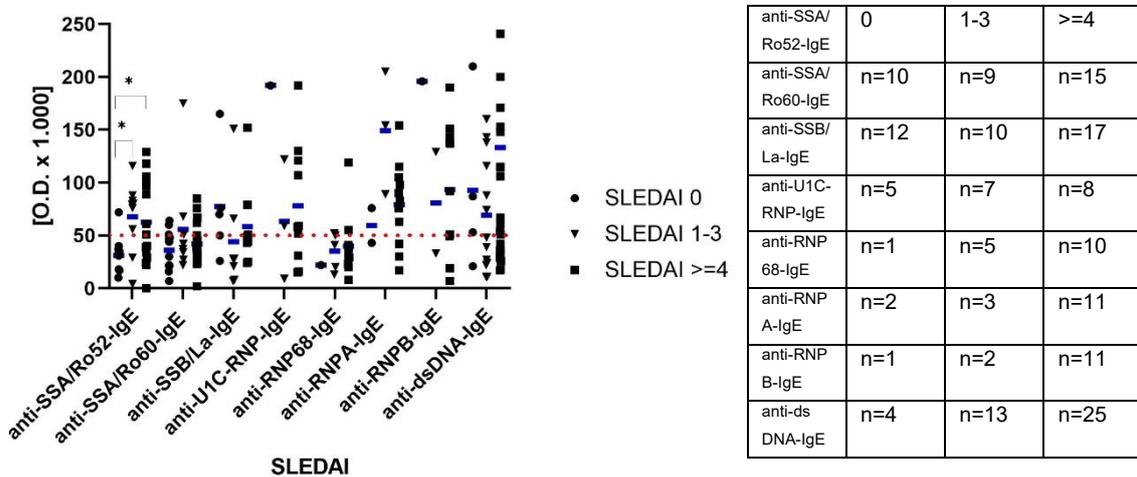


Abbildung 26: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses mit unterschiedlichem SLEDAI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgE-AK bei Patienten mit unterschiedlichem SLEDAI (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ****p<0,0001); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

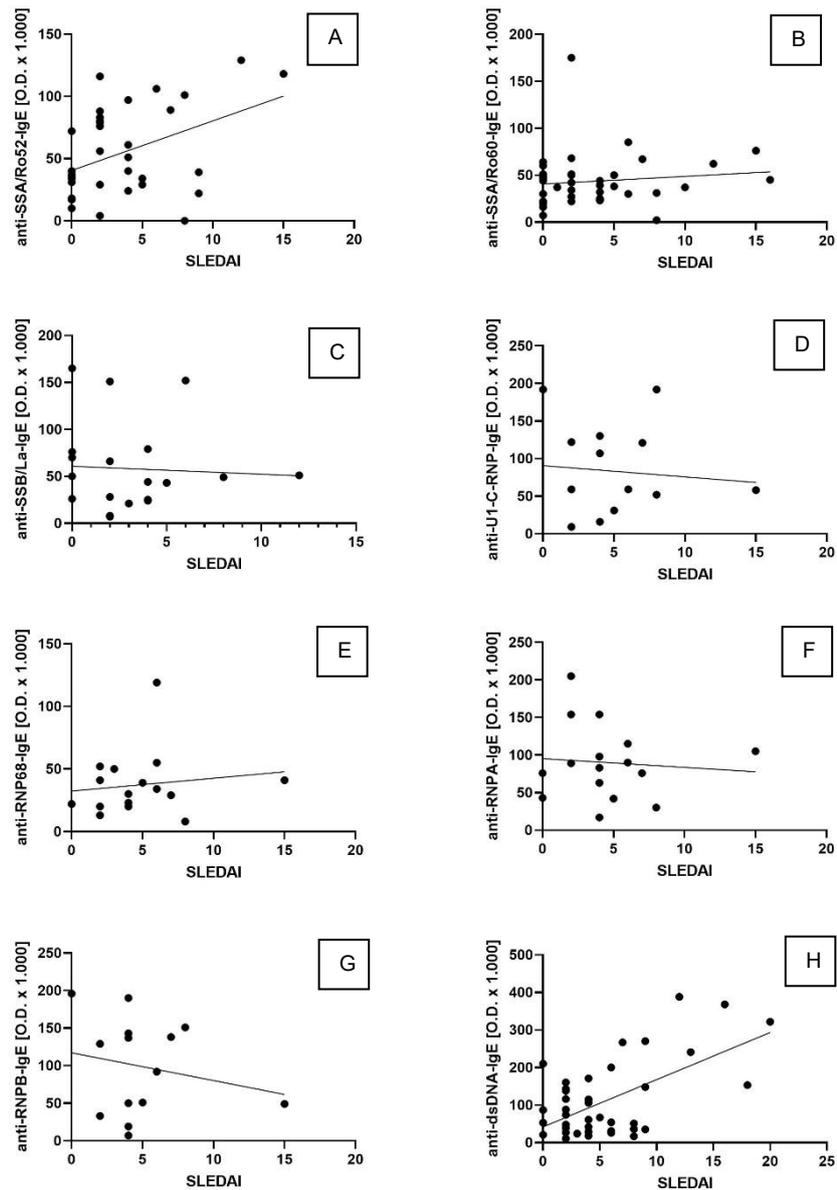


Abbildung 27: Korrelation der Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit unterschiedlichem SLEDAI. (schwarze Linie = lineare Regressionskurve)

A: SLEDAI vs. anti-SSA/Ro52-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient $r=0,364$ [KI 0,020 – 0,632], $p=0,034$ (*) → signifikante schwache Korrelation

B: SLEDAI vs. anti-SSA/Ro60-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient $r=0,173$ [KI -0,161 – 0,470], $p=0,294$ (ns) → keine signifikante Korrelation

C: SLEDAI vs. anti-SSB/La-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient $r=-0,079$ [KI -0,514 – 0,389], $p=0,742$ (ns) → keine signifikante Korrelation

D: SLEDAI vs. anti-U1C-RNP-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient $r=-0,046$ [KI -0,575 – 0,510], $p=0,876$ (ns) → keine signifikante Korrelation

E: SLEDAI vs. anti-RNP68-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient $r=0,157$ [KI -0,381 – 0,616], $p=0,558$ (ns) → keine signifikante Korrelation

F: SLEDAI vs. anti-RNPA-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient $r=-0,098$ [KI -0,577 – 0,431], $p=0,715$ (ns) → keine signifikante Korrelation

G: SLEDAI vs. anti-RNPB-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=-0,048$ [KI -0,576 – 0,508], $p=0,872$ (ns) → keine signifikante Korrelation

H: SLEDAI vs. anti-dsDNA-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,339$ [KI 0,030 – 0,589], $p=0,028$ (*) → signifikante schwache Korrelation

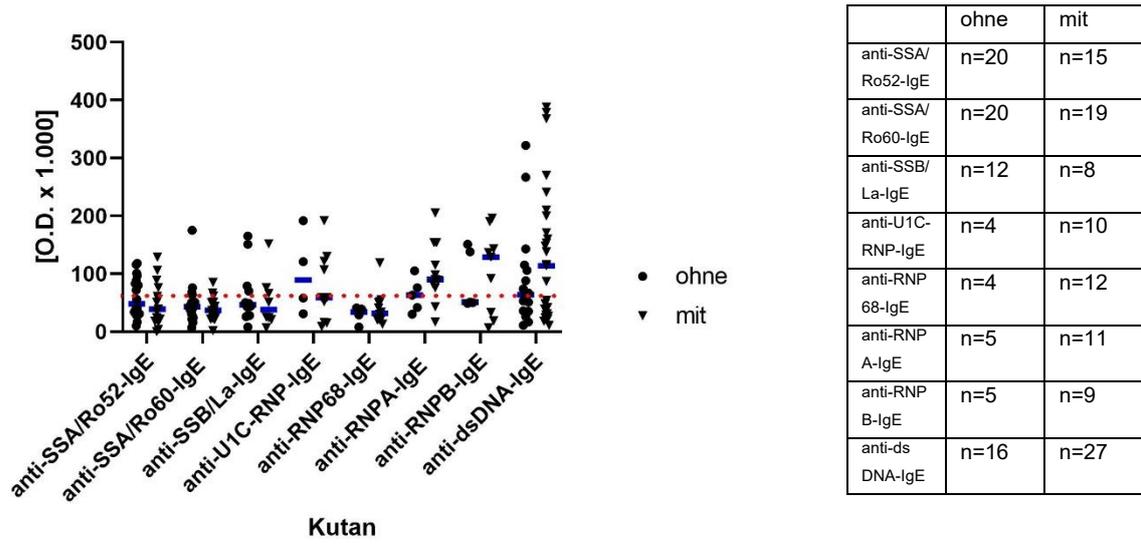


Abbildung 28: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus mit bzw. ohne kutane Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

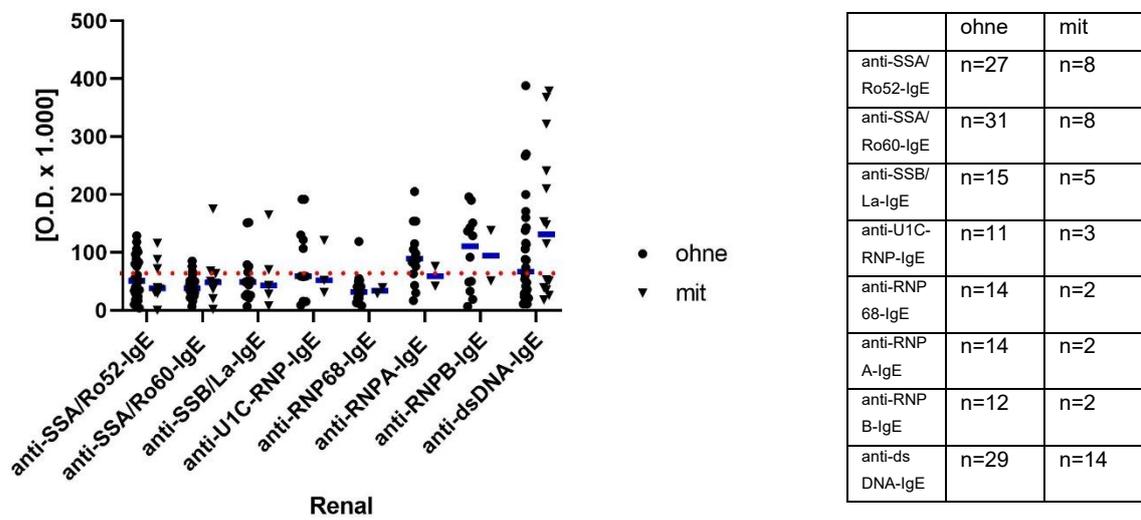
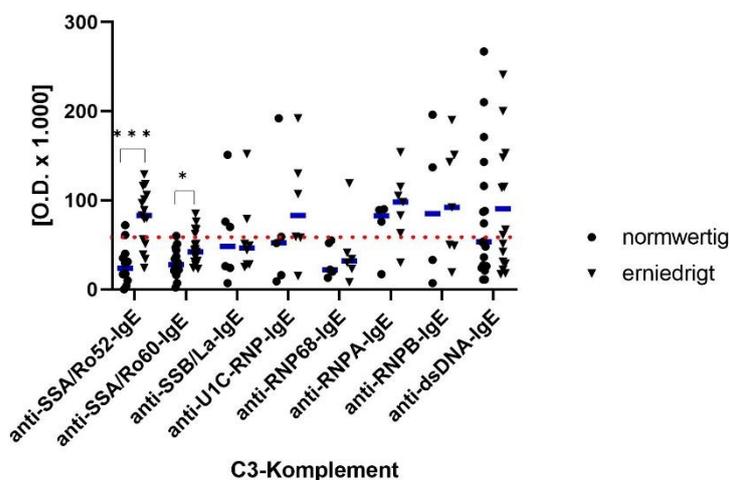
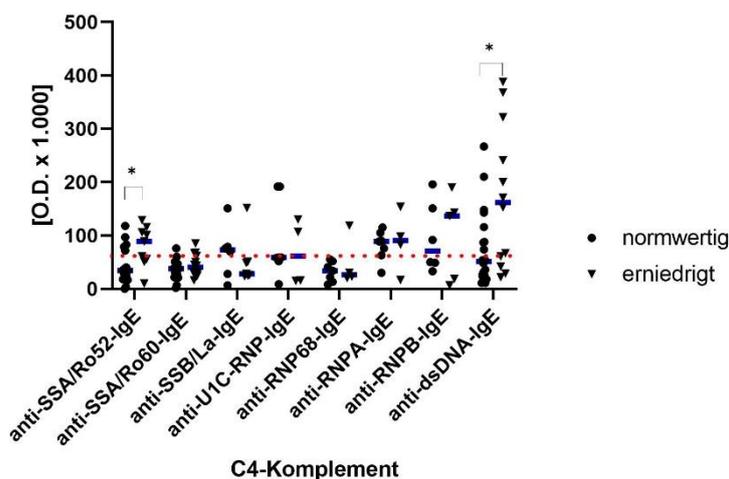


Abbildung 29: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus mit bzw. ohne renale Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert



	normw.	↓
anti-SSA/Ro52-IgE	n=12	n=15
anti-SSA/Ro60-IgE	n=14	n=20
anti-SSB/La-IgE	n=6	n=8
anti-U1C-RNP-IgE	n=5	n=6
anti-RNP 68-IgE	n=5	n=6
anti-RNP A-IgE	n=5	n=7
anti-RNP B-IgE	n=4	n=7
anti-ds DNA-IgE	n=18	n=18

Abbildung 30: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit erniedrigtem bzw. normwertigem C3-Komplement. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-SSA/Ro52- und anti-SSA/Ro60-IgE-AK bei Patienten mit erniedrigtem bzw. normwertigem C4-Komplement (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns= $p>0,05$; $*=p<0,05$; $**=p<0,01$; $***=p<0,001$; $****=p<0,0001$); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert



	normw.	↓
anti-SSA/Ro52-IgE	n=18	n=9
anti-SSA/Ro60-IgE	n=18	n=14
anti-SSB/La-IgE	n=6	n=7
anti-U1C-RNP-IgE	n=7	n=4
anti-RNP 68-IgE	n=7	n=4
anti-RNP A-IgE	n=7	n=4
anti-RNP B-IgE	n=7	n=5
anti-ds DNA-IgE	n=23	n=12

Abbildung 31: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit erniedrigtem bzw. normwertigem C4-Komplement. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgE- und anti-dsDNA-IgE-AK bei Patienten mit erniedrigtem bzw. normwertigem C4-Komplement (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns= $p>0,05$; $*=p<0,05$; $**=p<0,01$; $***=p<0,001$; $****=p<0,0001$); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede der Reaktivitäten beim SLEDAI für die anti-SSA/Ro52-IgE-AK, sowie beim C3-Komplement für die anti-SSA/Ro52-IgE- und anti-SSA/Ro60-IgE-AK. Des Weiteren bestand eine signifikante Korrelation der anti-SSA/Ro52-IgE- sowie anti-dsDNA-IgE-AK zum SLEDAI. Außerdem konnten beim C4-Komplement signifikante Unterschiede der Reaktivität bei den anti-SSA/Ro52- und anti-dsDNA-IgE-AK gezeigt werden.

3.2.2 Progressive systemische Sklerodermie (PSS) bzw. systemische Sklerose (SSc)

In Tabelle 75 werden die Ergebnisse der Anti-ScI70-Antikörper in Bezug auf eine mögliche Korrelation zu klinischen Merkmalen und weiteren Parametern wie Aktivitätsparameter bei 63 PSS-Patienten dargestellt.

Tabelle 75: Korrelation zwischen anti-ScI70-IgE-AK und klinischen Merkmalen bei 63 Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie

Organmanifestationen / Symptome		anti-ScI70-IgE Anzahl positiv / Anzahl der untersuchten Patienten (% positiv)
Unterform	Limitiert kutan	12 / 24 (50)
	Diffus kutan	20 / 39 (51)
Anzahl Organmanifestationen (max. 10)	0-1	0 / 1 (0)
	2-4	21 / 39 (54)
	5-8	11 / 23 (48)
mRSS	0-9	7 / 16 (44)
	10-19	7 / 16 (44)
	20-29	9 / 20 (45)
	>=30	4 / 5 (80)
Kutan – Allgemein	ohne	0 / 2 (0)
	mit	32 / 61 (52)
Kutan – Ulzera	ohne	14 / 28 (50)
	mit	18 / 35 (51)
Muskuloskelettal	ohne	17 / 37 (46)
	mit	15 / 26 (58)
Pulmonal	ohne	9 / 14 (64)
	mit	23 / 49 (47)
Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)	ohne	31 / 58 (53)
	mit	1 / 5 (20)
Kardial	ohne	25 / 45 (56)
	mit	7 / 18 (39)
Renal	ohne	31 / 59 (53)
	mit	1 / 4 (25)

Gastrointestinal	ohne	18 / 34 (53)
	mit	14 / 29 (48)
Neuropsychiatrisch	ohne	32 / 62 (52)
	mit	0 / 1 (0)
Peripher-Vaskulär	ohne	2 / 4 (50)
	mit	30 / 59 (51)
Sicca-Syndrom	ohne	29 / 59 (49)
	mit	3 / 4 (75)
Lymphatisches System	ohne	31 / 61 (51)
	mit	1 / 2 (50)
Weitere Parameter		
Hepatisch (Begleiterkrankungen)	ohne	32 / 63 (51)
	mit	0 / 0 (0)
Hämatologisch	ohne	26 / 48 (54)
	mit	6 / 15 (40)
CRP	normwertig	8 / 17 (47)
	↑	22 / 43 (51)
C3-Komplement	normwertig	13 / 28 (46)
	↓	1 / 1 (100)
C4-Komplement	normwertig	13 / 28 (46)
	↓	1 / 1 (100)

(Statistische Auswertung: Chi-Quadrat Test, Unterform Fisher's Exakt Test; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001)

CRP: Normwert bis 0,5 mg/dl; C3-Komplement: Normwert 90-180 mg/dl; C4-Komplement: Normwert 10-40 mg/dl

Zur Berechnung der Summe „Anzahl Organmanifestationen“ wurden folgende Parameter verwendet: Kutan/Haut (Allgemein und Ulzera), Muskuloskelettal, Pulmonal gesamt (Pulmonal und PAH), Kardial, Renal, Gastrointestinal, Neuropsychiatrisch, Peripher-Vaskulär, Sicca-Syndrom, Lymphatisches System.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten der IgE-Auto-Antikörper bei den verschiedenen Ausprägungen der in Tabelle 75 aufgelisteten Variablen nachgewiesen werden.

In Abb. 32-35 werden die Reaktivitäten ausgewählter Organmanifestationen bzw. weiterer Parameter der untersuchten PSS-Patienten dargestellt.

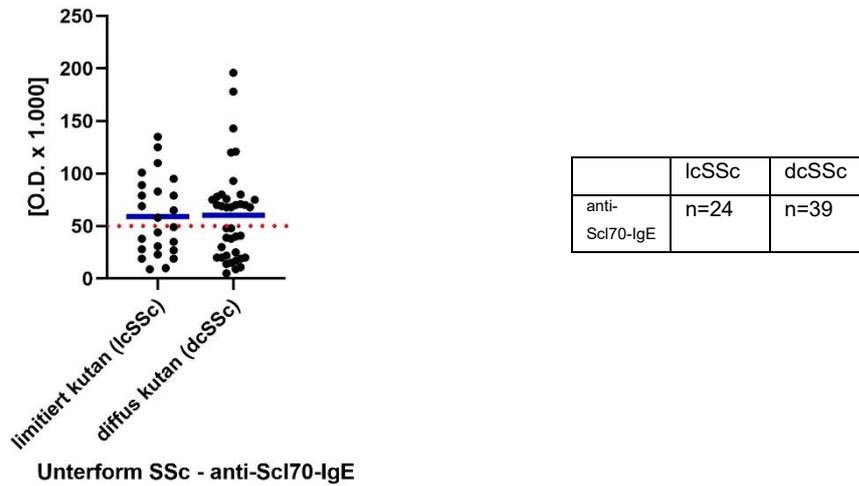


Abbildung 32: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie mit limitiert kutaner bzw. diffus kutaner Unterform. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

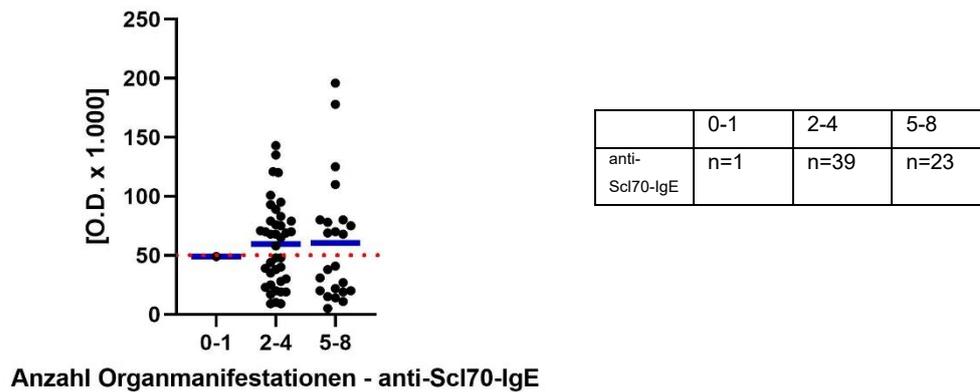
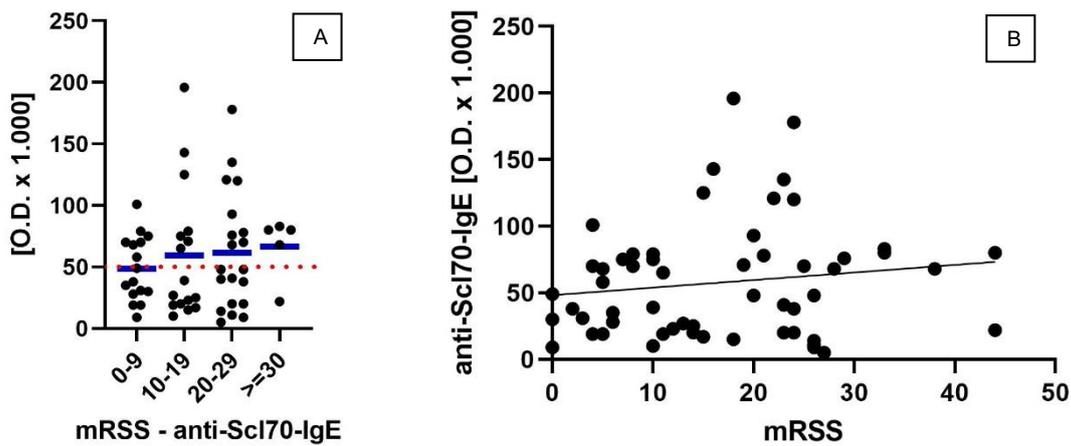


Abbildung 33: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert



	0-9	10-19	20-29	>=30
anti-Sci70-IgE	n=16	n=16	n=20	n=5

Abbildung 34: Reaktivität (A) und Korrelation der Reaktivität (B) der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie mit unterschiedlichem mRSS. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); mRSS vs. anti-Sci70-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,1239$ [KI -0,149 – 0,379], $p=0,359$ (ns) → keine signifikante Korrelation; - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert; schwarze Linie = lineare Regressionskurve

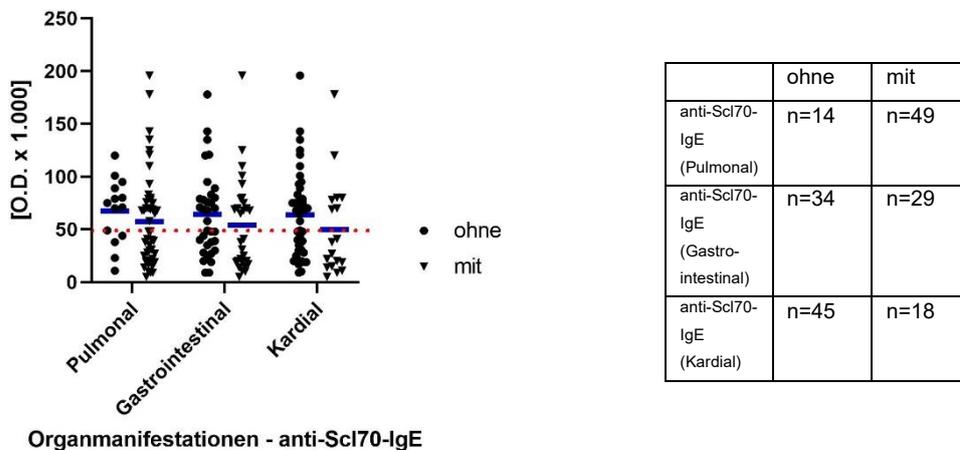


Abbildung 35: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie mit bzw. ohne pulmonale / gastrointestinale / kardiale Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

Es zeigten sich trotz bestehender Tendenzen einer Zunahme der Reaktivität der IgE-Auto-Antikörper mit höherer Anzahl an Organmanifestationen bzw. höherem mRSS keine statistisch signifikanten Unterschiede, ebenso konnten bei den untersuchten Organmanifestationen (Pulmonal, Gastrointestinal und Kardial) keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

3.2.3 CREST-Syndrom

In Tabelle 76 werden die Ergebnisse der Anti-Zentromeren-Antikörper in Bezug auf eine mögliche Korrelation zu klinischen Merkmalen und weiteren Parametern wie Aktivitätsparameter bei 50 CREST-Syndrom-Patienten dargestellt.

Tabelle 76: Korrelation zwischen anti-CENP-A-/ anti-CENP-B-IgE-AK und klinischen Merkmalen bei 50 Patienten mit CREST-Syndrom

Organmanifestationen Symptome			/	Auto-Antikörper vom Typ IgE gegen	
				Anzahl (%) positiv	
Anzahl	Organ-		Anzahl	CENP-A	CENP-B
manifestationen		Patienten			
	0-1	7	3 (43)	5 (71)	
	2-4	37	19 (51)	25 (68)	
	5-7	6	6 (100)	6 (100)	
mRSS	0	6	1 (17)	5 (83)	
	1-5	10	6 (60)	6 (60)	
	6-10	2	2 (100)	2 (100)	
Kutan – Allgemein	ohne	20	10 (50)	14 (70)	
	mit	30	18 (60)	22 (73)	
Kutan – Ulzera	ohne	38	18 (47) *	26 (68)	
	mit	12	10 (83)	10 (83)	
Muskuloskelettal	ohne	43	24 (56)	31 (72)	
	mit	7	4 (57)	5 (71)	
Pulmonal	ohne	41	23 (56)	30 (73)	
	mit	9	5 (56)	6 (67)	
Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)	ohne	46	25 (54)	32 (70)	
	mit	4	3 (75)	4 (100)	
Kardial	ohne	48	26 (54)	34 (71)	
	mit	2	2 (100)	2 (100)	
Renal	ohne	49	27 (55)	35 (71)	
	mit	1	1 (100)	1 (100)	
Gastrointestinal	ohne	33	17 (52)	23 (70)	
	mit	17	11 (65)	13 (76)	
Neuropsychiatrisch	ohne	47	26 (55)	34 (72)	
	mit	3	2 (67)	2 (67)	

Peripher-Vaskulär	ohne	3	2 (67)	2 (67)
	mit	47	26 (55)	34 (72)
Sicca-Syndrom	ohne	34	17 (50)	21 (62) *
	mit	16	11 (69)	15 (94)
Lymphatisches System	ohne	50	28 (56)	36 (72)
	mit	0	0 (0)	0 (0)
Weitere Parameter				
Hepatisch (Begleiterkrankungen)	ohne	47	26 (55)	34 (72)
	mit	3	2 (67)	2 (67)
Hämatologisch	ohne	45	27 (60)	33 (73)
	mit	5	1 (20)	3 (60)
CRP	normwertig	31	19 (61)	20 (65)
	↑	8	3 (38)	5 (63)
C3-Komplement	normwertig	20	12 (60)	14 (70)
	↓	1	1 (100)	1 (100)
C4-Komplement	normwertig	20	12 (60)	14 (70)
	↓	1	1 (100)	1 (100)

(Statistische Auswertung: Chi-Quadrat Test, Unterform Fisher's Exakt Test; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001)

CRP: Normwert bis 0,5 mg/dl; C3-Komplement: Normwert 90-180 mg/dl; C4-Komplement: Normwert 10-40 mg/dl

Zur Berechnung der Summe „Anzahl Organmanifestationen“ wurden folgende Parameter verwendet: Kutan/Haut (Allgemein und Ulzera), Muskuloskelettal, Pulmonal gesamt (Pulmonal und PAH), Kardial, Renal, Gastrointestinal, Neuropsychiatrisch, Peripher-Vaskulär, Sicca-Syndrom, Lymphatisches System, Hepatisch.

Signifikante Unterschiede der Häufigkeiten der IgE-Auto-Antikörper konnten für die in Tabelle 76 aufgelisteten Parametern lediglich bei Kutan – Ulzera für die anti-CENPA-IgE-AK (p=0,0447; *) sowie bei Sicca-Syndrom für die anti-CENPB-IgE-AK (p=0,0211; *) nachgewiesen werden.

In Abb. 36-42 werden die Reaktivitäten ausgewählter Organmanifestationen bzw. weiterer Parameter der untersuchten CREST-Patienten dargestellt.

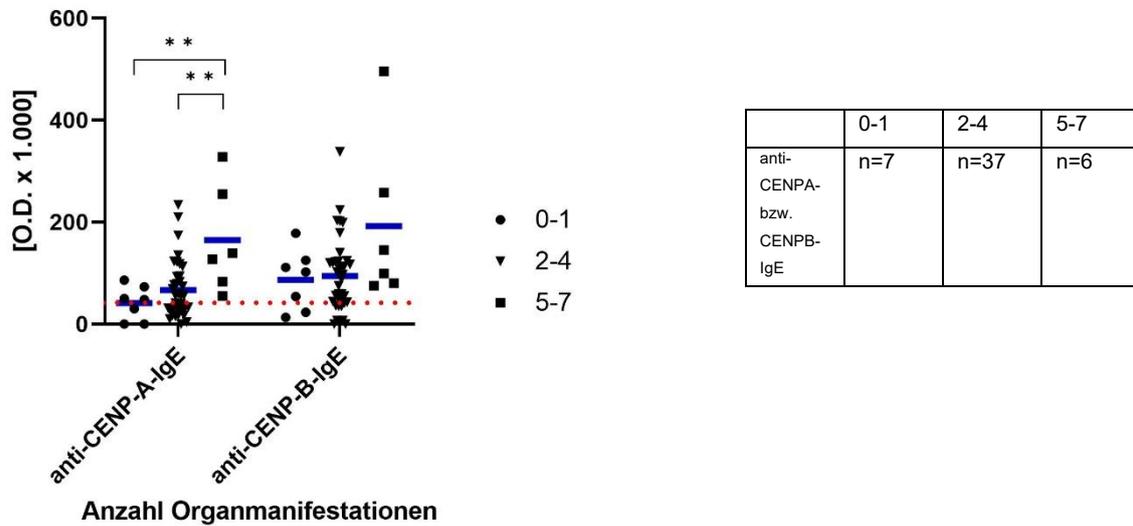


Abbildung 36: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-CENP-A-IgE-AK bei Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns= $p > 0,05$; *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$; ****= $p < 0,0001$); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

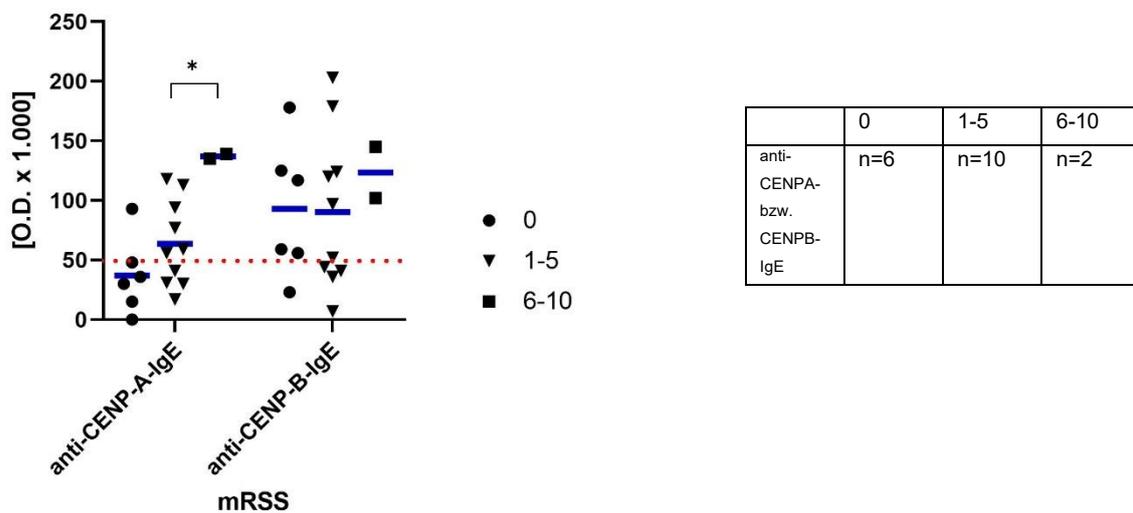


Abbildung 37: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit unterschiedlichem mRSS. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-CENP-A-IgE-AK bei Patienten mit unterschiedlichem mRSS (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns= $p > 0,05$; *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$; ****= $p < 0,0001$); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

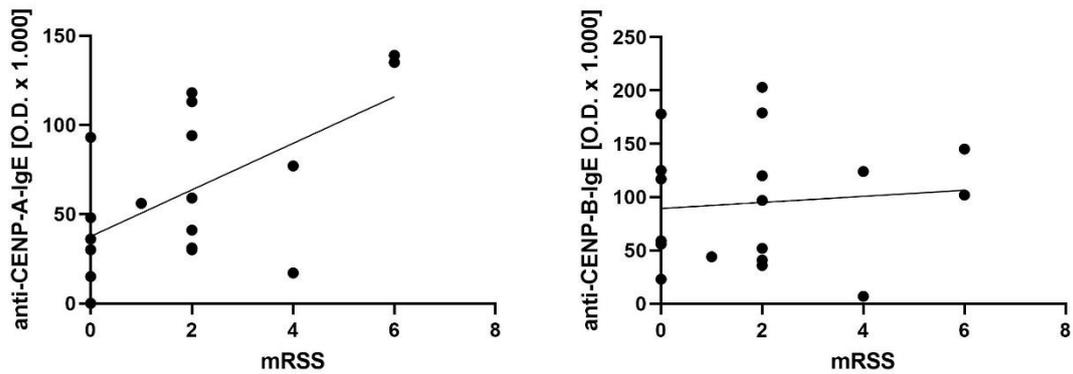


Abbildung 38: Korrelation der Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit unterschiedlichem mRSS. (schwarze Linie = lineare Regressionskurve)
 A: mRSS vs. anti-CENP-A-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient $r=0,5164$ [KI 0,050– 0,798], $p=0,028$ (*)
 → signifikante mittelstarke Korrelation ($\alpha=0,05$)
 B: mRSS vs. anti-CENP-B-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient $r=0,0586$ [KI -0,432 – 0,522], $p=0,817$ (ns)
 → keine signifikante Korrelation

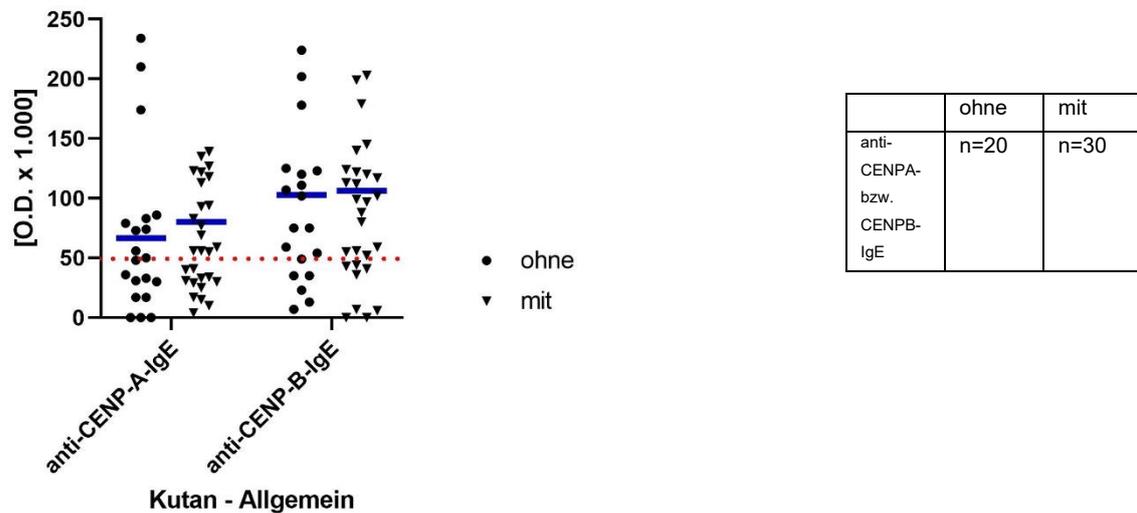


Abbildung 39: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit bzw. ohne kutane Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

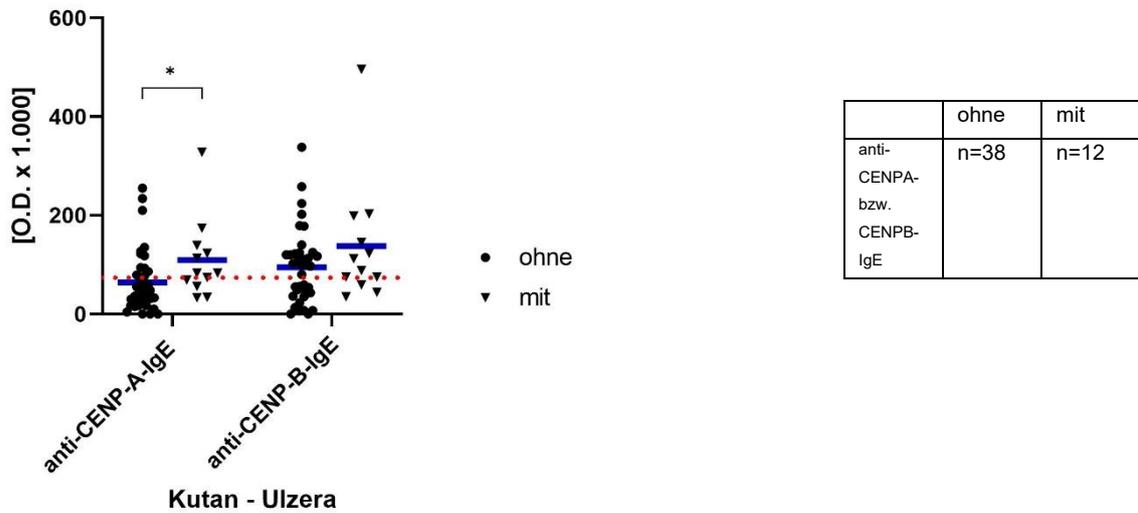


Abbildung 40: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit bzw. ohne kutane Beteiligung (Ulzera). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-CENP-A-IgE-AK bei Patienten mit bzw. ohne kutane Beteiligung im Sinne von Ulzera (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns= $p > 0,05$; *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$; ****= $p < 0,0001$); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

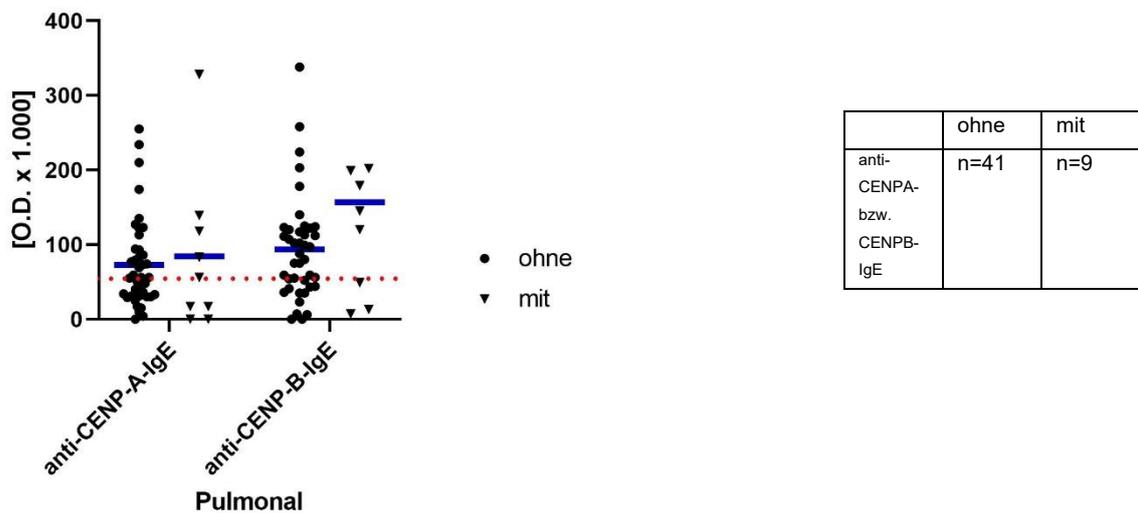


Abbildung 41: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit bzw. ohne pulmonale Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

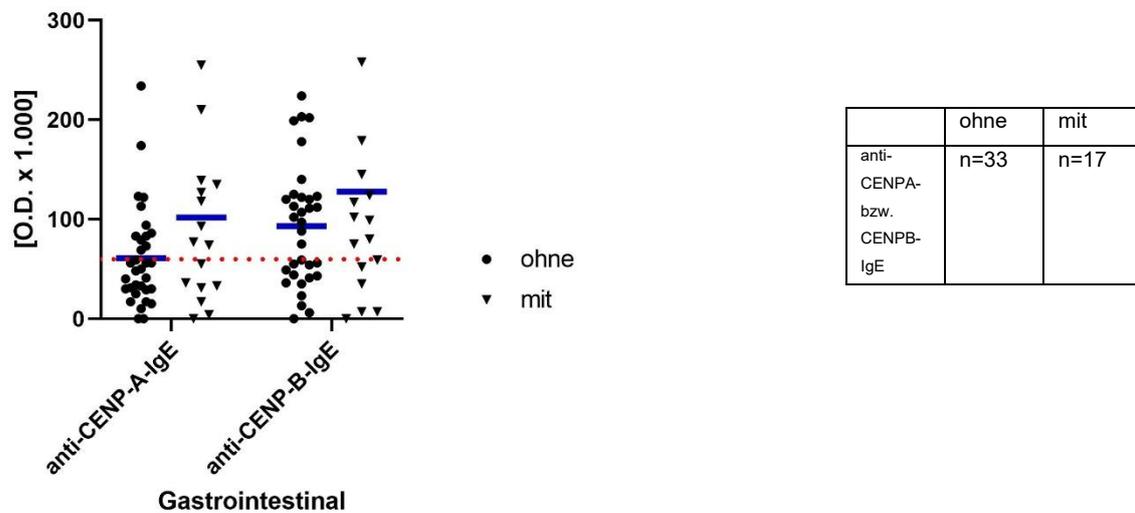


Abbildung 42: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit bzw. ohne gastrointestinale Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei den verschiedenen Ausprägungen der Anzahl der Organmanifestationen für die anti-CENP-A-IgE-AK sowie ebenfalls für diese Antikörper beim mRSS („1-5“ vs. „6-10“). Des Weiteren bestand eine signifikante Korrelation der anti-CENP-A-IgE-AK zum mRSS. Außerdem konnte beim Parameter Kutan - Ulzera ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den anti-CENP-A-IgE-AK nachgewiesen werden.

3.2.4 Sjögren-Syndrom (SS)

In Tabelle 77 werden die Ergebnisse der Anti-SSA/Ro- und SSB/La-Antikörper in Bezug auf eine mögliche Korrelation zu klinischen Merkmalen und weiteren Parametern wie Aktivitätsparameter bei 55 Patienten mit Sjögren-Syndrom dargestellt.

Tabelle 77: Korrelation zwischen anti-SSA/Ro52-/ anti-SSA/Ro60-/ anti-SSB/La-IgE-AK und klinischen Merkmalen bei 55 Patienten mit Sjögren-Syndrom

Organmanifestationen Symptome			Auto-Antikörper vom Typ IgE gegen		
			Anzahl positiv / Anzahl der untersuchten Patienten (% positiv)		
			SSA/Ro52	SSA/Ro60	SSB/La
Anzahl Organ- manifestationen (max. 11)	0-1		9 / 22 (41)	6 / 22 (27)	11 / 15 (73)
	2-4		11 / 27 (41)	7 / 29 (24)	17 / 23 (74)
	5-7		1 / 3 (33)	1 / 3 (33)	2 / 3 (67)
Kutan	ohne		19 / 41 (46)	12 / 42 (29)	27 / 34 (79)
	mit		2 / 11 (18)	2 / 12 (17)	3 / 7 (43)
Muskuloskelettal	ohne		13 / 35 (37)	9 / 35 (26)	17 / 24 (71)
	mit		8 / 17 (47)	5 / 19 (26)	13 / 17 (76)
Pulmonal	ohne		21 / 48 (44)	13 / 50 (26)	27 / 37 (73)
	mit		0 / 4 (0)	1 / 4 (25)	3 / 4 (75)
Kardial	ohne		21 / 52 (40)	14 / 54 (26)	30 / 41 (73)
	mit		0 / 0 (0)	0 / 0 (0)	0 / 0 (0)
Renal	ohne		20 / 50 (40)	14 / 52 (27)	28 / 39 (72)
	mit		1 / 2 (50)	0 / 2 (0)	2 / 2 (100)
Gastrointestinal	ohne		21 / 50 (42)	14 / 52 (27)	29 / 39 (74)
	mit		0 / 2 (0)	0 / 2 (0)	1 / 2 (50)
Neuropsychiatrisch	ohne		18 / 46 (39)	12 / 48 (25)	26 / 35 (74)
	mit		3 / 6 (50)	2 / 6 (33)	4 / 6 (67)
Peripher-Vaskulär	ohne		17 / 46 (37)	12 / 48 (25)	25 / 35 (71)
	mit		4 / 6 (67)	2 / 6 (33)	5 / 6 (83)
Serositis	ohne		20 / 50 (40)	13 / 52 (25)	30 / 41 (73)
	mit		1 / 2 (50)	1 / 2 (50)	0 / 2 (0)
Sicca-Syndrom	ohne		1 / 7 (14)	0 / 7 (0)	4 / 6 (67)
	mit		20 / 45 (44)	14 / 47 (30)	26 / 35 (74)

Lymphatisches System	ohne mit	19 / 48 (40) 2 / 4 (50)	12 / 50 (24) 2 / 4 (50)	27 / 37 (73) 3 / 4 (75)
Weitere Parameter				
Schilddrüse (Begleit- erkrankungen)	ohne mit	21 / 51 (41) 0 / 1 (0)	14 / 53 (26) 0 / 1 (0)	30 / 40 (75) 0 / 1 (0)
Hämatologisch	ohne mit	16 / 43 (37) 5 / 9 (56)	11 / 45 (24) 3 / 9 (33)	25 / 36 (69) 5 / 5 (100)
(Sekundäres) Antiphospholipid- Syndrom	ohne mit	20 / 50 (40) 1 / 2 (50)	13 / 52 (25) 1 / 2 (50)	30 / 40 (75) 0 / 1 (0)
CRP	normwertig ↑	13 / 37 (35) 6 / 13 (46)	10 / 38 (26) 3 / 13 (23)	21 / 28 (75) 7 / 10 (70)
C3-Komplement	normwertig ↓	11 / 31 (35) 1 / 3 (33)	8 / 31 (26) 0 / 3 (0)	15 / 22 (68) 2 / 3 (67)
C4-Komplement	normwertig ↓	12 / 33 (36) 1 / 2 (50)	8 / 33 (24) 1 / 2 (50)	16 / 24 (67) 2 / 2 (100)
β2-Mikroglobulin	normwertig ↑	0 / 1 (0) 0 / 2 (0)	0 / 1 (0) 1 / 2 (50)	1 / 1 (100) 2 / 2 (100)

(Statistische Auswertung: Chi-Quadrat Test, Unterform Fisher's Exakt Test; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001)

CRP: Normwert bis 0,5 mg/dl; C3-Komplement: Normwert 90-180 mg/dl; C4-Komplement: Normwert 10-40 mg/dl; β2-Mikroglobulin: Normwert 1,1-2,5 mg/l

Zur Berechnung der Summe „Anzahl Organmanifestationen“ wurden folgende Parameter verwendet: Kutan/Haut, Muskuloskelettal, Pulmonal, Kardial, Renal, Gastrointestinal, Neuropsychiatrisch, Peripher-Vaskulär, Serositis, Sicca-Syndrom, Lymphatisches System.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten der IgE-Auto-Antikörper bei den verschiedenen Ausprägungen der in Tabelle 77 aufgelisteten Variablen nachgewiesen werden.

In Abb. 43-46 werden die Reaktivitäten ausgewählter Organmanifestationen bzw. weiterer Parameter der untersuchten Sjögren-Syndrom-Patienten dargestellt.

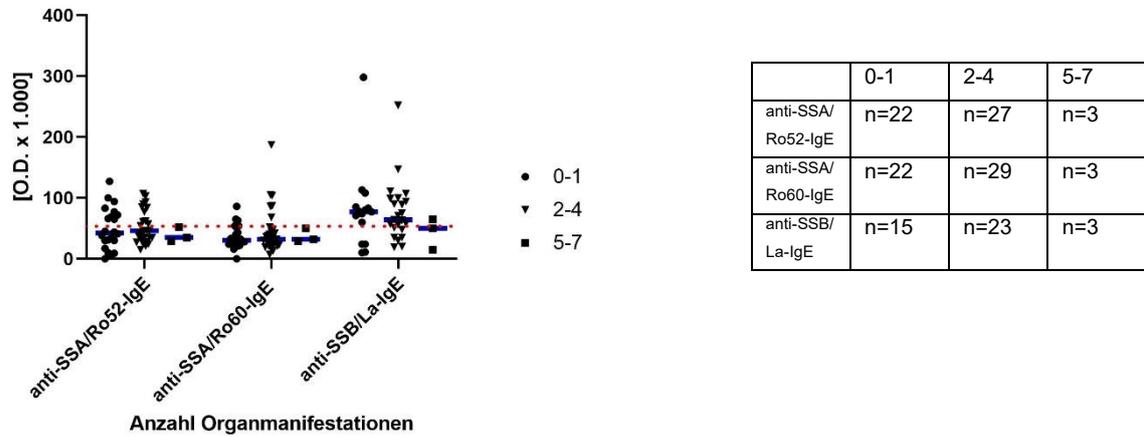


Abbildung 43: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sjögren-Syndrom mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

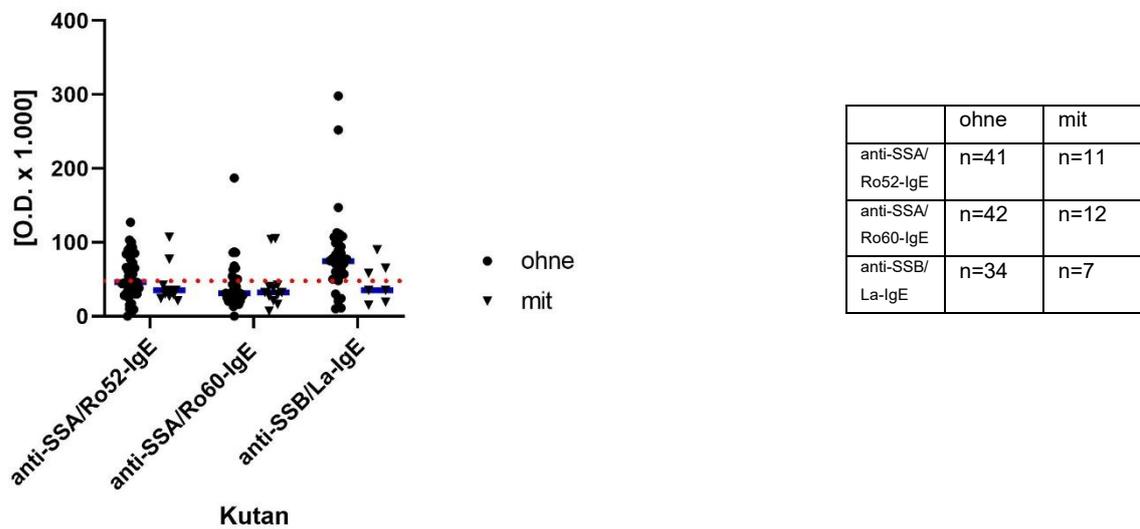


Abbildung 44: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sjögren-Syndrom mit bzw. ohne kutane Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

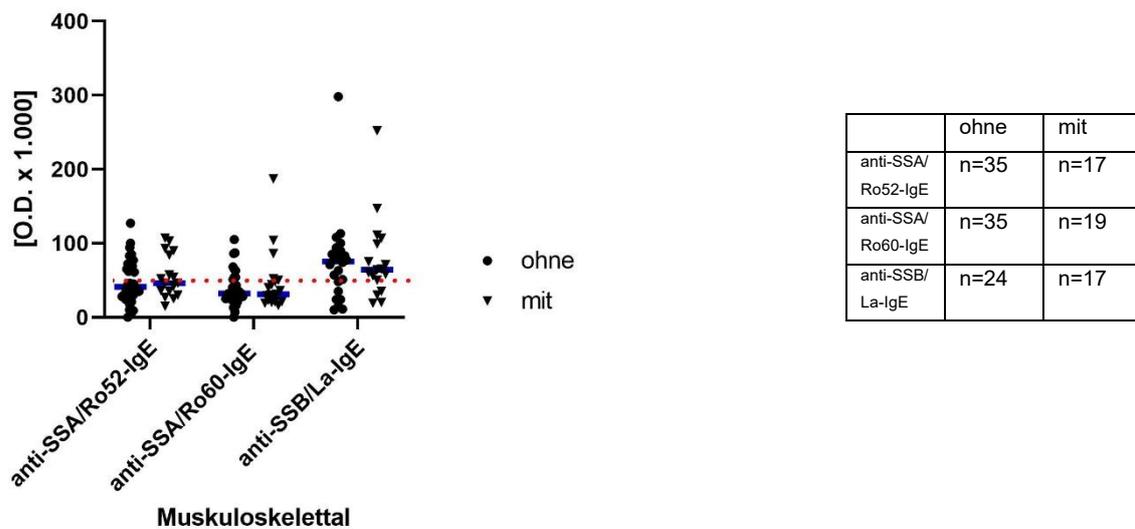


Abbildung 45: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sjögren-Syndrom mit bzw. ohne muskuloskelettaler Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

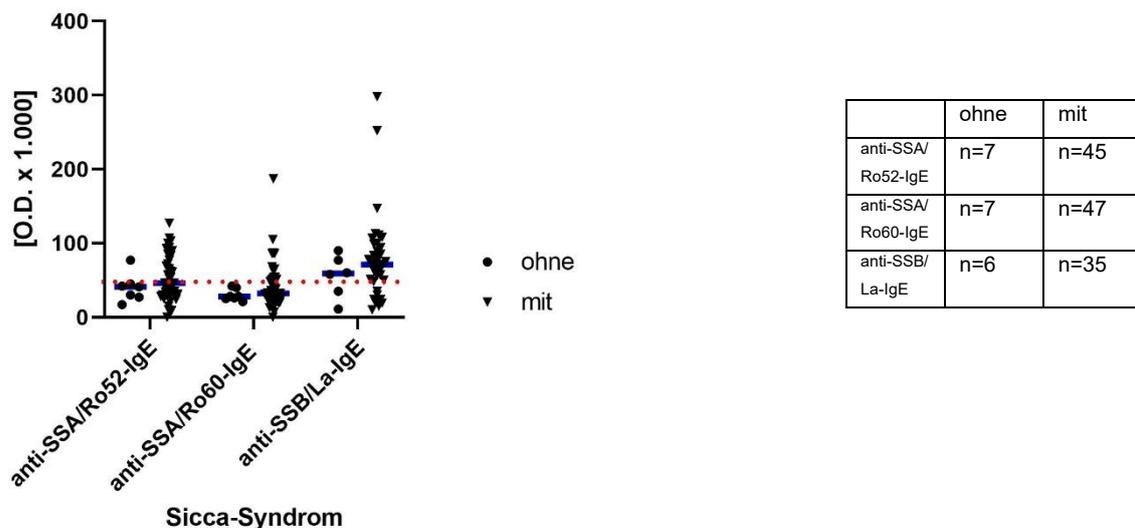


Abbildung 46: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sjögren-Syndrom mit bzw. ohne Sicca-Syndrom. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Antikörper-Reaktivitäten bei den untersuchten Organmanifestationen bzw. deren Gesamtanzahl. Trotz bestehender Tendenzen einer Zunahme der Reaktivität der Auto-Antikörper vom Typ IgE bei vorliegender muskuloskelettaler Manifestation bzw. Sicca-Syndrom konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

3.2.5 Mischkollagenose (MCTD) bzw. Sharp-Syndrom

In Tabelle 78 werden die Ergebnisse der Anti-RNP-Antikörper in Bezug auf eine mögliche Korrelation zu klinischen Merkmalen und weiteren Parametern wie Aktivitätsparameter bei 38 Patienten mit MCTD dargestellt.

Tabelle 78: Korrelation zwischen anti-U1C-RNP-/ anti-RNP68-/ anti-RNPA-/ anti-RNPB(Sm)-IgE-AK und klinischen Merkmalen bei 38 Patienten mit Sharp-Syndrom

Organmanifestationen Symptome		/	Auto-Antikörper vom Typ IgE			
			n positiv / Anzahl der untersuchten Patienten (% positiv)			
			anti-U1C- RNP-IgE	anti- RNP68-IgE	anti-RNPA- IgE	anti-RNPB (Sm)-IgE
Anzahl Organ- manifestationen (max. 11)	0-1		0 / 2 (0)	1 / 3 (33)	2 / 2 (100)	0 / 2 (0)
	2-4		11 / 14 (79)	10 / 22 (45)	11 / 13 (85)	2 / 6 (33)
	5-7		3 / 4 (75)	2 / 4 (50)	4 / 4 (100)	3 / 4 (75)
Kutan – Allgemein	ohne		5 / 7 (71)	5 / 12 (42)	8 / 8 (100)	1 / 3 (33)
	mit		9 / 13 (69)	8 / 17 (47)	9 / 11 (82)	4 / 9 (44)
Kutan - Ulzera	ohne		14 / 20 (70)	13 / 28 (46)	17 / 19 (89)	5 / 12 (42)
	mit		0 / 0 (0)	0 / 1 (0)	0 / 0 (0)	0 / 0 (0)
Muskulo- skelettal	ohne		1 / 4 (25)	3 / 9 (33)	4 / 5 (80)	1 / 4 (25)
	mit		13 / 16 (81)	10 / 20 (50)	13 / 14 (93)	4 / 8 (50)
Pulmonal	ohne		10 / 16 (63)	8 / 22 (36)	11 / 13 (85)	2 / 9 (22) *
	mit		4 / 4 (100)	5 / 7 (71)	6 / 6 (100)	3 / 3 (100)
Pulmonal-art. Hypertonie	ohne		12 / 18 (67)	13 / 28 (46)	16 / 18 (89)	5 / 12 (42)
	mit		2 / 2 (100)	0 / 1 (0)	1 / 1 (100)	0 / 0 (0)
Kardial	ohne		13 / 19 (68)	12 / 28 (43)	16 / 18 (89)	4 / 11 (36)
	mit		1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)
Renal	ohne		11 / 16 (69)	11 / 26 (42)	12 / 14 (86)	3 / 9 (33)
	mit		3 / 4 (75)	2 / 3 (67)	5 / 5 (100)	2 / 3 (67)
Gastro- intestinal	ohne		14 / 19 (74)	12 / 27 (44)	16 / 18 (89)	4 / 11 (36)
	mit		0 / 1 (0)	1 / 2 (50)	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)
Neuro- psychiatrisch	ohne		14 / 20 (70)	13 / 28 (46)	17 / 19 (89)	5 / 12 (42)
	mit		0 / 0 (0)	0 / 1 (0)	0 / 0 (0)	0 / 0 (0)
Peripher- Vaskulär	ohne		2 / 2 (100)	1 / 4 (25)	2 / 3 (67)	1 / 1 (100)
	mit		12 / 18 (67)	12 / 25 (48)	15 / 16 (94)	4 / 11 (36)

Serositis	ohne	11 / 17 (65)	12 / 26 (46)	15 / 17 (88)	4 / 10 (40)
	mit	3 / 3 (100)	1 / 3 (33)	2 / 2 (100)	1 / 2 (50)
Sicca-Syndrom	ohne	13 / 18 (72)	12 / 26 (46)	14 / 16 (88)	3 / 10 (30)
	mit	1 / 2 (50)	1 / 3 (33)	3 / 3 (100)	2 / 2 (100)
Lymphatisches System	ohne	13 / 18 (72)	13 / 26 (50)	15 / 17 (88)	4 / 10 (40)
	mit	1 / 2 (50)	0 / 3 (0)	2 / 2 (100)	1 / 2 (50)
Weitere Parameter					
Hepatisch (Begleit- erkrankungen)	ohne	14 / 20 (70)	13 / 29 (45)	17 / 19 (89)	5 / 12 (42)
	mit	0 / 0 (0)	0 / 0 (0)	0 / 0 (0)	0 / 0 (0)
Hämatologisch	ohne	11 / 14 (79)	7 / 20 (35)	10 / 11 (91)	3 / 7 (43)
	mit	3 / 6 (50)	6 / 9 (67)	7 / 8 (88)	2 / 5 (40)
CRP	normwertig	6 / 10 (60)	4 / 14 (29)	5 / 6 (83)	2 / 5 (40)
	↑	8 / 10 (80)	8 / 14 (57)	11 / 12 (92)	3 / 7 (43)
C3- Komplement	normwertig	8 / 10 (80)	3 / 14 (21)	7 / 8 (88)	1 / 3 (33)
	↓	4 / 6 (67)	4 / 6 (67)	4 / 5 (80)	2 / 6 (33)
C4- Komplement	normwertig	8 / 11 (73)	4 / 15 (27)	8 / 9 (89)	2 / 5 (40)
	↓	4 / 5 (80)	3 / 5 (60)	3 / 4 (75)	1 / 4 (25)

(Statistische Auswertung: Chi-Quadrat Test, Unterform Fisher's Exakt Test; Signifikanzniveaus: ns=p> 0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001)

CRP: Normwert bis 0,5 mg/dl; C3-Komplement: Normwert 90-180 mg/dl; C4-Komplement: Normwert 10-40 mg/dl

Zur Berechnung der Summe „Anzahl Organmanifestationen“ wurden folgende Parameter verwendet: Kutan/Haut (Allgemein, Ulzera), Muskuloskelettal, Pulmonal gesamt (Pulmonal, Pulmonal-arterielle Hypertonie), Kardial, Renal, Gastrointestinal, Neuropsychiatrisch, Peripher-Vaskulär, Serositis, Sicca-Syndrom, Lymphatisches System.

Ein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten der Auto-Antikörper vom Typ IgE konnte für die in Tabelle 78 aufgelisteten Parametern lediglich bei Pulmonal – anti-RNPB(Sm)-IgE-AK (p=0,0455; *) nachgewiesen werden.

In Abb. 47-50 werden die Reaktivitäten ausgewählter Organmanifestationen bzw. weiterer Parameter der untersuchten Sharp-Syndrom-Patienten dargestellt.

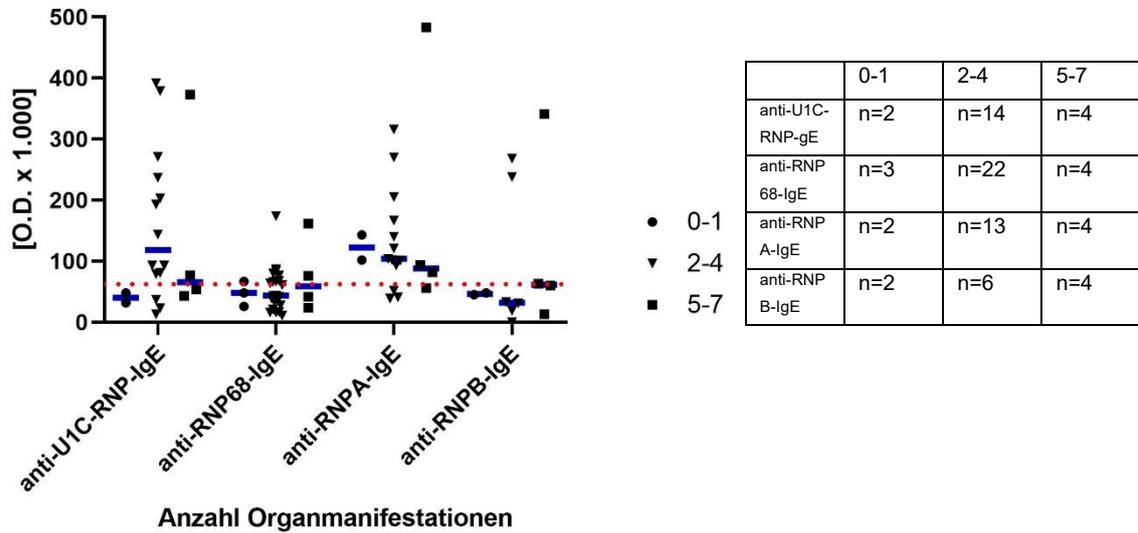


Abbildung 47: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sharp-Syndrom mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

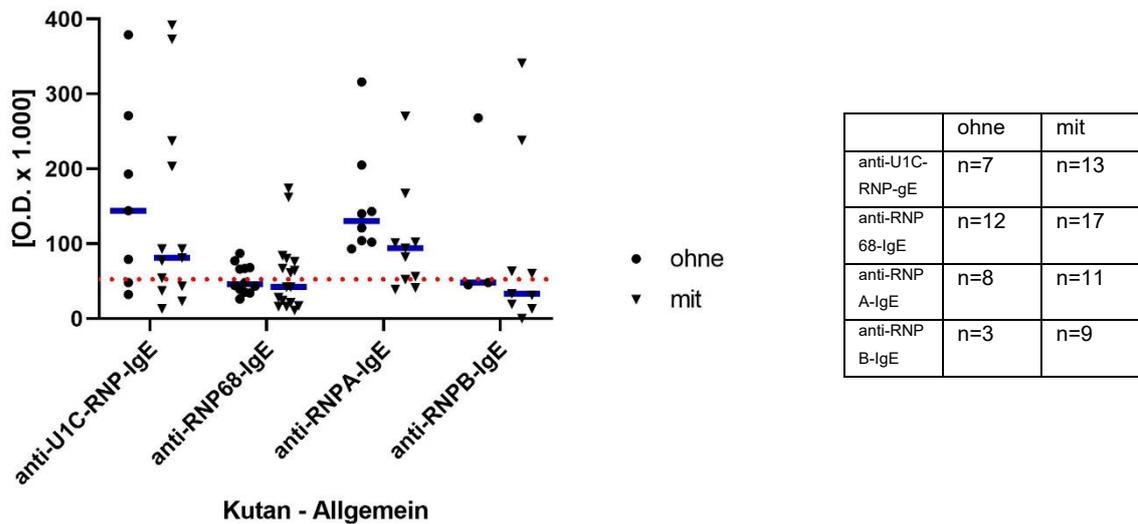


Abbildung 48: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sharp-Syndrom mit bzw. ohne kutane Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

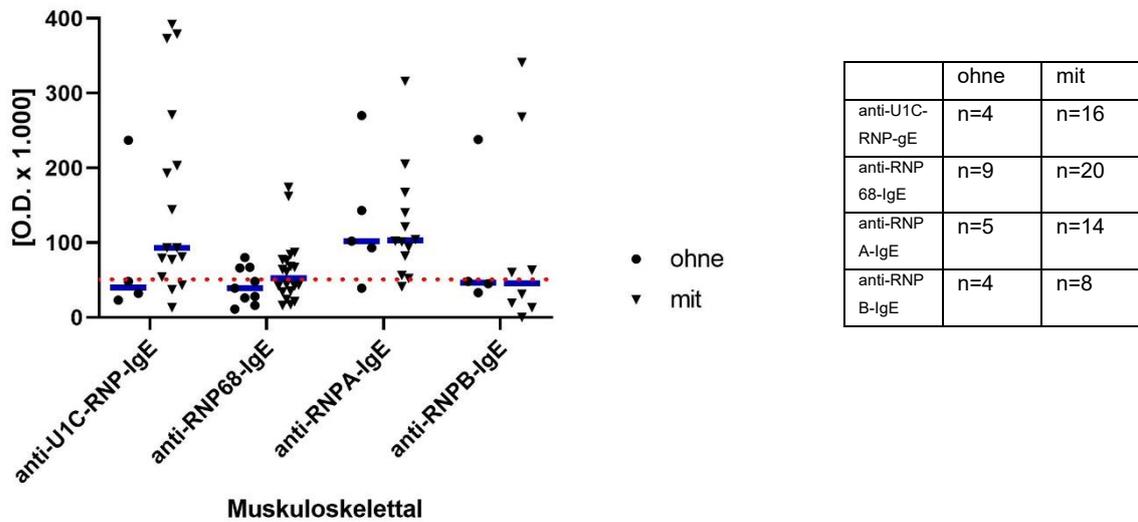


Abbildung 49: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sharp-Syndrom mit bzw. ohne muskuloskelettaler Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

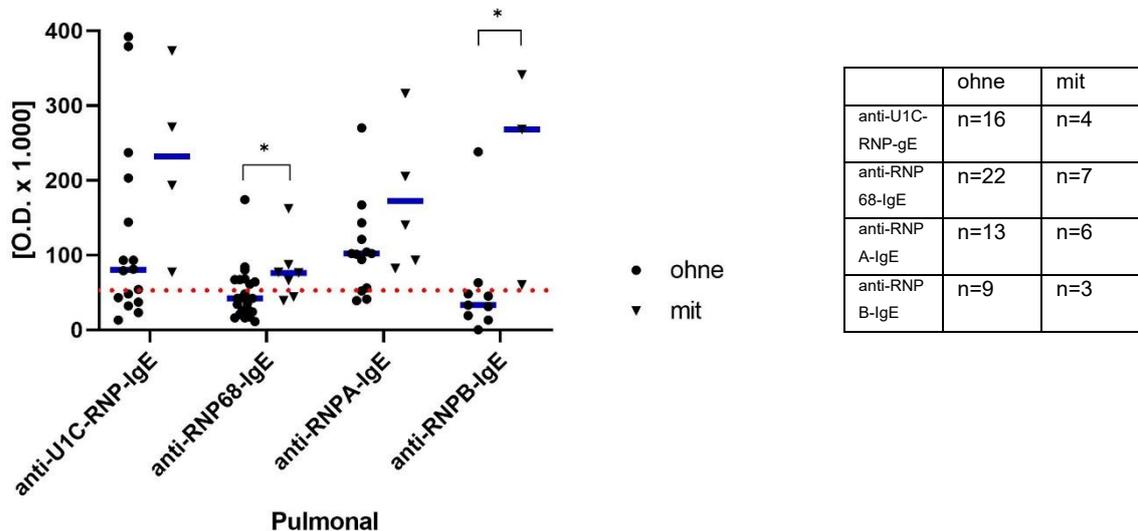


Abbildung 50: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sharp-Syndrom mit bzw. ohne pulmonale Beteiligung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-RNP68-IgE- und anti-RNPB(Sm)-IgE-AK bei Patienten mit bzw. ohne pulmonale Beteiligung (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns= $p > 0,05$; *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$; ****= $p < 0,0001$); - = Median; rote gestrichelte Linie = Cut-Off-Wert

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-RNP68-IgE-AK sowie der anti-RNPB(Sm)-IgE-AK beim Vergleich ohne bzw. mit pulmonaler Organmanifestation. Bezüglich der weiteren untersuchten Organmanifestationen sowie deren Gesamtanzahl konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der getesteten Auto-Antikörper nachgewiesen werden.

Insgesamt ist somit bei allen fünf Krankheitsgruppen nur bei wenigen der untersuchten Parameter (Organmanifestationen, Aktivitätsmarker) sowie dort nur bei einzelnen IgE-Auto-Antikörpern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer pathologischen Manifestation und dem Normalbefund im Rahmen dieser Arbeit nachweisbar.

3.3 Antikörper-Titer und deren Zusammenhang mit Krankheitsaktivität bei ausgewählten Patienten im Krankheitsverlauf

Zeitliche Verläufe der anti-dsDNA-IgE-AK und SLEDAI-Punktwerte bei ausgewählten Patienten mit SLE sind in Abb. 51 und 52 dargestellt

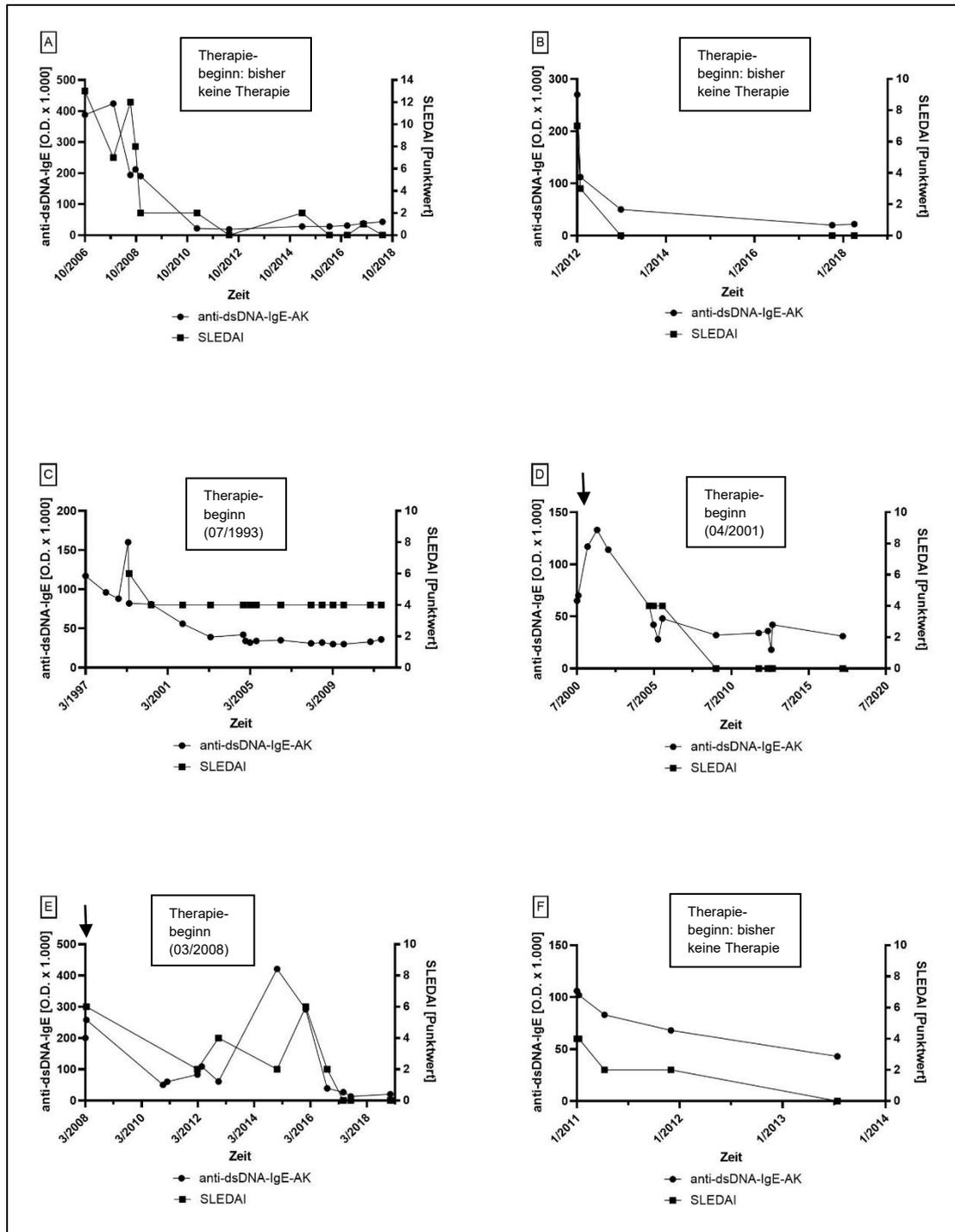


Abbildung 51: Darstellung der anti-ds-DNA-IgE-AK sowie der SLEDAI-Punktwerte im zeitlichen Verlauf bei ausgewählten Patienten (A-F) mit SLE – Patienten zeigen Abnahme-Tendenz der anti-dsDNA-IgE-AK und SLEDAI-Punktwerte im zeitlichen Verlauf

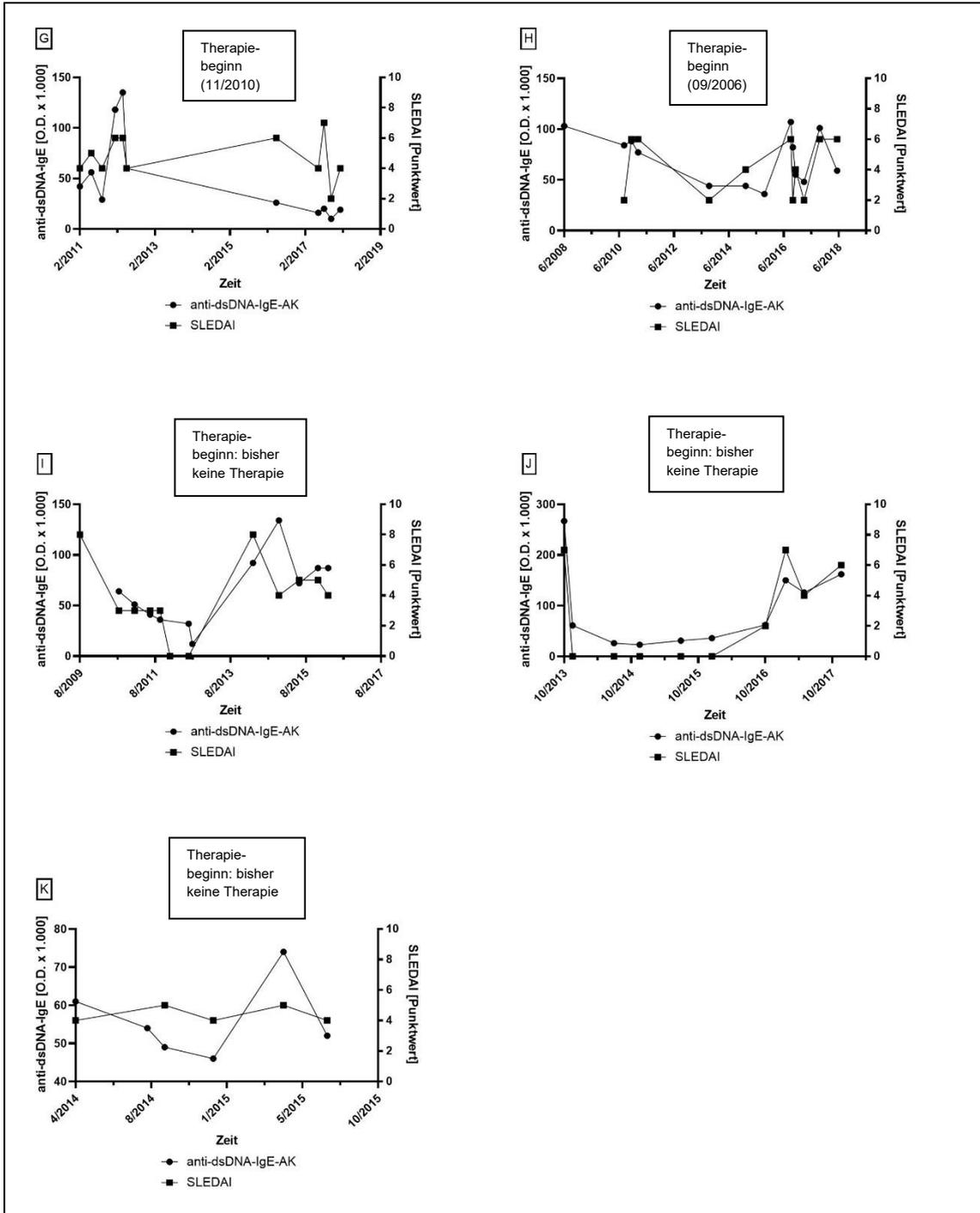


Abbildung 52: Darstellung der anti-dsDNA-IgE-AK sowie der SLEDAI-Punktwerte im zeitlichen Verlauf bei ausgewählten Patienten (G-K) mit SLE – Patienten zeigen einen zeitlichen Verlauf mit absinkenden sowie ansteigenden anti-dsDNA-IgE-AK und SLEDAI-Punktwerten

Die Patienten, bei denen eine Korrelation zwischen anti-dsDNA-IgE-AK und SLEDAI-Punktwerten im Verlauf bestand, sind in Tab. 79, Patienten, bei denen keine Korrelation bestand in Tab. 80 aufgeführt.

Tabelle 79: Korrelation der anti-dsDNA-IgE-AK mit dem SLEDAI bei Patienten mit SLE - Korrelation nach Spearman

A	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,7022	n=12
B	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,8944	n=5
D	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,7792	n=9
E	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,7711	n=9
F	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,9487	n=5
I	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,8333	n=10
J	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,9147	n=10

(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001)

Tabelle 80: Korrelation der anti-dsDNA-IgE-AK mit dem SLEDAI bei Patienten mit SLE – Korrelation nach Spearman

C	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,4482	n=14
G	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,4527	n=11
H	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,5112	n=11
K	anti-dsDNA-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,2887	n=5

(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001)

Zeitliche Verläufe der anti-SSA-, anti-SSB- und anti-RNP-IgE-AK und SLEDAI-Punktwerte bei ausgewählten Patienten mit SLE sind in Abb. 53 dargestellt.

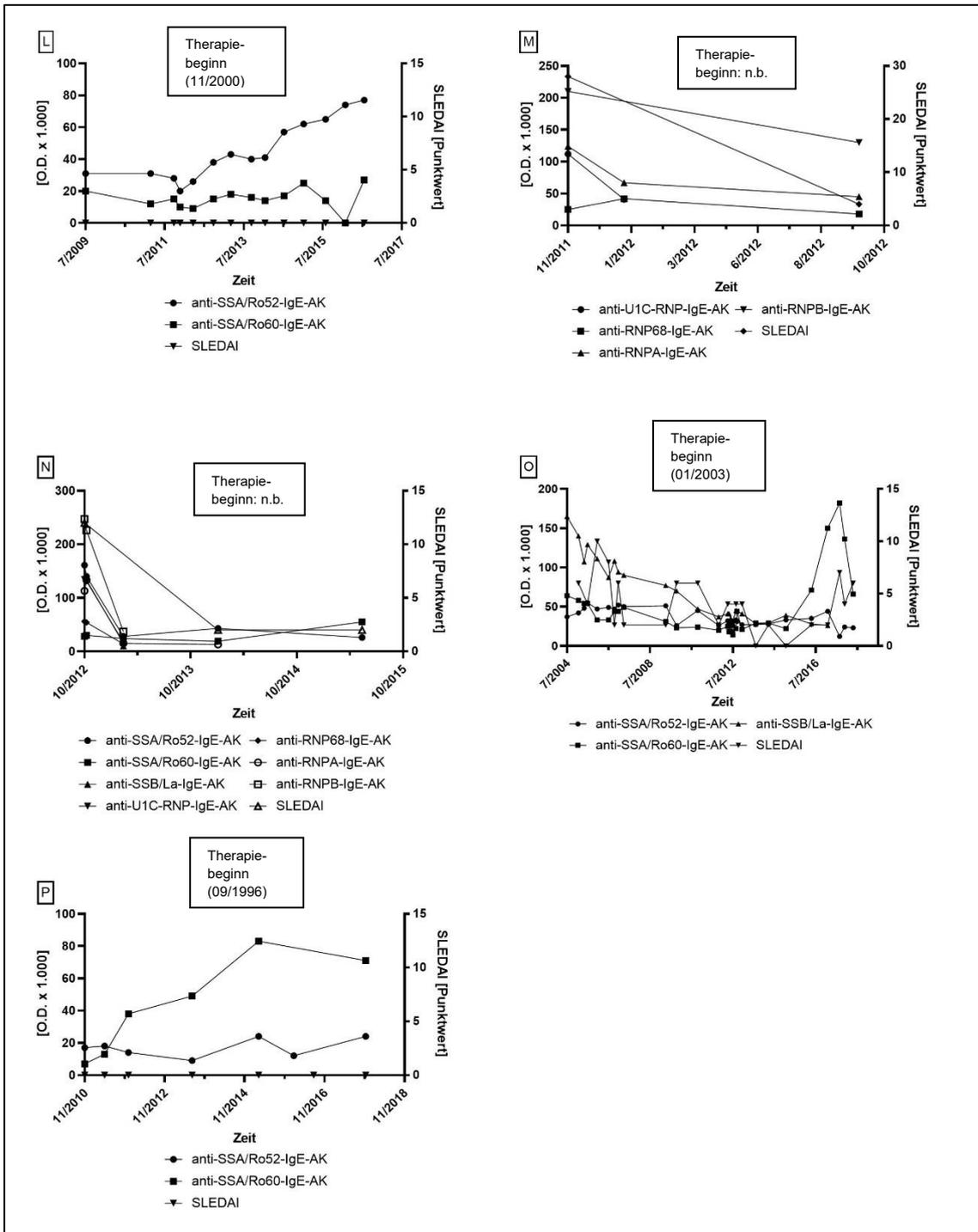


Abbildung 53: Darstellung der anti-SSA/Ro52-, anti-SSA/Ro60-, anti-SSB/La-, anti-U1C-RNP-, anti-RNP68-, anti-RNPA-, anti-RNPB(Sm)-IgE-AK sowie der SLEDAI-Punktwerte im zeitlichen Verlauf bei ausgewählten Patienten (L-P) mit SLE; n.b. = nicht bekannt

Die berechneten Korrelationskoeffizienten zeigten überwiegend keine statistisch signifikanten Korrelationen der untersuchten Auto-AK zu den SLEDAI-Punktwerten im Verlauf, lediglich für den Patienten O konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den anti-SSB/La-IgE-AK und dem SLEDAI-Punktwert im zeitlichen Verlauf nachgewiesen werden (Tab. 81). Es konnten aufgrund zu weniger Datenpaare keine Berechnungen des Korrelationskoeffizienten bei den Patienten M (gesamt) und N (teilweise) erfolgen.

Tabelle 81: Korrelation der anti-SSA/Ro52-, anti-SSA/Ro60-, anti-SSB/La-, anti-U1C-RNP-, anti-RNP68-, anti-RNPA-, anti-RNPB(Sm)-IgE-AK sowie der SLEDAI-Werte bei Patientin mit SLE – Korrelation nach Spearman

L	anti-SSA/Ro52-IgE-AK vs. SLEDAI	r=horizontal line	n=14
	anti-SSA/Ro60-IgE-AK vs. SLEDAI	r=horizontal line	n=14
M	anti-U1C-RNP-IgE-AK vs. SLEDAI	zu wenige Paare	n=1
	anti-RNP68-IgE-AK vs. SLEDAI	zu wenige Paare	n=2
	anti-RNPA-IgE-AK vs. SLEDAI	zu wenige Paare	n=2
	anti-RNPB(Sm)-IgE-AK vs. SLEDAI	zu wenige Paare	n=2
N	anti-SSA/Ro52-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,8660	n=3
	anti-SSA/Ro60-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,000	n=3
	anti-SSB/La-IgE-AK vs. SLEDAI	zu wenige Paare	n=0
	anti-U1C-RNP-IgE-AK vs. SLEDAI	zu wenige Paare	n=1
	anti-RNP68-IgE-AK vs. SLEDAI	zu wenige Paare	n=1
	anti-RNPA-IgE-AK vs. SLEDAI	zu wenige Paare	n=2
	anti-RNPB(Sm)-IgE-AK vs. SLEDAI	zu wenige Paare	n=1
O	anti-SSA/Ro52-IgE-AK vs. SLEDAI	r=-0,004070	n=22
	anti-SSA/Ro60-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,1913	n=22
	anti-SSB/La-IgE-AK vs. SLEDAI	r=0,6042	n=19
P	anti-SSA/Ro52-IgE-AK vs. SLEDAI	r=horizontal line	n=6
	anti-SSA/Ro60-IgE-AK vs. SLEDAI	r=horizontal line	n=6

(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001)

Zeitliche Verläufe der anti-ScI70-, anti-CENP-A-, anti-CENP-B-, anti-SSA-, anti-SSB-, anti-PmScI-IgE-AK und mRSS-Punktwerte bei ausgewählten Patienten mit PSS sind in Abb. 54 dargestellt.

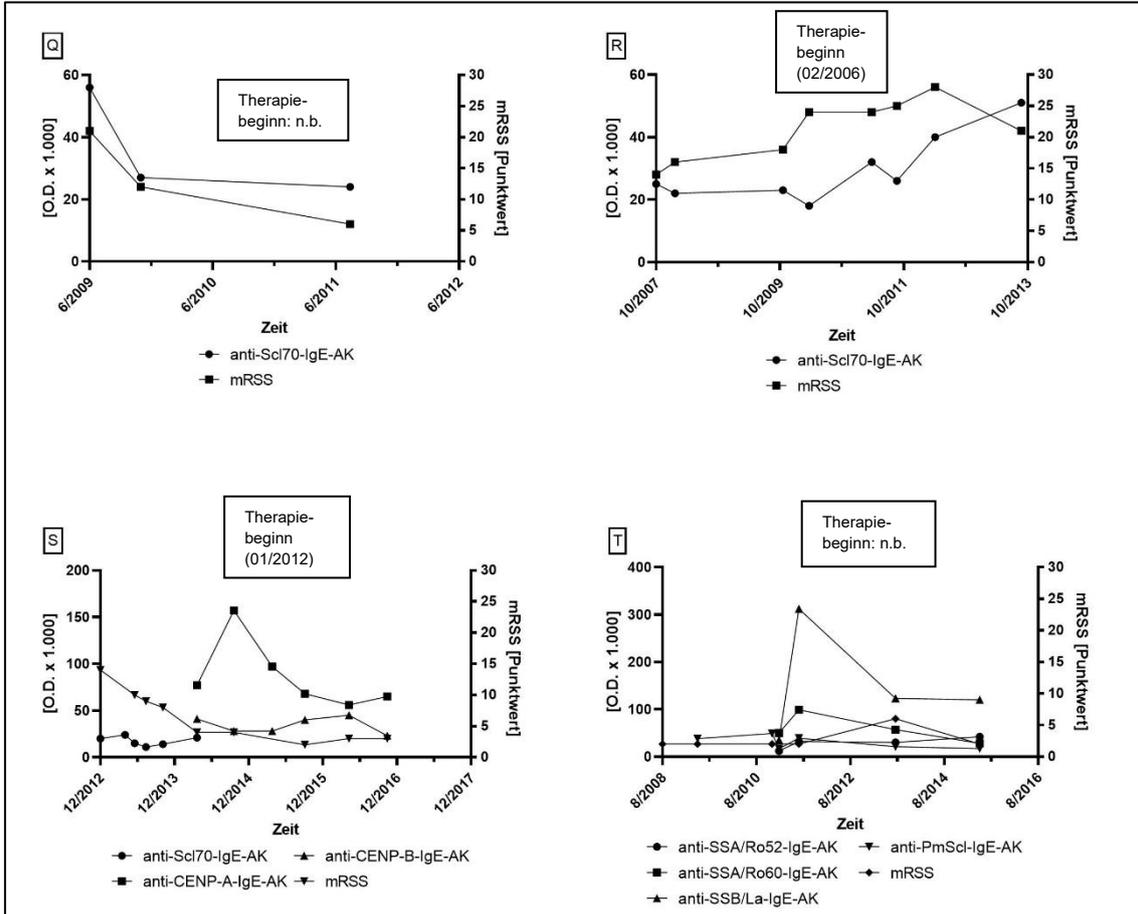


Abbildung 54: Darstellung der anti-ScI70-, anti-CENP-A-, anti-CENP-B-, anti-SSA-, anti-SSB- und anti-PmScI-IgE-AK sowie der mRSS-Punktwerte im zeitlichen Verlauf bei ausgewählten Patienten (Q-T) mit PSS); n.b. = nicht bekannt

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen den untersuchten Auto-AK und der mRSS-Punktwerte der jeweiligen Patienten im zeitlichen Verlauf (Tab. 82).

Tabelle 82: Korrelation der anti-Sc170-, anti-CENP-A-, anti-CENP-B-, anti-SSA-, anti-SSB- und anti-PmScI-IgE-AK sowie der mRSS-Punktwerte bei Patienten mit PSS - Korrelation nach Spearman

Q	anti-Sc170-IgE-AK vs. mRSS	$r=1,000$	n=3
R	anti-Sc170-IgE-AK vs. mRSS	$r=0,3952$	n=8
S	anti-Sc170-IgE-AK vs. mRSS	$r=-0,1000$	n=5
	anti-CENP-A-IgE-AK vs. mRSS	$r=0,6325$	n=5
	anti-CENP-B-IgE-AK vs. mRSS	$r=0,000$	n=5
T	anti-SSA/Ro52-IgE-AK vs. mRSS	$r=-0,8660$	n=3
	anti-SSA/Ro60-IgE-AK vs. mRSS	$r=0,000$	n=3
	anti-SSB/La-IgE-AK vs. mRSS	$r=0,000$	n=3
	anti-PmScI-IgE-AK vs. mRSS	$r=-0,3536$	n=5

(Statistische Auswertung: Spearman-Korrelationskoeffizient; Signifikanzniveaus: ns= $p > 0,05$; *= $p < 0,05$; **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$; ****= $p < 0,0001$)

4. Diskussion

4.1 Fragestellung und Ziele dieser Arbeit

Autoimmunerkrankungen insbesondere Kollagenosen sind aufgrund ihrer breiten Varianz an klinischen Manifestationen eine stetige Herausforderung in der Medizin, weshalb die Diagnostik insbesondere der beteiligten Auto-Antikörper und deren Erforschung von großer Bedeutung sind. Im klinischen Alltag und der Routinediagnostik spielen insbesondere Autoantikörper vom Typ IgG und IgM eine große Rolle, in der Literatur wurde in den vergangenen Jahren mehrfach von Auto-Antikörpern vom Typ IgE berichtet. Dema et al. zeigten in ihrer Arbeit von 2014, dass anti-dsDNA-IgE-AK mit 50-65% die am häufigsten vorkommenden autoreaktiven IgE-Antikörper bei Patienten mit SLE sind [45]. Eine weitere Studie konnte nachweisen, dass eine positive Korrelation zwischen IgG- und IgE-Antikörpern für die anti-dsDNA-Spezifität besteht (Khoryati et al. 2016) [109]. Des Weiteren berichteten Henault et al. (2015) in ihrer Arbeit von einer signifikant höheren Prävalenz von anti-dsDNA-IgE-AK bei Patienten mit aktivem SLE und einer positiven Korrelation der Höhe dieser Antikörper mit dem SLEDAI. Außerdem beschrieben sie ein häufigeres Vorkommen dieser Antikörper bei Patienten mit renalen Manifestationen, insbesondere Lupusnephritis (Typ IV: diffus proliferativ) [84].

Die vorliegende Dissertation wurde mit dem Ziel angefertigt, das Vorkommen und die klinische Relevanz von Autoantikörpern vom Typ IgE bei Kollagenosen weiter zu untersuchen. Es ergaben sich folgende Kernfragen:

- Können Autoantikörper vom Typ IgE auch bei anderen Kollagenosen nachgewiesen werden? Gegen welche Antigene sind sie gerichtet?
- Besteht eine Korrelation zwischen der Reaktivität der Autoantikörper vom Typ IgE mit denen vom Typ IgG?
- Ist ein Zusammenhang der Autoantikörper vom Typ IgE mit klinischen Manifestationen der untersuchten Kollagenosen nachweisbar? Hat dieser eine klinische oder prognostische Relevanz?
- Wie verhalten sich die Autoantikörper vom Typ IgE im Verlauf der Erkrankung? Besteht eine Korrelation zur Klinik?

4.2 Diskussion von Material und Methodik

4.2.1 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus sechs Gruppen. Es wurden Seren von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE), progressiver Systemsklerose (PSS), CREST-Syndrom, Sjögren-Syndrom (SjS) und Sharp-Syndrom (MCTD) untersucht, außerdem wurde zur Kontrolle ein Kollektiv aus FMS-Patienten eingeschlossen. Dieser Aufbau wurde gewählt, um bei positivem Nachweis von Autoantikörpern bei einzelnen Krankheitsgruppen differenzieren zu können, ob dieser spezifisch für die jeweilige Krankheitsgruppe ist oder auch bei anderen Krankheitsgruppen bzw. beim FMS-Kontrollkollektiv auftritt. Für die Untersuchung der Häufigkeit und Reaktivität der Auto-Antikörper sowie den Zusammenhang mit den klinischen Manifestationen wurden die frühesten verfügbaren Patientenproben verwendet, um eine möglichst ähnliche Ausgangssituation zu schaffen.

4.2.2 Immunpathologische Diagnostik-Methoden: ELISA, Immunfluoreszenztest

4.2.2.1 Immunpathologische Stufendiagnostik

In der Immunpathologie wird, insbesondere bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer Kollagenose, häufig eine Stufendiagnostik zum Nachweis von Auto-Antikörpern angewendet. Bei den Kollagenosen ist der Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) entscheidend für die mögliche Diagnosestellung. Meistens erfolgt ein Screening mit Immunfluoreszenztest zum Nachweis von ANA, danach werden ELISA oder Immunoblots zur Bestätigung, Spezifizierung und Quantifizierung der Auto-Antikörper durchgeführt [166].

Anhand des Immunfluoreszenztests kann neben dem Nachweis von vorliegenden oder fehlenden Autoantikörpern anhand des Fluoreszenzmusters eine Aussage bezüglich des Antikörper-bindenden Antigens getroffen werden [166]. Da immer wieder falsch-positive Ergebnisse für die ANAs im Immunfluoreszenztest vorkommen (insb. bei älteren Frauen, Infektionen und Neoplasien) sollten spezifischere Tests auf Auto-Antikörper gegen dsDNA, Zentromere oder ENA (extrahierbare nukleäre Antikörper) mittels Immundiffusion, Blotting- oder ELISA-Verfahren erfolgen [166, 167].

Auch die Antigen-Aufbereitung unterscheidet sich bei den genannten Test-Methoden: beim ELISA können Antigene in reiner Form verwendet werden, beim Immunfluoreszenztest sind diese in intakten Zellen vorhanden [166].

4.2.2.2 ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) - Allgemeines

Der ELISA ist eine quantitative analytische Methode, um Antigen-Antikörper-Reaktionen durch einen Farbwechsel aufzuzeigen, welcher durch die Verwendung von Enzym-gekoppelten Konjugaten und entsprechenden Enzym-Substraten erzeugt wird, und dazu verwendet wird, das Vorhandensein und die Konzentration bestimmter Moleküle nachzuweisen [15, 95]. Es gibt verschiedene ELISA-Protokolle (indirekt, direkt kompetitiv, Antikörper-Sandwich, direkt/indirekt zellulär) entsprechend den unterschiedlichen Fragestellungen [95]. Für das Screening auf vorliegende Antikörper ist die indirekte Methode wie sie in dieser Arbeit angewendet wurde am besten geeignet. Es gibt mehrere verschiedene Arten von Antigenen, welche im Rahmen eines ELISA angewendet werden: extrahierte und aufgereinigte Antigene, definierte rekombinante Antigene, Kombinationen mehrerer Antigene und undefinierte Gewebeextrakte [135], wobei für die Verwendung von rekombinanten Antigenen die beste Performance beschrieben wurde [166]. Bei der rekombinanten Herstellung ist die konstante Qualität und hohe Reinheit der Antigene ein großer Vorteil, des Weiteren ergibt sich aus dem Vorliegen der Auto-Antigene in nativer Konformation eine hohe Spezifität [166]. Konformation und Bindungscharakteristiken der Antigene werden beeinflusst durch die Coating-Technik, welche sich dadurch auf die Erkennung der Epitope durch die Auto-Antikörper auswirken kann [166]. Eine verminderte Sensitivität könnte entstehen, da konformationsspezifische Antikörper nicht erfasst werden können.

Vorteile der ELISA-Methode sind die hohe Sensitivität und Spezifität, breite Anwendungsmöglichkeiten mit Möglichkeit des Nachweises einzelner Antikörperspezifitäten sowie die Möglichkeit der Quantifizierung der Ergebnisse [15]. Die Quantifizierung der Antikörper kann mittels mehrerer Ansätze erfolgen. Zum einen durch Serumverdünnungsreihen, zum anderen unter Bezugnahme der Ergebnisse (optische Dichte) einer einzigen Verdünnung zu einer positiven Standard-Referenz oder Standardkurve [146]. Weitere Vorteile der ELISA-Methodik sind u.a. ein möglicher automatisierter und somit zeitsparenderer Ablauf sowie die einfachere Interpretation der Ergebnisse im Vergleich mit anderen Methoden (insb. Immunfluoreszenztest) [135, 166]. Eine Limitation der mittels ELISA analysierten ANA ergibt sich aus der Tatsache, dass im Vergleich zum indirekten Immunfluoreszenztest lediglich die ausgewählten aufgebrauchten Antigene untersucht werden können [146]; ein weiterer kritischer Parameter ist der Bedarf an Antikörpern mit hoher Affinität und Spezifität, um bei

sensitiven ELISAs unerwünschte Kreuzreaktionen der verwendeten Antikörper zu vermeiden [95].

4.2.2.3 Verwendete ELISA-Protokolle im Rahmen dieser Arbeit

ELISA auf Antikörper vom Typ IgG

Das im Rahmen dieser Arbeit verwendete Protokoll zum Nachweis von Auto-Antikörpern vom Typ IgG ist als Teil der Routinediagnostik im Immunpathologischen Labor Tübingen etabliert und hat sich bei Fragestellungen zum Nachweis von Autoantikörpern bewährt. Es wurden rekombinante Antigene zur Beschichtung der Platten verwendet. Diese wurden wie oben beschrieben als diejenigen Antigene mit der besten Performance bei ELISA-Verfahren beschrieben [166].

ELISA auf Antikörper vom Typ IgE

Das im Rahmen dieser Arbeit neu etablierte Protokoll zum Nachweis von Auto-Antikörpern vom Typ IgE erfolgte nach Durchführung von Verdünnungsreihen für Antigen-, Antikörper- und Patientenserumkonzentrationen mit Seren von Patienten, die im initialen Versuchsablauf einen stark positiven Antikörpernachweis aufwiesen. Es wurden ebenso wie im Protokoll für den ELISA zum Nachweis von Antikörpern vom Typ IgG rekombinante Antigene zur Beschichtung verwendet.

In der Literatur wurden verschiedene Methoden zum Nachweis von Autoantikörpern vom Typ IgE verwendet. In der Arbeit von Atta et al. von 2010 wurden bei IgG-depletierten Seren von 92 SLE-Patienten antinukleäre IgE-Antikörper mittels modifiziertem indirektem Immunfluoreszenztest an HEp-2-Zellen nachgewiesen sowie die Antigen-Spezifitäten (u.a. Nukleosomen, dsDNA, SSA/Ro, SSB/La, Sm, RNP) durch Immunoblot bestimmt [13]. Dema et al. verwendeten in ihrer Arbeit von 2014 ein ELISA-Verfahren zur Bestimmung der Titer der IgE-Antikörper u.a. gegen die Antigene dsDNA, Sm, SSA/Ro und SSB/La bei 196 SLE-Patienten unter Verwendung von Meerrettichperoxidase-konjugierten Antikörpern gegen humanes IgE [45]. Khoryati et al. verwendeten bei 42 SLE-Patienten zum Nachweis von antinukleären IgE-Antikörpern einen indirekten Immunfluoreszenztest mit HEp-2-Zellen, zur Bestimmung von anti-dsDNA-IgE-Antikörpern wurde ein in-house-ELISA eingesetzt [109]. Lamri et al. verwendeten bei 16 MCTD-Patienten für die Bestimmung der anti-U1-snRNP-Antikörper vom Typ IgG und IgE ebenfalls eine semiquantitatives ELISA-Verfahren [122].

In ihrer Arbeit von 2008 verwendeten Sekigawa et al. ebenfalls ein ELISA-Verfahren mit einem Anti-Human-IgE-Antikörper zum Nachweis von anti-SSA-IgE-Antikörpern an 24 Kollagenose-Patientinnen (u.a. Sjögren-Syndrom, SLE, MCTD, SSc). Zur Überprüfung, ob durch ein Vorliegen von anti-SSA-IgG-Antikörpern, die mittels Bestimmung der optischen Dichte gemessenen anti-SS-IgE-Antikörper verfälscht werden könnten, wurde eine Absorption der IgG-Antikörper mit einem Anti-IgG-Antikörper durchgeführt. Es zeigten sich keine signifikanten Differenzen der anti-SSA-IgE-Antikörper vor und nach der Absorption von IgG. [180] Dies lässt darauf schließen, dass die Messung von Autoantikörpern vom Typ IgE durch das gleichzeitige Vorliegen von denjenigen vom Typ IgG nicht beeinflusst wird.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Häufigkeit und Reaktivität der untersuchten Auto-Antikörper vom Typ IgG und IgE

Bezüglich der Häufigkeit und Reaktivität der Autoantikörper vom Typ IgG liegen in der Literatur zahlreiche Studien vor. Auf diese wurde bereits im Rahmen der Einleitung dieser Arbeit eingegangen, weshalb in diesem Teil die Autoantikörper vom Typ IgE im Fokus sind.

In dieser Arbeit wurde erstmals der Nachweis von Anti-ScI70-IgE-Antikörpern bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie sowie Anti-Zentromeren-IgE-Antikörpern beim CREST-Syndrom erbracht. Diese konnten bei 56% der Patienten mit PSS für IgE-ScI70-AK sowie bei 67% der Patienten mit CREST-Syndrom für IgE-CENP-A- bzw. bei 78% für IgE-CENP-B-AK nachgewiesen werden. Außerdem bestand eine signifikante Korrelation der Reaktivität dieser Antikörper zu den jeweiligen IgG-Antikörpern gerichtet gegen dieselben Antigene. In der Literatur ist lediglich in einer Studie von Kaufman et al. an 66 Patienten mit systemischer Sklerose das Vorliegen von anti-IgE-Autoantikörpern vom Typ IgG und IgM nachgewiesen worden [105]. Des Weiteren berichteten Miyawaki et al. in einer Arbeit von 1974 von dem Nachweis von antinukleolären Antikörpern vom Typ IgE bei 56% der untersuchten 16 Patienten (Diagnosen: systemische Sklerose, Raynaud-Phänomen) sowie von antinukleären Antikörpern vom Typ IgE in 48% der Patienten mit SLE (n= 41) [142]. In der Literaturrecherche wurden darüber hinaus keine weiteren Studien gefunden, die das

Vorliegen von autoreaktiven Antikörpern vom Typ IgE bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie oder CREST-Syndrom näher untersuchten.

Des Weiteren konnte in dieser Arbeit in mehreren Patientenkollektiven der Nachweis von Anti-SSA/Ro- sowie Anti-SSB/La-IgE-Antikörpern erfolgen. Bei den Patienten mit Sjögren-Syndrom konnten in 39% IgE-SSA/Ro52-AK, in 23% IgE-SSA/Ro60-AK sowie in 68% IgE-SSB/La-AK nachgewiesen werden. Außerdem konnten im Kollektiv der SLE-Patienten bei 36% IgE-SSA/Ro52-AK nachgewiesen werden (IgE-SSA/Ro60-AK 31%, IgE-SSB/La-AK 40%). In der Literatur wurde von Atta et al. in ihrer Arbeit von 2010 bei 92 SLE-Patienten in 31,5% antinukleäre IgE-Antikörper (ANA-IgG in 93,5%) nachgewiesen. Es zeigten sich drei Muster der nukleären Reaktivität (gesprenkelt, homogen und nukleolär), entsprechend den beobachteten Mustern bei ANA-IgG in HEp-2-Zellen. Des Weiteren konnten sie eine Korrelation zwischen hohen Gesamt-IgE-Leveln und den ANA-IgE-Antikörpern nachweisen. Im Immunoblot zeigte sich, dass die nachgewiesenen ANA-IgE mit Nukleosomen (79,3%), dsDNA (48,3%), SSA/Ro (48,3%), SSB/La (18,7%), Sm (48,3%) und RNP (62,1%) reagierten [13]. Außerdem wurde in einer Studie von Sekigawa et al. an 24 Frauen mit Fruchttod (überwiegend Sjögren-Syndrom und SLE als Diagnosen) über das Vorliegen von anti-SSA-IgE-Autoantikörpern berichtet [180].

Im Rahmen dieser Arbeit konnten bei Patienten mit Sharp-Syndrom IgE-Anti-RNP-Antikörper nachgewiesen werden (anti-U1C-RNP-IgE: 71%; anti-RNP68-IgE: 43%; anti-RNPA-IgE: 91%; anti-RNPB(Sm)-IgE: 42%). Des Weiteren wurde das Vorkommen dieser Antikörper insbesondere der lupusspezifischen anti-RNPB(Sm)-IgE-AK auch im Kollektiv der SLE-Patienten untersucht, hier konnten folgende Häufigkeiten nachgewiesen werden: anti-U1C-RNP-IgE: 68%; anti-RNP68-IgE: 27%; anti-RNPA-IgE: 72%; anti-RNPB(Sm)-IgE: 67%. In der Literatur sind nur wenige Studien bekannt, die das Vorliegen von Anti-RNP-Autoantikörpern vom Typ IgE untersuchen. In einer Arbeit von 2021 konnten Lamri et al. bei ihrem Kollektiv von 16 MCTD-Patienten in fast 80% autoreaktive IgE-Antikörper gegen das wichtigste MCTD-Autoantigen U1 small nuclear ribonucleoprotein 70k (U1-snRNP 70k) nachweisen [122].

Auch der Nachweis von Anti-dsDNA-IgE-Antikörpern konnte im Rahmen dieser Arbeit bei 66% der Patienten mit SLE erbracht werden. Dies ist kongruent zu den in der Literatur zahlreich veröffentlichten Studien zur Häufigkeit und Reaktivität von IgE-dsDNA-AK bei SLE-Patienten. Die Arbeitsgruppe um Atta et al. konnte in einer Studie an 92 SLE-Patienten nachweisen, dass manche Seren der SLE-Patienten im IgE-

Immunoblot stärker reagierten bzw. zusätzliche nukleäre Antigene identifizierten als im IgG-Immunoblot. Dies betraf insbesondere die Auto-Antigene dsDNA, Sm und RNP, woraus die Hypothese gestellt wurde, dass der IgE-Auto-Antikörper-Isotyp möglicherweise die Diagnosestellung eines SLE bei Patienten mit klinischen Manifestationen ohne nachweisbare Auto-Antikörper vom Typ IgG verbessern könnte [13]. Diese Annahme wird unterstützt durch den in einem Kurzbericht von Barone et al. 1981 beschriebenen Fall einer Patientin mit SLE, bei der antinukleäre Antikörper ausschließlich für den Subtyp IgE sowie hohe Titer der anti-dsDNA-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Es wurde diskutiert, dass manche SLE-Patienten mit negativen ANA möglicherweise antinukleäre Antikörper begrenzt auf diesen oder andere Subtypen aufweisen. [17] Des Weiteren konnten Dema et al. in ihrer Arbeit von 2014 in 57,1% der untersuchten 196 SLE-Patienten Antikörper vom Typ IgE gegen die vier häufigsten Antigene dsDNA, Sm, SSA/Ro und SSB/La nachweisen, wovon die dsDNA-spezifischen IgE mit 40,3% am häufigsten vorkamen. Bei Berücksichtigung lediglich der Patienten mit aktiver Erkrankung (n=73) konnte die Antikörper-Positivität gegenüber den 4 untersuchten Antigenen auf 74% gesteigert werden. Auch konnte eine signifikante Korrelation von hohen Werten der Auto-Antikörper vom Typ IgE mit denen vom Typ IgG gegen oben genannte Antigene nachgewiesen werden. [45] In ihrer Arbeit von 2015 konnten Henault et al. bei 54,4% der untersuchten 180 SLE-Patienten dsDNA-spezifische IgE-Antikörper nachweisen, während diese bei der gesunden Kontrollgruppe (n= 26) und Patienten mit atopischer Dermatitis (n= 24) nicht nachweisbar waren. Außerdem konnte eine Korrelation der dsDNA-spezifischen IgE- und IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Auffallend war, dass alle Patienten mit positivem Nachweis von dsDNA-spezifischen IgE auch positiv für die entsprechenden IgG-Antikörper waren, es wurde bei keinem Patienten eine alleinige Positivität für den IgE-Isotyp festgestellt. Interessanterweise war die Konzentration der dsDNA-spezifischen IgE-Antikörper durchschnittlich 20-mal geringer als die der korrespondierenden IgG-Antikörper [84].

Zusammenfassend konnte im Rahmen dieser Arbeit der Nachweis von IgE-Autoantikörpern bei verschiedenen Kollagenosen abgesehen vom bereits in der Literatur gut untersuchten SLE erbracht werden. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten zur Häufigkeit und Reaktivität von autoreaktiven IgE-Antikörpern sind (soweit in der Literatur erhoben) weitgehend kongruent mit den oben erwähnten vorangegangenen Studien.

4.3.2 Korrelation der Auto-Antikörper mit klinischen Parametern

Ein weiterer interessanter Aspekt bei der Untersuchung von autoreaktiven Antikörpern bei Autoimmunerkrankungen insbesondere Kollagenosen ist deren Zusammenhang mit klinischen Verlaufsformen und Organbeteiligungen. Es ist bekannt, dass manche der routinemäßig bestimmten ANA-IgG-Antikörper assoziiert sind mit klinischen Aspekten des SLE, u.a. ist ein Zusammenhang zwischen anti-dsDNA-Antikörpern mit renalen Funktionsstörungen beschrieben, sowie zwischen anti-SSA/Ro- / anti-SSB/La-Antikörpern und kutanen Manifestationen bzw. Photosensitivität [143].

Im Rahmen dieser Arbeit konnten beim SLE trotz bestehender Tendenzen keine signifikanten Unterschiede der Assoziationen der anti-dsDNA-IgE-Antikörper mit verschiedenen Stadien der Krankheitsaktivität (SLEDAI) gezeigt werden, jedoch waren statistisch signifikante Unterschiede der Reaktivitäten der anti-SSA/Ro-IgE-AK beim SLEDAI sowie C3- und C4-Komplement nachweisbar. Des Weiteren waren beim C4-Komplement auch signifikante Unterschiede der Reaktivität der anti-dsDNA-IgE-AK auffällig. Es ergab sich kein Unterschied der Reaktivität der dsDNA-spezifischen IgE-Antikörper bei den verschiedenen untersuchten Organmanifestation, auch nicht bei Patienten ohne vs. mit renaler Beteiligung. Darüber hinaus ergaben sich auch bei den weiteren untersuchten Kollagenosen nur vereinzelt signifikante Unterschiede der IgE-Autoantikörperhäufigkeit und -reaktivität in Bezug auf klinische Parameter wie Organbeteiligungen und Krankheitsaktivität. Dazu zählten u.a. beim CREST-Syndrom signifikante Unterschiede der Häufigkeiten der Anti-Zentromeren-AK bei den untersuchten Parametern kutane Ulzera sowie Sicca-Syndrom. Des Weiteren waren vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede der Reaktivitäten der anti-CENP-A-IgE-AK bei den verschiedenen Ausprägungen der Organmanifestationsanzahl sowie des mRSS auffällig. Beim Sharp-Syndrom konnte ein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten der anti-RNPB(Sm)-AK für Patienten ohne vs. mit pulmonaler Manifestation nachgewiesen werden. Es bestand außerdem ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-RNP68-IgE-AK sowie anti-RNPB(Sm)-IgE-AK beim Vergleich ohne vs. mit pulmonaler Organmanifestation. Bei der progressiven systemischen Sklerodermie sowie dem Sjögren-Syndrom waren keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten und Reaktivität der IgE-Auto-Antikörper bei den verschiedenen untersuchten Parametern nachweisbar.

Es liegen in der Literatur mehrere Studien vor, die die Assoziation von autoreaktiven Antikörpern vom Typ IgE mit klinischen Charakteristika des SLE untersuchten. Die Arbeitsgruppe um Dema et al. konnte 2014 bei ihrer Studie an 196 SLE-Patienten eine signifikante Assoziation der Antikörpertiter der anti-dsDNA-/Sm-/SSB/La-spezifischen IgE-Antikörpern mit der Krankheitsaktivität nachweisen, ähnlich wie bei den korrespondierenden IgG-Typ Antikörpern. Es konnten erhöhte Titer von Autoantikörpern vom Typ IgE spezifisch für die Antigene dsDNA, Sm, SSA/Ro und SSB/La bei SLE-Patienten mit Hypokomplementämie ($C3 < 80 \text{ mg/dl}$, $C4 < 15 \text{ mg/dl}$) nachgewiesen werden, eine signifikante Assoziation mit einer Hypokomplementämie zeigten lediglich die dsDNA-spezifischen IgE-Antikörper. [45] Die Hypokomplementämie ist ein häufig genutzter serologischer Marker für erhöhte Krankheitsaktivität oder Krankheits-Rückfälle [101, 132]. Des Weiteren wurde bei den anti-dsDNA-IgE-Antikörpern zusätzlich zu der Fluktuation der Höhe mit der Krankheitsaktivität ein Anstieg vor erneuten Krankheitsschüben beschrieben. Außerdem wurde eine starke Assoziation zwischen dsDNA-spezifischen-IgE-Antikörpern und der aktiven Nephritis festgestellt, während für andere klassische Nukleinsäure-enthaltende Autoantigene bei SLE-Patienten (Sm, SSA/Ro, SSB/La) kein Zusammenhang der entsprechenden Autoantikörper vom Typ IgE mit renalen Manifestationen nachweisbar war. [45] Außerdem konnte die Arbeitsgruppe um Dema et al. in einer weiteren Studie an 196 SLE-Patienten eine Korrelation der Aktivierung von Basophilen und der Höhe von anti-dsDNA-IgE-Antikörpern mit der Krankheitsaktivität bei SLE-Patienten feststellen [46].

Khoryati et al. wiesen in ihrer Arbeit von 2016 an 42 SLE-Patienten nach, dass Gesamt-IgE-Spiegel erhöht sind bei SLE-Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität, aber nicht assoziiert sind mit dem Vorliegen von antinukleären IgE-Antikörpern. Es wurde außerdem ein leicht höherer SLEDAI-Score bei Patienten mit ANA vom Typ IgE gegenüber denjenigen ohne diese Antikörper nachgewiesen, der Unterschied war aber nicht signifikant. Des Weiteren konnten sie signifikante Korrelationen zwischen anti-dsDNA-IgE-Antikörpern und dem SLEDAI-Score sowie zwischen den Spiegeln für anti-dsDNA-IgE- bzw. -IgG-Antikörper nachweisen. Daraus postulierten sie, dass autoreaktive IgE-Antikörper direkt mit der Krankheitsaktivität korrelieren, während die Gesamt-IgE-Spiegel erhöht sind bei SLE-Patienten, unabhängig von den autoreaktiven IgE-Antikörpern, und invers korrelieren mit der Krankheitsaktivität [109]. Demgegenüber steht eine Studie an 21 SLE-Patienten von Atta et al. aus 2004, bei der keine Assoziation zwischen renalen Manifestationen eines SLE und positiven

antinukleären IgE-Antikörpern im Vergleich zu SLE-Patienten ohne renale Beteiligung festgestellt werden konnte [12]. In weiteren älteren Studien konnte keine Korrelation zwischen IgE-Antikörpern gegen nukleäre Antigene und klinischen Parametern wie Arthritis, Photosensitivität und Antiphospholipid-Syndrom nachgewiesen werden, jedoch eine Assoziation zu erhöhten IL-10-Werten im Serum, was möglicherweise eine Beziehung zur Lupus-Aktivität bedeuten könnte [13, 40]. In einer Studie von Henault et al. an 180 Patienten konnten anti-dsDNA-IgE-Antikörper bei allen Untergruppen des SLE-Kollektivs (diskoider Lupus, Thrombozytopenie, akuter kutaner Lupus und sekundäres Sjögren-Syndrom) nachgewiesen werden. Die höchste Inzidenz (70%) wurde für die Gruppe der Lupusnephritis-Patienten (n= 63) beschrieben, was eine Verbindung zur renalen Pathogenese nahelegt [84]. Weitere Hinweise für diese Annahme ergeben sich aus dem Nachweis von IgE-Präzipitaten in Nierenbiopsien betroffener Lupusnephritis-Patienten. Diese in glomerulären und extraglomerulären Bereichen nachgewiesenen IgE-Antikörper-Ablagerungen könnten potenziell zu lokalen Entzündungsprozessen beitragen [84, 193]. In Bezug auf den Kontext des Phänotyps zeigten sich anti-dsDNA-Antikörper signifikant häufiger bei Patienten mit Lupusnephritis, insbesondere konnten bei einer großen Mehrheit (82%) der Patienten mit der schwersten Form der Lupusnephritis (diffuse proliferative Nephritis, LN-Klasse IV) positive Ergebnisse für anti-dsDNA-IgE-Antikörper nachgewiesen werden [36, 45, 84]. Des Weiteren wurde von Henault et al. in ihrer Studie an 180 Patienten beschrieben, dass die Menge der dsDNA-spezifischen IgE-Autoantikörper erhöht war, insbesondere bei aktiver Erkrankung (Einteilung anhand SLEDAI) und dass dies korrelierte mit vermindertem Komplementfaktor C3. Dieser Zusammenhang der anti-dsDNA-IgE-Antikörper als Risikofaktor für eine erhöhte Krankheitsaktivität wurde als unabhängig von der Konzentration der dsDNA-spezifischen IgG-Antikörper beschrieben. [84]

Die oben beschriebenen Erkenntnisse aus der Literatur bezüglich der Korrelation von Auto-Antikörpern mit klinischen Parametern spiegeln sich nur eingeschränkt in dieser Arbeit wider. Als mögliche Ursachen für diese Unterschiede zu diskutieren sind die Therapien, die die Patienten zum Zeitpunkt der Bestimmung der Antikörper erhalten haben. Die verschiedenen Immunsuppressiva könnten Effekte auf die Auto-Antikörper vom Typ IgE haben, in den meisten Studien fand keine Gruppierung nach medikamentösen Therapien statt. Des Weiteren ist die Anzahl der untersuchten Patienten als Faktor zu diskutieren, da sich diese bei den verschiedenen Studien teils erheblich unterschied, und dies die Aussagekraft ebenfalls beeinflussen kann.

4.3.3 Longitudinale Betrachtung der IgE-Auto-Antikörper im Bezug zu klinischen Aktivitätsparametern

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals bei einem Patientenkollektiv die Reaktivität der IgE-Autoantikörper über einen längeren Zeitraum betrachtet. Bei einigen ausgewählten Patienten (n= 11) konnten wir eine Analyse der Krankheitsaktivität/SLEDAI sowie der anti-dsDNA-Antikörper im längeren Krankheitsverlauf durchführen. Hierbei konnte bei einigen Patienten eine signifikante Korrelation der anti-dsDNA-IgE-Reaktivitäten mit dem SLEDAI-Score nachgewiesen werden. Für die Einteilung der Krankheitsaktivität wurde der SLEDAI mit einem in der Literatur [45, 84] bereits beschriebenen Einteilungssystem (SLEDAI: 0 = inaktiv, 1-3 = mild, ≥ 4 = aktiv) verwendet. Bei den untersuchten SLE-Patienten mit nachgewiesenen anti-SSA/-SSB- und -RNP-IgE-AK (n= 5) gelang überwiegend kein Nachweis von signifikanten Korrelationen mit dem SLEDAI-Score. Auch bei ausgewählten Patienten des PSS-Kollektivs (n= 4) konnten im Krankheitsverlauf keine signifikanten Korrelationen der autoreaktiven IgE-Antikörper (insb. anti-Sc170-IgE-AK) mit dem modified Rodnan Skin Score (mRSS) nachgewiesen werden.

Es wurden in der Literaturrecherche nur wenige Arbeiten gefunden, die Autoantikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Kollagenosen im längeren Krankheitsverlauf untersuchten. Die einzige longitudinale Betrachtung von IgE-Antikörpern beim SLE ist in einer Arbeit von Kingsmore et al. an 44 Patienten beschrieben. Diese untersuchten 1989 das Vorliegen von zirkulierenden Immunkomplexen mit verschiedenen Immunglobulin (Ig)-Klassen (IgG, IgM, IgA, IgE). Es konnte eine Korrelation erhöhter Immunkomplexe aller Ig-Klassen mit der Krankheitsaktivität nachgewiesen werden. Des Weiteren berichtete die Gruppe über die Längsschnittuntersuchung eines Patienten mit akutem zerebralen SLE, welcher erhöhte Immunkomplexe aller vier Immunglobulin-Klassen bei Manifestation aufwies, welche im Laufe der therapeutischen Behandlung sanken, analog der Normalisierung der Komplement-Werte [110].

Bezüglich der möglichen Einteilung der Krankheitsaktivität im Krankheitsverlauf sind in der Literatur folgende Modelle beschrieben. In einer Arbeit von Dema et al. an 196 SLE-Patienten wurde der Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und dem Vorhandensein von Auto-Antikörpern vom Typ IgE an einem Zeitpunkt untersucht. Hierfür wurde die Einteilung der Krankheitsaktivität folgendermaßen vorgenommen: SLEDAI 0 ist inaktiv, SLEDAI >0 und <4 für eine milde Erkrankung und SLEDAI ≥ 4

für eine aktive Erkrankung [45]. Auch Henault et al. führten ihre Analyse des Zusammenhangs von autoreaktiven Antikörpern vom Typ IgE mit der Krankheitsaktivität an 180 SLE-Patienten nur an einem Zeitpunkt durch. Hierfür verwendeten sie ebenfalls folgende Einteilung der Krankheitsaktivität: inaktiv (SLEDAI = 0), mild (SLEDAI >0 bis <4), aktiv (SLEDAI >=4) [84].

Bezüglich der Bedeutung der Autoantikörper vom Typ IgE für die Krankheitsaktivität im longitudinalen Verlauf bei den anderen Kollagenosen wie der limitiert kutanen systemischen Sklerodermie (Anti-Zentromer-Antikörper), dem Sjögren-Syndrom (Anti-SSA/Ro- und -SSB/La-Antikörper) sowie dem Sharp-Syndrom bzw. MCTD (Anti-RNP-Antikörper) waren in der Literatur keine Studien gefunden worden. Auch im Rahmen dieser Arbeit wurde dies, aufgrund der nur eingeschränkten Anwendbarkeit einer Beschreibung der Krankheitsaktivität anhand der vorhandenen Daten mittels eines jeweiligen Scores, nicht weiter untersucht.

4.3.4 Pathogene Bedeutung der IgE-(Auto-)Antikörper bei Kollagenosen (insb. SLE)

Allgemeines zu IgE-Antikörpern – Vorkommen und Funktionen

Die primäre physiologische Rolle, welche den IgE-Antikörpern zugeschrieben wird, ist die Bereitstellung eines Schutzes gegen parasitäre Infektionen [55] sowie gegen Umweltschadstoffe wie Toxine [188], außerdem wurde IgE als Hauptfaktor bei der Auslösung von Typ I Hypersensitivitäts-Reaktionen beschrieben [99]. Antikörper vom Typ IgE werden in zwei Formen produziert, zum einen durch Plasmazellen als monomeres sezerniertes IgE und zum anderen als Membran-gebundenes IgE exprimiert auf der Oberfläche von B-Zellen [207].

Menschen mit atopischer Veranlagung neigen zu erhöhten Gesamt-IgE-Spiegeln, dies konnte ebenfalls bei einigen Kohorten mit SLE-Patienten beobachtet werden [121]. Die Beziehung zwischen Atopie und SLE wurde mehrfach mit teilweise kontroversen Ergebnissen [12, 70, 149, 206] untersucht. Insgesamt scheinen SLE-Patienten erhöhte Gesamt-IgE-Spiegel aufzuweisen, aber es wurde keine Assoziation zwischen Atopie und SLE aufgezeigt [149]. Zur Bewertung der Rolle von IgE-Antikörpern ist es essentiell, dass sowohl die Ebene der polyklonalen Antikörper (Gesamt-IgE-Spiegel) als auch die Ebene der autoreaktiven Antikörper, welche die pathogene Funktion im Krankheitsverlauf darstellen, zu betrachten [121].

Autoreaktive IgE-Antikörper – Allgemeines / Kollagenosen

Autoreaktive Antikörper vom Typ IgE sowie diese Auto-Antikörper enthaltenden Immunkomplexe wurden bereits vor über vier Jahrzehnten von Miyawaki et al. im Serum von SLE-Patienten nachgewiesen [142]. Kurz nach dieser Entdeckung wurde für nachgewiesene IgE-Autoantikörper bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und aktivem SLE eine Rolle in der Autoimmunität postuliert [152]. Des Weiteren konnte aufgezeigt werden, dass positive ANA-IgE-Nachweise keine falsch-positiven Ergebnisse, verursacht durch erhöhte Gesamt-IgE-Level oder Kreuzaktivität mit anti-allergenen IgE-Antikörpern, sind [13]. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten eine positive Korrelation von Serum-IgE-Spiegeln und Krankheitsaktivität bei Patienten mit SLE verglichen zur Kontrollgruppe nachweisen, außerdem wurde ein Zusammenhang der erhöhten Gesamt-IgE-Spiegel mit der Schwere der Krankheitsmanifestationen beschrieben [12, 123, 131, 159]. Dabei konnten mehrere Studien aufdecken, dass Auto-Antikörper vom Typ IgE potenziell beteiligt bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen sein können [173]. Die in der Literatur beschriebenen bei den jeweiligen Kollagenosen vorkommenden Autoantikörper vom Typ IgE und ihre Spezifitäten sowie Häufigkeiten und weitere Charakteristika wurden bereits im Rahmen der vorangegangenen Kapitel (4.3.1 und 4.3.2) beschrieben.

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass IgE-Antikörper in der Pathophysiologie des SLE eine wichtige Rolle spielen. Es konnte in verschiedenen Maus-Modellen gezeigt werden, dass autoreaktives IgE Basophile aktiviert und eine Th2-Helferzellen gestützte Umgebung und nachfolgend die Produktion von Autoantikörpern durch Plasmazellen fördert. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass autoreaktive IgE-Antikörper eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung von humanen plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) aufweisen, was in Synergie zu IgG-Antikörpern zu einer Zunahme der Produktion von Interferon- α (IFN- α) führt. Im Gegenteil dazu, wurde ein protektiver Effekt des nicht-autoreaktiven Gesamt-IgE postuliert, durch die dadurch verminderte Fähigkeit von Fc ϵ RI-getriggerten plasmazytoiden dendritischen Zellen Interferon- α zu sezernieren. [14] Dieser geschilderte Komplex scheint als neue Achse der SLE-Pathophysiologie IgE-Antikörper, Basophile, plasmazytoide dendritische Zellen und Typ-I-Interferon-Signatur zu verbinden. Dabei sind autoreaktive IgE-Antikörper die Koordinatoren der Th2-Helferzellen-Achse, während nicht-autoreaktive IgE-Antikörper den gegenteiligen Effekt erzielen, was das Konzept eines IgE-Paradoxes unterstützt. [14]

Autoreaktive IgE-Antikörper – Basophile Granulozyten

Basophile Granulozyten wurden von Camussi et al. als erste Zellen im Blut von SLE-Patienten beschrieben, welche auf SLE-Autoantigene durch einen IgE-abhängigen Signalweg reagieren [31]. Diese Fähigkeit von autoreaktiven IgE-Antikörpern, die Aktivierung von Basophilen zu triggern, wurde bereits vor über 40 Jahren beschrieben [31, 51]. Genauer konnte für autoreaktive IgE-Antikörper mit Spezifitäten gegen dsDNA, ssDNA, nukleäre Ribonukleoproteine (nRNP) und Sm-Antigen in Ex-Vivo-Experimenten nachgewiesen werden, dass sie die Fähigkeit aufweisen, die Degranulation von Basophilen zu aktivieren [31, 51]. Es ist wichtig zu unterstreichen, dass Studien zu autoreaktiven IgE-Antikörpern basieren auf bekannten mit SLE in Zusammenhang stehenden autoreaktiven IgG-Spezifitäten und bisher in eher kleinen Patientenkohorten untersucht worden sind [[13, 31, 51, 142], zitiert aus [121]].

Nachgewiesene Korrelationen zwischen anti-dsDNA-IgE-Titern, Basophilenaktivierung, Basopenie und Krankheitsaktivität suggerieren stark das dieser Verstärkungsmechanismus zu der Entstehung von SLE-Schüben beiträgt. Zudem akkumulieren Basophile in den sekundären lymphatischen Organen von SLE-Patienten [36] und ebenfalls während der Entwicklung von Lupus-ähnlichen Erkrankungen in verschiedenen Mausmodellen, dort wurde außerdem eine vermehrte Autoantikörper-Produktion gezeigt [36, 148, 150]. Des Weiteren konnte im Lyn^{-/-} Mausmodell gezeigt werden, dass eine IgE-Defizienz die Akkumulation verhindert, was suggeriert, dass eine direkte Verbindung zwischen autoreaktivem IgE und der Aktivierung von Basophilen sowie der Akkumulation in Lymphknoten im Kontext des SLE besteht [36].

Andere Arbeiten konnten im Lupus-Maus-Model eine Beteiligung von autoreaktiven IgE-Antikörpern in der Pathogenese nachweisen durch Aktivierung von Basophilen, der Förderung einer Th2-Umgebung und der anschließenden Produktion von Auto-Antikörpern durch Plasmazellen [36, 46]. Es wurde postuliert, dass die Aktivierung der Basophilen und ihre Migration in lymphatische Organe die Differenzierung der B-Zellen und die Produktion von Autoantikörpern beim Lupus vermittelt [46]. In-vitro-Experimente deuten des Weiteren darauf hin, dass basophile Granulozyten zur Degranulation als Reaktion auf IgE-Antikörper gebunden an SLE-Autoantigene fähig sind [31, 82]. Die Arbeitsgruppe um Sanjuan et al. schloss aus weiteren Hinweisen in ihren Studien, dass basophile Granulozyten beim SLE beteiligt sind an dem Verlust der Selbsttoleranz, durch die Wanderung in die lymphatischen Organe und ihren Einfluss auf Plasmazellen führen sie zu einer Verstärkung der Autoantikörper-Produktion [173].

Autoreaktive IgE-Antikörper – plasmazytoide dendritische Zellen (pDCs) und Interferon-alpha-Signalweg

Auf die Beteiligung von plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) sowie Interferon- α bei der Pathogenese von Kollagenosen insbesondere SLE wird in der Literatur in verschiedenen Studien eingegangen.

Es gibt zunehmende Hinweise, die ihre Rolle als Hauptproduzenten des pathogenen Interferons bei Patienten mit Lupus hervorheben [168, 169]. Zunächst ist zu erwähnen, dass Interferone verschiedene Rollen im Immunsystem haben. Sie sind Hauptakteure der Autoimmunität, weil sie die Funktion der Monozyten und T-Zellen unterstützen sowie die Aktivierung und Proliferation der B-Zellen und die Differenzierung der Plasmazellen in Autoantikörper-produzierende Zellen fördern [42]. Plasmazytoide dendritische Zellen (pDCs) sind die Hauptproduzenten von Interferon- α , deren unverminderte Produktion beim SLE induziert und fortgesetzt wird durch Immunkomplexe zusammengesetzt aus körpereigener DNA/RNA und Autoantikörpern. [14] Die Immunkomplexe werden erfasst und aufgenommen von plasmazytoiden dendritischen Zellen in einem Fc γ R2A-Rezeptor-abhängigen Mechanismus. Die körpereigenen Nukleinsäuren werden in endosomale Kompartimente transportiert, aktivieren dort TLR7/9 und deren nachgeschaltete Signalwege, welche in der Aktivierung von NF- κ B und IRF7 sowie letztendlich in der Sekretion von Interferon- α und pro-inflammatorischer Zytokine mündet [164]. Deren Beteiligung an der Pathogenese des SLE wurde mittels zweier proof-of-concept Studien nachgewiesen, die einen klinischen Effekt der Anwendung von Sifalimumab (Anti-Interferon- α -mAb) [107] bzw. Anifrolumab (Anti-Typ-I-Interferon-Rezeptor-mAb) [59] beim SLE aufzeigen konnten.

Schließlich konnten die in den nachfolgend geschilderten Studien gewonnenen Erkenntnisse über die IgE-abhängige Aktivierung von pDCs und Sekretion von IFN- α als Reaktion auf von IgE-Auto-Antikörpern gebundene Nukleinsäuren neue Funktionen des IgE im Immunsystem nachweisen. Die Arbeitsgruppe um Henault et al. untersuchte die potenzielle Rolle der dsDNA-spezifischen IgE-Antikörper in der Pathogenese des SLE. Sie beschrieben 2016 in ihrer Studie, wie anti-dsDNA-IgE-AK die Interferon- α -Produktion durch plasmazytoide dendritische Zellen über einen TLR9-abhängigen Signalweg aktivieren können [84]. Zusätzlich zu einer Induzierung der IFN- α -Sekretion konnte in vitro für Immunkomplexe gebildet aus DNA plus anti-dsDNA-IgE-Antikörpern eine Triggerung der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen aus

pDCs nachgewiesen werden sowie die Reifung und Migration von pDCs mit Antigen-Präsentation gegenüber T-Zellen in ähnlicher Intensität wie bei dsDNA/IgG-Immunkomplexen [173].

Die Arbeitsgruppe von Sanjuan et al. konnte ebenso für die Autoantikörper vom Typ IgE zeigen, dass diese Nukleinsäuren zu den gleichen intrazellulären Kompartimenten transportieren können. Dies wird durch den hoch-affinen FcεRI-Rezeptor vermittelt, welcher auf plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) exprimiert wird. [173] Es konnte außerdem gezeigt werden, dass eine IgE-Blockade die Sekretion von IFN-α durch die mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMC) reduziert bei einer Inkubation dieser Zellen mit Serum von SLE-Patienten mit dsDNA-spezifischen IgE-Autoantikörpern. Dies lässt auf eine Beteiligung der pathogenen Autoantikörper vom Typ IgE bei den Interferon-Ausschüttungen schließen, welche dieser Krankheit zugrunde liegen. [84]

Weitere Hinweise auf die pathologische Rolle von IgE-Autoantikörpern bei Patienten mit SLE liefert der Nachweis von Ablagerungen von IgE-Antikörpern [193] und die Infiltration mit pDCs sowie die Expression des Interferon-regulierten Proteins MxA in den Nieren von Lupusnephritis-Patienten, was auf einen mechanistischen Zusammenhang zwischen autoreaktiven IgE-Antikörpern und lokalen Interferon-Antworten schließen lässt [84, 173]. Dies wird durch weitere Erkenntnisse unterstützt, die von Ablagerungen von IgE in Glomeruli und extraglomerulären Arealen sowie die unmittelbare Nähe von pDCs und B-Zellen in Nierenbiopsien von Lupus-Nephritis-Patienten berichten [19]. Die pathogenen Autoantigene, die bei SLE-Patienten nachgewiesen werden konnten, sind überwiegend assoziiert mit Nukleinsäuren, dies ist nicht der Fall für die meisten Allergene. IgE-Antikörper gegen Lupus-Autoantigene haben die Fähigkeit, Interferon-medierte Signalwege über TLR7 und TLR9 zu triggern, während IgE-Antikörpern gegen Allergene dieses Potenzial fehlt [173].

Nicht-autoreaktive IgE-Antikörper

Im Vergleich zu gesunden Probanden wurde in verschiedenen Studien bei SLE-Patienten von höheren Serum-Spiegeln an polyklonalem IgE berichtet [14]. Dies konnte ebenso in einer Arbeit von Khoryati/Augusto et al. beobachtet werden, welche höhere Gesamt-IgE-Spiegel bei Patienten mit inaktiver SLE-Erkrankung im Vergleich zu aktiver SLE-Erkrankung nachwies, diese waren jedoch deutlich niedriger im Vergleich zu denen von Allergie-Patienten [109].

In einer Studie von Khoryati et al. wurde ebenfalls der Effekt von nicht-autoreaktivem IgE im Kontext des SLE untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass diese IgE-Antikörper die Fähigkeit von pDCs von gesunden Probanden zur Produktion von IFN-alpha als Reaktion auf TLR7/TLR9-Stimuli reduzieren können [109]. Im SLE-Kontext könnten erhöhte autoreaktive IgE-Antikörper in zirkulierenden Immunkomplexen möglicherweise dieser inhibierenden Wirkung der höheren Gesamt-IgE-Spiegel entgegenwirken durch die Begünstigung des Transports von dsDNA zu dem phagosomalen Kompartiment der pDC, was zu einer Überstimulation der TLR9-induzierten IFN-alpha-Produktion führt [121].

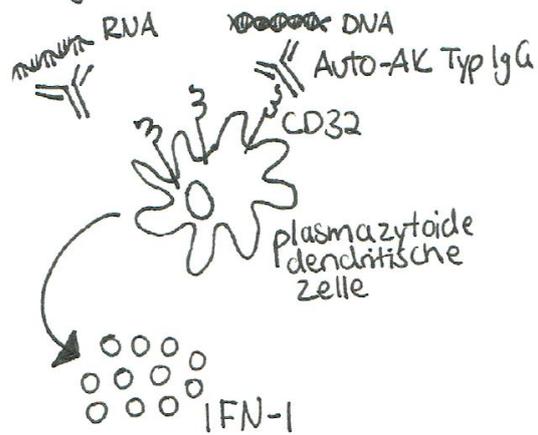
Aufgrund ihrer in den oben geschilderten Studien erhobenen Erkenntnisse schlossen Khoryati et al. auf eine protektive Rolle des Gesamt-IgE in der Lupus-Pathogenese, welche sie bedingt sahen durch die inhibierende Wirkung von IgE auf die entzündlichen Signale von plasmazytoide dendritischen Zellen in Form einer Verminderung der Interferon- α -Sekretion [109]. Ebenso postulierten Augusto et al. in ihrer Übersichtsarbeit, dass polyklonales IgE, im Gegensatz zu autoreaktivem IgE, als Immunmodulator von plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) und deren Interferon- α -Produktion beim SLE wirken könnte [14].

Modell IgE-Paradox

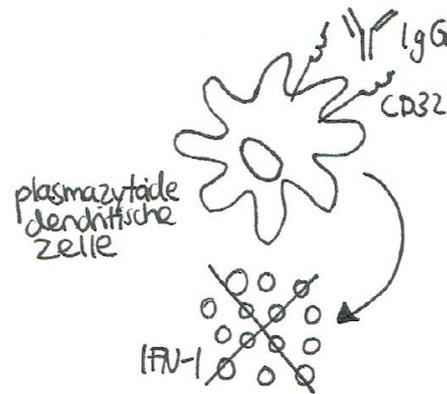
Letztendlich entsprechen die oben geschilderten Beobachtungen des Verhaltens der Gesamt-IgE-Spiegel zu autoreaktiven IgE-Antikörpern dem komplexen und noch nicht vollständig verstandenen IgG-Paradox beobachtet bei Autoimmunerkrankungen. In der Tat zeigen autoreaktive IgG-Antikörper eine pathogene Rolle überwiegend durch die Interaktion mit aktivierten Fc-Rezeptoren und dem Komplement, während polyreaktive IgG-Antikörper, welche Patienten mit solchen autoimmunen Erkrankungen verabreicht werden, immunmodulierende Eigenschaften aufweisen und therapeutisch genutzt werden [14, 179].

Aufgrund ihrer erhobenen Daten postulierten u.a. Khoryati et al. ein ebenfalls mögliches Vorliegen dieses für IgG beschriebenen Paradoxes für IgE-Antikörper [109], wie in Abb. 55 graphisch dargestellt.

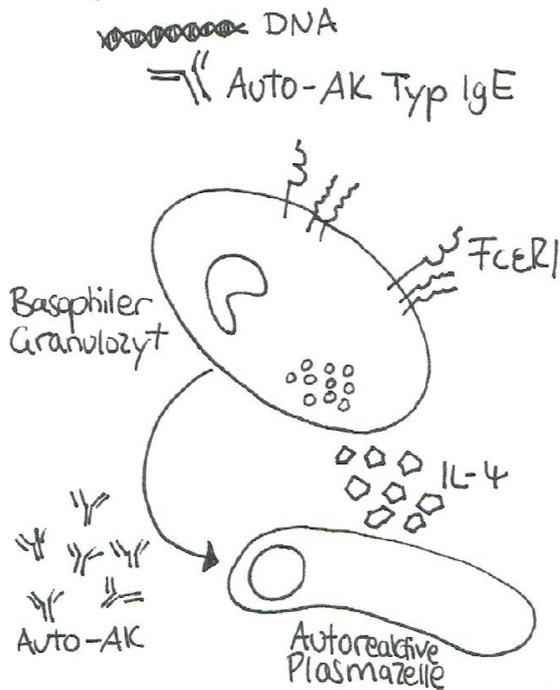
A: IgG-Paradox Teil 1



B: IgG-Paradox Teil 2



C: IgE-Paradox Teil 1



D: IgE-Paradox Teil 2

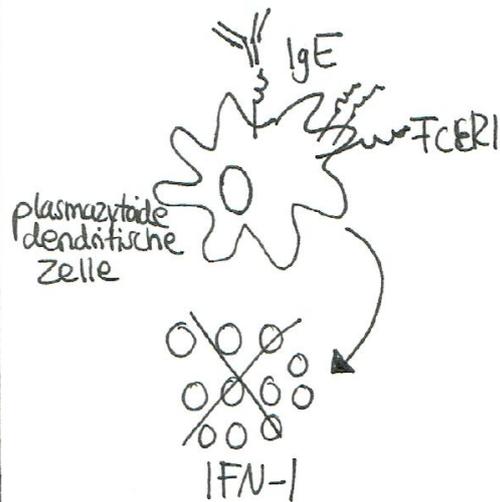


Abbildung 55: Vorgeschlagenes Modell des IgE-Paradox (in Anlehnung an [109]).

Links oben: IgG-Autoantikörper fördern die Immunaktivierung und Interferon- α -Sekretion durch plasmazytoide dendritische Zellen (pDCs) über Fc-Rezeptor-medierte Endozytose von Nukleosomen

Rechts oben: Intravenöse Immunglobuline hemmen die Typ I-Interferon-medierte Differenzierung von dendritischen Zellen (DCs) und wurden als geeignet beschrieben, die IFN α -Produktion durch plasmazytoide dendritische Zellen zu blockieren.

Links unten: Autoreaktive IgE-Antikörper sind dazu fähig Basophile zu aktivieren, dadurch unterstützen sie eine Th2-gestützte Umgebung und nachfolgend die Produktion von Autoantikörpern durch Plasmazellen.

Rechts unten: Hypothese der protektiven nichtreaktiven IgE-Antikörper und deren Hemmung der IFN α -Sekretion durch plasmazytoide dendritische Zellen getriggert durch den hoch-affinen Fc-Rezeptor für IgE (FcεRI)

Bedeutung für therapeutische Möglichkeiten

Die im Verlauf dieses Kapitels diskutierten Studien und Daten zeigen deutlich das Potenzial von autoreaktivem IgE und FcεRI-tragenden Zellen als mögliche vielversprechende therapeutische Zielansätze bei Kollagenosen insbesondere bei SLE.

Das Verhindern der Bindung von IgE an FcεRI-Rezeptoren könnte die anti-dsDNA-IgE-medierte Aktivierung von Basophilen und pDCs, wie in diesem Kapitel beschrieben, blockieren. Omalizumab ist ein humanisierter anti-Human-IgE monoklonaler Antikörper der diese Fähigkeit innehatte [121]. Omalizumab, der unter anderem für die Behandlung des allergischen Asthmas zugelassen ist, bindet an freies, sezerniertes IgE und membran-gebundenes IgE auf B-Zellen und vermindert somit effizient die zirkulierenden IgE-Antikörper einschließlich der Autoreaktiven, um deren Bindung an FcεRI-Rezeptoren vorzubeugen und somit die IgE-Produktion zu reduzieren [35]. Entscheidend hierbei ist, dass Omalizumab nicht dazu fähig ist, an die IgE-gebundenen FcεRI-Rezeptoren zu binden, was eine Rezeptor-Querverbindung an Basophilen oder plasmazytoiden dendritischen Zellen verhindert [14]. Dies lässt darauf schließen, dass das Vorliegen dieser Antikörper zur autoimmunen Pathogenese, assoziiert mit dem SLE, beiträgt. Dies war die Prämisse für eine Studie von Hasni et al., welche die Behandlung von SLE-Patienten mit dem anti-IgE-Antikörper Omalizumab untersucht hat und eine Verbesserung der Krankheitsaktivität (u.a. Reduktion des Krankheitsaktivitäts-Scores SLEDAI-2K) bei Omalizumab im Vergleich zur Placebo-Gruppe nachweisen konnte [80].

Ein anderer neuerer anti-IgE humanisierter IgG1 monoklonaler Antikörper ist Ligelizumab. Dieser bindet wie Omalizumab an freies IgE, aber mit einer höheren Affinität im Vergleich zu Omalizumab (88fach stärkere Affinität) und verringert die IgE-Spiegel effizienter als Omalizumab [10, 61]. Somit wären Studien zur Untersuchung von Ligelizumab bei SLE-Patienten ein weiterer interessanter Ansatz bei der Erforschung der IgE-getriggerten Signalwege bei Kollagenosen. Ein anderer Ansatz um den IgE-medierte Verstärkungskreislauf bei der Pathogenese von Kollagenosen zu unterbrechen wäre direkt die Effektorzellen, deren Aktivierung von IgE abhängig ist, zu treffen, insbesondere die Basophilen und die plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) [36, 121, 150]. Diese anti-CD123-Ziel-Zellen wurden insbesondere beim SLE sowie bei der MCTD als diejenigen beschrieben, die durch autoreaktive IgE-Antikörper aktiviert werden [36, 84, 148]. Hierfür käme der humanisierte anti-CD123 (IL-3 Rezeptor α-Kette) monoklonale Antikörper CSL362 in Frage, welcher die Bindung von

IL-3 auf den entsprechenden Rezeptor verhindert und somit den IL-3-abhängigen Signalweg hemmt und dadurch eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) von CD123^{hi}-Zellen induziert [121, 147]. Für CSL362, einen ursprünglich für die akut myeloische Leukämie entwickelten Antikörper, konnte in einer Arbeit von Oon et al. von 2016 gezeigt werden, dass er die pDCs und Basophile ex vivo depletieren kann und dadurch die TLR9-induzierte Interferon- α -Produktion in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) bei einer Kohorte von 34 SLE-Patienten hemmt [147]. Andere Antikörper oder Ansätze mit plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDCs) und Basophilen oder deren freigesetzte Faktoren als Zielstrukturen sind Gegenstand der Forschung und in der Entwicklung und könnten signifikanten Nutzen für SLE-Patienten erbringen [60, 111, 121]. In ihrer Übersichtsarbeit schlugen Augusto et al. eine zusätzliche therapeutische Perspektive in Form von polyklonalem intravenösem IgE vor. Dieses könnte die alleinige Aktivierung des ITAM-Signalweges in pDCs bei Lupus-Patienten induzieren und somit die IFN- α -bedingt hochregulierte Genexpression vermindern [14].

Es konnte neben dem SLE auch für das Sharp-Syndrom gezeigt werden, dass Basophile und IgE als relevante therapeutische Zielpunkte fungieren können. Zum einen zeigte eine Depletion der Basophilen eine Dämpfung der zellulären Lungeninfiltrate, reduzierte die pro-TH2- und proinflammatorische Umgebung und verhinderte eine Lungenfibrosierung in MCTD-ähnlichen Mausmodellen. Zum anderen zeigte ein IgE-Mangel eine komplette Vorbeugung der Krankheitsentwicklung insbesondere der Lungenpathologie. [122]

Schlussfolgerung

Die Forschung konnte weitere wichtige Mechanismen in der IgE-vermittelten Autoimmunität, neben der für Allergien typischen Aktivierung von Immunzellen wie Mastzellen, Basophilen und Eosinophilen, nachweisen. Dazu zählen nach einer Übersichtsarbeit von Sanjuan et al. die direkte Interaktion mit zellulären und extrazellulären Autoantigenen in Geweben, Aufnahme von Autoantigenen durch Antigen-präsentierende Zellen über Fc ϵ -Rezeptoren und die IgE-Autoantikörpermedierte Aktivierung von Rezeptoren und nachfolgenden molekularen Signalwegen (u.a. TLR7, TLR9) [173]. Daraus lässt sich für die Zukunft schließen, dass die weitere Untersuchung der Spezifitäten der IgE-Autoantikörper sowie der Autoantigene an die sie binden essentiell ist, um das Potential der IgE-abhängigen pathophysiologischen Mechanismen in der Autoimmunität zu verstehen [173].

Die in diesem Kapitel beschriebenen Erkenntnisse bezüglich des pathogenen Einflusses von Autoantikörpern vom Typ IgE stammen von Studien mit überwiegend SLE-Kollektiven. Bezüglich der anderen Kollagenosen (systemische Sklerose, Sjögren-Syndrom, MCTD/Sharp-Syndrom) gibt es bisher in der Literatur kaum Studien. Zu diesen zählt eine Arbeit von Lamri et al. von 2021, die die Rolle der Basophilen und des IgE in der Pathophysiologie der MCTD untersuchten. Sie konnten neben dem Nachweis von Autoantikörpern vom Typ IgE der Spezifität anti-U1 snRNP (70k) eine Aktivierung der Basophilen nachweisen, sowohl im Patientenkollektiv als auch im MCTD-ähnlichen Mausmodell. [122]

4.4 Bedeutung der Ergebnisse und Ausblick/Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich aus den in dieser Arbeit erhobenen Ergebnissen in Zusammenhang mit den aus der Literatur geschilderten Studien schlussfolgern, dass autoreaktive Antikörper vom Typ IgE insbesondere beim SLE aber auch bei anderen Kollagenosen wie der systemischen Sklerose, dem Sjögren-Syndrom und der MCTD vorhanden sind. Die Literatur lieferte außerdem Hinweise, dass diese eine potenzielle Beteiligung an pathophysiologischen Prozessen bei den Kollagenosen insbesondere dem SLE aufweisen könnten. Ein Zusammenhang dieser autoreaktiven Antikörper mit klinischen Parametern wird in einigen Studien insbesondere für den SLE und die Lupusnephritis beschrieben, in dieser Arbeit war eine eindeutige Korrelation der untersuchten IgE-Autoantikörper mit ausgewählten Organmanifestationen überwiegend nicht nachweisbar. Dies könnte durch die in dieser Arbeit durchgeführte retrospektive Analyse der Organmanifestationen begründet sein, gegebenenfalls wäre eine Bestimmung der IgE-Antikörper bei akuter Manifestation der jeweiligen Organbeteiligung sinnvoll. Dies wäre insbesondere von Interesse bezüglich möglicher prognostischer und therapeutischer Optionen in Bezug auf die klinischen Manifestationen bei Nachweis bestimmter autoreaktiver Antikörper. Weitere mögliche Ziele nachfolgender Arbeiten wäre die Durchführung der oben genannten Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv, um eine höhere Aussagekraft der statistischen Analysen zu generieren. Dies wäre insbesondere von Bedeutung bezüglich des für die Klinik relevantesten Ziels zukünftiger Arbeiten, nämlich die weitere Untersuchung der autoreaktiven IgE-Antikörper und deren pathophysiologische Prozesse bei Kollagenosen mit dem Ziel der Etablierung möglicher Therapieansätze und der Erprobung entsprechender Medikamente. Für den SLE sind diesbezüglich schon einige Studien in der Literatur beschrieben, weitere Studien mit der Berücksichtigung weiterer Kollagenosen wären für zukünftige Arbeiten von Interesse.

5. Zusammenfassung

Dies ist die erste Arbeit, die die Häufigkeit und Reaktivität von autoreaktiven Antikörpern vom Typ IgE bei größeren Kollektiven mit den häufigsten Kollagenosen, insbesondere der systemischen Sklerose, dem Sjögren-Syndrom, der MCTD und dem systemischen Lupus erythematoses untersucht. Weitere Schwerpunkte dieser Arbeit waren die Analyse der autoreaktiven Antikörper in Bezug auf klinische Parameter sowie die longitudinale Betrachtung der autoreaktiven IgE-Antikörper bei ausgewählten Patienten in Bezug auf klinische Aktivitätsparameter. Es wurde in einem ersten Schritt ein ELISA-Verfahren etabliert für die Bestimmung der autoreaktiven IgE-Antikörper gegen die bei den Kollagenosen relevantesten Antigene (dsDNA, SSA/Ro52, SSA/Ro60, SSB/La, U1C-RNP, RNP68, RNPA, RNPB(Sm), Scl70, CENP-A, CENP-B). Seren der Patientenkollektive (132 Patienten mit SLE, 151 Patienten mit PSS, 88 Patienten mit CREST-Syndrom, 118 Patienten mit Sjögren-Syndrom, 41 Patienten mit Sharp-Syndrom/MCTD sowie 23 Patienten eines FMS-Kontrollkollektiv) wurden untersucht.

Die anti-SSA/Ro52-, anti-SSA/Ro60-, anti-SSB/La-IgE-AK zeigten bezogen auf die Reaktivität signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE im Vergleich zu Sharp-Syndrom, PSS, CREST-Syndrom und FMS. Anti-SSA/Ro52-IgE-AK konnten in 30%, anti-SSA/Ro60-IgE-AK in 20%, anti-SSB/La-IgE-AK in 29% der Patienten mit Sjögren-Syndrom nachgewiesen werden. Bezüglich der RNP-Antikörper vom Typ IgE (Anti-U1C-RNP-, Anti-RNP68-, Anti-RNP-A-, Anti-RNP-B(Sm)-IgE) konnten signifikant höhere Reaktivitätswerte für die Patienten mit Sharp-Syndrom (und teilweise SLE) im Vergleich zu Patienten mit PSS, CREST-Syndrom, Sjögren-Syndrom und SLE nachgewiesen werden. Anti-U1C-RNP-IgE-Antikörper waren in 37%, anti-RNP68-IgE-AK in 32%, anti-RNPA-IgE-AK in 46%, anti-RNPB(Sm)-IgE-AK in 12% der Patienten mit Sharp-Syndrom nachweisbar. Die anti-Scl70-IgE-AK wiesen signifikant höhere Reaktivitäten bei Patienten mit PSS im Vergleich zu Patienten mit CREST-Syndrom, Sharp-Syndrom, Sjögren-Syndrom, SLE und FMS auf. Es konnten bei 43% der PSS-Patienten anti-Scl70-IgE-Antikörper nachgewiesen werden. Anti-CENP-A/-CENP-B-IgE-AK wiesen signifikant höhere Reaktivitäten bei Patienten mit CREST-Syndrom im Vergleich zu Patienten mit PSS, Sharp-Syndrom, Sjögren-Syndrom, SLE und FMS auf. Ein positiver Antikörpernachweis konnte für anti-CENP-A-IgE-AK in 56%, für anti-CENP-B-IgE-AK in 65% der Patienten mit CREST-Syndrom erfolgen. Die anti-dsDNA-IgE-AK zeigten bei Patienten mit SLE eine signifikant höhere Reaktivität im Vergleich zu Patienten des FMS-Kontrollkollektivs. Es

konnte bei 66% der Patienten mit SLE ein positiver Nachweis von anti-dsDNA-IgE-AK erfolgen. Alle oben genannten Spezifitäten zeigten signifikante Korrelationen zwischen den Antikörpern vom Typ IgG und IgE.

Die Untersuchung auf einen möglichen Zusammenhang von Auto-Antikörpern vom Typ IgG und IgE mit dem Auftreten klinischen Parametern erfolgte an ausgewählten Patientenkollektiven der folgenden fünf Krankheitsgruppen (SLE n=90, PSS n=63, CREST-Syndrom n=50, SS n=55, MCTD n=38). Für das SLE-Kollektiv konnten signifikante Unterschiede der Häufigkeiten der IgE-Antikörper zwischen unterschiedlichen Ausprägungen der folgenden Merkmale nachgewiesen werden: SLEDAI, Serositis, Hämatologische Manifestation sowie C3- und C4-Komplement. Bezüglich der Reaktivitäten konnte für die anti-SSA/Ro52-IgE-AK ein signifikanter Unterschied bei verschiedenen Ausprägungen des SLEDAI sowie des C3-Komplements nachgewiesen werden, außerdem war ein signifikanter Unterschied der Reaktivitäten bei den anti-dsDNA-IgE-AK beim C4-Komplement auffällig. Beim PSS-Kollektiv konnten keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeiten der IgE-Auto-Antikörper bei den verschiedenen klinischen Parametern nachgewiesen werden. Es zeigten sich trotz bestehender Tendenzen einer Zunahme der Reaktivität mit höherer Anzahl an Organmanifestationen bzw. höherem mRSS keine statistisch signifikanten Unterschiede, ebenso konnten bei den untersuchten Organmanifestationen (Pulmonal, Gastrointestinal und Kardial) keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Für das Kollektiv an CREST-Patienten konnten signifikante Unterschiede der Häufigkeiten der Antikörper vom Typ IgE für die Parameter Kutane Hautulzera für die anti-CENP-A-IgE-AK sowie beim Sicca-Syndrom für anti-CENP-B-IgE-AK nachgewiesen werden. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede bei den verschiedenen Ausprägungen der Anzahl der Organmanifestationen für die anti-CENP-A-IgE-AK sowie ebenfalls für diese Antikörper beim mRSS. Außerdem konnte beim Parameter Kutane Hautulzera ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den anti-CENP-A-IgE-AK nachgewiesen werden. Beim Sjögren-Syndrom-Kollektiv konnten signifikante Unterschiede der Häufigkeiten der IgE-Auto-Antikörper lediglich bei Kutane Hautulzera für die anti-CENPA-IgE-AK sowie bei Sicca-Syndrom für die anti-CENPB-IgE-AK nachgewiesen werden. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Antikörper-Reaktivitäten bei den weiteren untersuchten klinischen Parametern. Trotz bestehender Tendenzen einer Zunahme der Reaktivität der IgE-Auto-Antikörper bei vorliegender muskuloskelettaler Manifestation bzw. Sicca-Syndrom konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Für das

MCTD-Kollektiv konnte ein signifikanter Unterschied der Häufigkeiten und der Reaktivität der Auto-Antikörper vom Typ IgE lediglich bei einer pulmonalen Manifestation für die anti-RNPB(Sm)-IgE-AK nachgewiesen werden. Bezüglich der weiteren untersuchten Organmanifestationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der getesteten IgE-Auto-Antikörper nachgewiesen werden. Zusammenfassend lässt sich somit bei allen fünf Krankheitsgruppen nur bei wenigen der untersuchten Parameter (Organmanifestationen, Aktivitätsmarker) sowie dort nur bei einzelnen IgE-Auto-Antikörpern ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer pathologischen Manifestation und dem Normalbefund im Rahmen dieser Arbeit nachweisen. Es konnte beim SLE-Kollektiv bei einigen Patienten für die anti-dsDNA-IgE-AK bei Untersuchung der zeitlichen Verläufe eine positive Korrelation zu den SLEDAI-Punktwerten nachgewiesen werden. Auch bei der Untersuchung der anti-SSA, anti-SSB- und anti-RNP-IgE-AK konnte lediglich für einen SLE-Patienten eine signifikante Korrelation der anti-SSB/La-IgE-AK zu den SLEDAI-Punktwerten im longitudinalen Verlauf nachgewiesen werden. Bei den anti-Sc170-, anti-CENP-A-, anti-CENP-B-IgE-Antikörpern konnte bei ausgewählten PSS-Patienten ebenso keine statistisch signifikante Korrelation zu den mRSS-Punktwerten im zeitlichen Verlauf nachgewiesen werden.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass autoreaktive Antikörper vom Typ IgE insbesondere beim SLE aber auch bei weiteren Kollagenosen vorhanden sind. Ein Zusammenhang dieser autoreaktiven Antikörper mit klinischen Parametern wird in einigen Studien insbesondere für den SLE und die Lupusnephritis beschrieben, in dieser Arbeit war dies nicht eindeutig nachweisbar. Dies könnte durch die retrospektive Analyse der Organmanifestationen begründet sein, gegebenenfalls wäre eine Bestimmung der IgE-Antikörper bei akuter Manifestation der jeweiligen Organbeteiligung von Interesse und in weiteren Arbeiten zu ergänzen. Weitere mögliche Ziele nachfolgender Arbeiten wäre die Betrachtung eines größeren Patientenkollektives, um eine höhere Aussagekraft der statistischen Analysen zu generieren. Dies wäre insbesondere von Bedeutung bezüglich des relevantesten Ziels zukünftiger Arbeiten, nämlich die Etablierung möglicher Therapieansätze und die Erprobung entsprechender Medikamente. Für den SLE sind diesbezüglich schon einige Studien in der Literatur beschrieben, weitere Studien mit der Berücksichtigung weiterer Kollagenosen wären für zukünftige Arbeiten von Interesse.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der Autoantigene der bei den verschiedenen Kollagenosen nachgewiesenen Auto-Antikörper, Abbildung in Anlehnung an [48]. Abkürzungen: C1q = Komplementfragment C1q-AK; CN1a = zytosolisches 5'-Nucleotidase 1A-AK; dsDNA = doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure-AK; EJ = Anti-Glycyl-tRNA-Synthetase-AK; HA = Hämagglutinin-AK; HMGCR = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzym A Reduktase-AK; Jo1 = Histidyl-t-RNA-Synthetase-AK; KS = Asparaginyln-tRNA-Synthetase-AK; MDA5 = Melanom-Differenzierungsantigen 5-AK; Mi2 = Mi-2-AK; NXP2 = Nuclear Matrix Protein-2-AK; OJ = Isoleucyl-tRNA-Synthetase-AK; Pm/Scl = Polymyositis/Sklerodermie-AK; PL7/PL12 = Threonyl-tRNA-Synthetase-AK; RNP = Ribonukleoprotein-AK; SAE = SUMO-Aktivierungsenzym-AK; Sm = Smith-AK; SRP = Signal Recognition Particle-AK; SSA = Sjögren-Syndrom Antigen A = Ro-AK; SSB = Sjögren Syndrom Antigen B = La-AK; TIF1- γ = Transcription Intermediary Factor 1 γ -AK; ZO = Zona occludens-AK. 11

Abbildung 2: Klassifikations-Baum der Subgruppen der idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM), in Anlehnung an [134]; Abkürzungen: EULAR/ACR = European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology; IIM = idiopathische inflammatorische Myopathie; PM = Polymyositis; IMNM = immun-medierte nekrotisierende Myopathie; IBM = Einschlusskörperchenmyositis; ADM = amyopathische Dermatomyositis; DM = Dermatomyositis; JDM = juvenile Dermatomyositis..... 30

Abbildung 3 (a/b): Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen..... 64

Abbildung 4: Korrelation der Reaktivität von anti-SSA/Ro52- Antikörper vom IgG- und IgE-AK bei 248 Patienten mit verschiedenen Kollagenerkrankungen..... 66

Abbildung 5 (a/b): Reaktivität der anti-SSA/Ro60-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen..... 67

Abbildung 6: Korrelation der Reaktivität von anti-SSA/Ro60-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 259 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen 69

Abbildung 7 (a/b): Reaktivität der anti-SSB/La-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen..... 70

Abbildung 8: Korrelation der Reaktivität von anti-SSB/La-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 176 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen 72

Abbildung 9 (a/b): Reaktivität der anti-U1C-RNP-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen..... 73

Abbildung 10: Korrelation der Reaktivität von anti-U1C-RNP-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 138 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen 75

Abbildung 11 (a/b): Reaktivität der anti-RNP68-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen..... 76

Abbildung 12: Korrelation der Reaktivität von anti-RNP68-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 150 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen 78

Abbildung 13 (a/b): Reaktivität der anti-RNPA-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen..... 79

Abbildung 14: Korrelation der Reaktivität von anti-RNPA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 138 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen 81

Abbildung 15 (a/b): Reaktivität der anti-RNPB(Sm)-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen.....	82
Abbildung 16: Korrelation der Reaktivität von anti-RNPB(Sm)-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 125 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen	84
Abbildung 17 (a/b): Reaktivität der anti-ScI70-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen.....	85
Abbildung 18: Korrelation der Reaktivität von Anti-ScI70-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 229 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen.....	87
Abbildung 19 (a/b): Reaktivität der anti-CENP-A-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen.....	88
Abbildung 20: Korrelation der Reaktivität von Anti-CENP-A-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 189 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen	90
Abbildung 21 (a/b): Reaktivität der anti-CENP-B-IgG/-IgE-AK bei verschiedenen Kollagenosen.....	91
Abbildung 22: Korrelation der Reaktivität von Anti-CENP-B-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 189 Patienten mit unterschiedlichen Kollagenerkrankungen	93
Abbildung 23: Reaktivität der anti-dsDNA-IgE beim SLE und FMS-Kontrollkollektiv ...	94
Abbildung 24: Korrelation der Reaktivität von Anti-dsDNA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei 44 Patienten mit SLE	95
Abbildung 25: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test) ...	100
Abbildung 26: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit unterschiedlichem SLEDAI. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgE-AK bei Patienten mit unterschiedlichem SLEDAI (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001).....	100
Abbildung 27: Korrelation der Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit unterschiedlichem SLEDAI. (schwarze Linie = lineare Regressionskurve)	101
Abbildung 28: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit bzw. ohne kutane Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test).....	102
Abbildung 29: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit bzw. ohne renale Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test).....	102
Abbildung 30: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit erniedrigtem bzw. normwertigem C3-Komplement. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-SSA/Ro52- und anti-SSA/Ro60-IgE-AK bei Patienten mit erniedrigtem bzw. normwertigem C4-Komplement (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001)	103
Abbildung 31: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes mit erniedrigtem bzw. normwertigem C4-Komplement. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgE- und anti-dsDNA-IgE-AK bei Patienten mit erniedrigtem bzw. normwertigem C4-	

Komplement (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns= $p>0,05$; $*=p<0,05$; $**=p<0,01$; $***=p<0,001$; $****=p<0,0001$)	103
Abbildung 32: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie mit limitiert kutaner bzw. diffus kutaner Unterform. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test) ...	106
Abbildung 33: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test) ...	106
Abbildung 34: Reaktivität (A) und Korrelation der Reaktivität (B) der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie mit unterschiedlichem mRSS. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test); mRSS vs. anti-ScI70-IgE: Spearman-Korrelationskoeffizient; $r=0,1239$ [KI $-0,149 - 0,379$], $p=0,359$ (ns) → keine signifikante Korrelation; schwarze Linie = lineare Regressionskurve	107
Abbildung 35: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie mit bzw. ohne pulmonale / gastrointestinale / kardiale Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test).....	107
Abbildung 36: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-CENP-A-IgE-AK bei Patienten mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns= $p>0,05$; $*=p<0,05$; $**=p<0,01$; $***=p<0,001$; $****=p<0,0001$).....	110
Abbildung 37: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit unterschiedlichem mRSS. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-CENP-A-IgE-AK bei Patienten mit unterschiedlichem mRSS (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns= $p>0,05$; $*=p<0,05$; $**=p<0,01$; $***=p<0,001$; $****=p<0,0001$).....	110
Abbildung 38: Korrelation der Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit unterschiedlichem mRSS. (schwarze Linie = lineare Regressionskurve).....	111
Abbildung 39: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit bzw. ohne kutane Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test)	111
Abbildung 40: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit bzw. ohne kutane Beteiligung (Ulzera). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-CENP-A-IgE-AK bei Patienten mit bzw. ohne kutane Beteiligung im Sinne von Ulzera (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns= $p>0,05$; $*=p<0,05$; $**=p<0,01$; $***=p<0,001$; $****=p<0,0001$) .	112
Abbildung 41: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit bzw. ohne pulmonale Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test)	112
Abbildung 42: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit CREST-Syndrom mit bzw. ohne gastrointestinale Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test)	113

Abbildung 43: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sjögren-Syndrom mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test)	116
Abbildung 44: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sjögren-Syndrom mit bzw. ohne kutane Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test)	116
Abbildung 45: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sjögren-Syndrom mit bzw. ohne muskuloskelettaler Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test).....	117
Abbildung 46: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sjögren-Syndrom mit bzw. ohne Sicca-Syndrom. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test).....	117
Abbildung 47: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sharp-Syndrom mit unterschiedlicher Anzahl an Organmanifestationen. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test).....	120
Abbildung 48: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sharp-Syndrom mit bzw. ohne kutane Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test).....	120
Abbildung 49: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sharp-Syndrom mit bzw. ohne muskuloskelettaler Beteiligung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test)	121
Abbildung 50: Reaktivität der Antikörper vom Typ IgE bei Patienten mit Sharp-Syndrom mit bzw. ohne pulmonale Beteiligung. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Reaktivität der anti-RNP68-IgE- und anti-RNPB(Sm)-IgE-AK bei Patienten mit bzw. ohne pulmonale Beteiligung (Mann-Whitney-U-Test; Signifikanzniveaus: ns=p>0,05; *=p<0,05; **=p<0,01; ***=p<0,001; ****=p<0,0001) .	121
Abbildung 51: Darstellung der anti-dsDNA-IgE-AK sowie der SLEDAI-Punktwerte im zeitlichen Verlauf bei ausgewählten Patienten (A-F) mit SLE – Patienten zeigen Abnahme-Tendenz der anti-dsDNA-IgE-AK und SLEDAI-Punktwerte im zeitlichen Verlauf	123
Abbildung 52: Darstellung der anti-dsDNA-IgE-AK sowie der SLEDAI-Punktwerte im zeitlichen Verlauf bei ausgewählten Patienten (G-K) mit SLE – Patienten zeigen einen zeitlichen Verlauf mit absinkenden sowie ansteigenden anti-dsDNA-IgE-AK und SLEDAI-Punktwerten	124
Abbildung 53: Darstellung der anti-SSA/Ro52-, anti-SSA/Ro60-, anti-SSB/La-, anti-U1C-RNP-, anti-RNP68-, anti-RNPA-, anti-RNPB(Sm)-IgE-AK sowie der SLEDAI-Punktwerte im zeitlichen Verlauf bei ausgewählten Patienten (L-P) mit SLE); n.b. = nicht bekannt	126
Abbildung 54: Darstellung der anti-Scl70-, anti-CENP-A-, anti-CENP-B-, anti-SSA-, anti-SSB- und anti-PmScl-IgE-AK sowie der mRSS-Punktwerte im zeitlichen Verlauf bei ausgewählten Patienten (Q-T) mit PSS); n.b. = nicht bekannt.....	128
Abbildung 55: Vorgeschlagenes Modell des IgE-Paradox (in Anlehnung an [109]) ..	147

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikations-Kriterien (2019) des SLE [9]	12
Tabelle 2: SLE Disease activity index nach Bombardier et al. [27]	14
Tabelle 3: SLICC/ACR Damage Index [69]	15
Tabelle 4: Übersicht der mit SLE assoziierten Auto-Antikörper, in Anlehnung an [48].	17
Tabelle 5: Einteilung der systemischen Sklerose [47]	19
Tabelle 6: ACR/EULAR Klassifikations-Kriterien (2013) der systemischen Sklerose [195]	20
Tabelle 7: Übersicht der mit systemischer Sklerodermie (SSc) assoziierten Auto-Antikörper, in Anlehnung an [48]	22
Tabelle 8: ACR/EULAR Klassifikations-Kriterien für primäres Sjögren-Syndrom [185]	25
Tabelle 9: Übersicht der mit dem Sjögren-Syndrom assoziierten Auto-Antikörper, in Anlehnung an [48]	26
Tabelle 10: EULAR/ACR-Klassifikationskriterien für adulte und juvenile idiopathische inflammatorische Myopathien [134]	28
Tabelle 11: Diagnostische Kriterien für MCTD nach Kasukawa et al. [104]	33
Tabelle 12: Einteilung der Overlap-Syndrome, in Anlehnung an [97]	36
Tabelle 13: Überarbeitung von 2016 der diagnostischen Kriterien des Fibromyalgie-Syndroms [203]	37
Tabelle 14: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientengruppen	39
Tabelle 15: Klinische Parameter bei 90 Patienten mit SLE	40
Tabelle 16: Organbeteiligungen und ihre Symptome bei Patienten mit SLE	40
Tabelle 17: Klinische Parameter bei 63 Patienten mit PSS	42
Tabelle 18: Organbeteiligungen und ihre Symptome bei Patienten mit PSS	43
Tabelle 19: Klinische Parameter bei 50 Patienten mit CREST-Syndrom	44
Tabelle 20: Organbeteiligungen und ihre Symptome bei Patienten mit CREST-Syndrom	45
Tabelle 21: Klinische Parameter bei 55 Patienten mit Sjögren-Syndrom	47
Tabelle 22: Organbeteiligungen und ihre Symptome bei Patienten mit Sjögren-Syndrom	47
Tabelle 23: Klinische Parameter bei 38 Patienten mit MCTD	49
Tabelle 24: Organmanifestationen und ihre Symptome bei Patienten mit MCTD	49
Tabelle 25: Rekombinante nukleäre Antigene, die im ELISA zum Nachweis antinukleärer Antikörper verwendet wurden	54
Tabelle 26: Scatterboard Antigen-Verdünnungsreihe	56
Tabelle 27: Durchführung Antigen-Verdünnungsreihe	56
Tabelle 28: SSA/Ro52-Scatterboard Ergebnisse mit 3 verschiedenen Seren (Einheit O.D. x 1.000)	56
Tabelle 29: Scl70-Scatterboard Ergebnisse mit 3 verschiedenen Seren (Einheit O.D. x 1.000)	57
Tabelle 30: Übersicht über die Verdünnung der Antigene zum Beschichten der ELISA-Platten entsprechend des Proteingehaltes der Ausgangslösung	57
Tabelle 31: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sjögren-Syndrom vs.)	65
Tabelle 32: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSA/Ro52-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)	65

Tabelle 33: Assoziation von Anti-SSA/Ro52- Antikörper vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE.....	65
Tabelle 34: Häufigkeit von Anti-SSA/Ro52-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen.....	66
Tabelle 35: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSA/Ro60-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sjögren-Syndrom vs.).....	68
Tabelle 36: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSA/Ro60-IgG/IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)	68
Tabelle 37: Assoziation von Anti-SSA/Ro60-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE.....	68
Tabelle 38: Häufigkeit von Anti-SSA/Ro60-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen.....	69
Tabelle 39: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSB/La-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sjögren-Syndrom vs.).....	71
Tabelle 40: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-SSB/La-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)	71
Tabelle 41: Assoziation von Anti-SSB/La-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sjögren-Syndrom und SLE.....	71
Tabelle 42: Häufigkeit von Anti-SSB/LA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen.....	72
Tabelle 43: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-U1C-RNP-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sharp-Syndrom vs.)	74
Tabelle 44: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-U1C-RNP-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)	74
Tabelle 45: Assoziation von Anti-U1C-RNP-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE	74
Tabelle 46: Häufigkeit von Anti-U1C-RNP-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen.....	75
Tabelle 47: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNP68-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sharp-Syndrom vs.)	77
Tabelle 48: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNP68-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)	77
Tabelle 49: Assoziation von Anti-RNP68-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE	77
Tabelle 50: Häufigkeit von Anti-RNP68-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen.....	78
Tabelle 51: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNPA-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sharp-Syndrom vs.)	80
Tabelle 52: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNPA-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)	80
Tabelle 53: Assoziation von Anti-RNPA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE	80
Tabelle 54: Häufigkeit von Anti-RNPA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen.....	81
Tabelle 55: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNPB(Sm)-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (Sharp-Syndrom vs.)	83

Tabelle 56: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-RNPB(Sm)-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)	83
Tabelle 57: Assoziation von Anti-RNP(Sm)-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit Sharp-Syndrom und SLE	83
Tabelle 58: Häufigkeit von Anti-RNPB(Sm)-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen.....	84
Tabelle 59: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-ScI70-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (PSS vs.).....	86
Tabelle 60: Assoziation von Anti-ScI70-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit PSS.....	86
Tabelle 61: Häufigkeit von Anti-ScI70-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen.....	87
Tabelle 62: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-CENP-A-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (CREST-Syndrom vs.).....	89
Tabelle 63: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-CENP-A-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (PSS vs.).....	89
Tabelle 64: Assoziation von Anti-CENP-A-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit CREST-Syndrom und PSS.....	89
Tabelle 65: Häufigkeit von Anti-CENP-A-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen.....	90
Tabelle 66: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-CENP-B-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (CREST-Syndrom vs.).....	92
Tabelle 67: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-CENP-B-IgG/-IgE-AK im Vergleich der Krankheitsgruppen (PSS vs.).....	92
Tabelle 68: Assoziation von Anti-CENP-B-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit CREST-Syndrom und PSS.....	92
Tabelle 69: Häufigkeit von Anti-CENP-B-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit verschiedenen Kollagenosen und Kontrollen.....	93
Tabelle 70: Signifikanzniveaus der Reaktivität der anti-dsDNA-IgE im Vergleich der Krankheitsgruppen (SLE vs.)	94
Tabelle 71: Assoziation von Anti-dsDNA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit SLE	95
Tabelle 72: Häufigkeit von Anti-dsDNA-Antikörpern vom IgG- und IgE-Typ bei Patienten mit SLE und FMS.....	95
Tabelle 73: Korrelation zwischen IgE-Antikörpern gegen SSA/Ro52, SSA/Ro60, SSB/La, U1C-RNP, RNP68, RNPA, RNPB(Sm) und dsDNA und klinischen Merkmalen bei 90 Patienten mit systemischem Lupus erythematoses.....	96
Tabelle 74: Signifikante Unterschiede der in Tabelle 65 aufgelisteten Variablen.....	99
Tabelle 75: Korrelation zwischen anti-ScI70-IgE-AK und klinischen Merkmalen bei 63 Patienten mit progressiver systemischer Sklerodermie	104
Tabelle 76: Korrelation zwischen anti-CENP-A-/ anti-CENP-B-IgE-AK und klinischen Merkmalen bei 50 Patienten mit CREST-Syndrom	108
Tabelle 77: Korrelation zwischen anti-SSA/Ro52-/ anti-SSA/Ro60-/ anti-SSB/La-IgE-AK und klinischen Merkmalen bei 55 Patienten mit Sjögren-Syndrom.....	114
Tabelle 78: Korrelation zwischen anti-U1C-RNP-/ anti-RNP68-/ anti-RNPA-/ anti-RNPB(Sm)-IgE-AK und klinischen Merkmalen bei 38 Patienten mit Sharp-Syndrom	118

Tabelle 79: Korrelation der anti-dsDNA-IgE-AK mit dem SLEDAI bei Patienten mit SLE - Korrelation nach Spearman	125
Tabelle 80: Korrelation der anti-dsDNA-IgE-AK mit dem SLEDAI bei Patienten mit SLE – Korrelation nach Spearman	125
Tabelle 81: Korrelation der anti-SSA/Ro52-, anti-SSA/Ro60-, anti-SSB/La-, anti-U1C-RNP-, anti-RNP68-, anti-RNPA-, antiRNPB(Sm)-IgE-AK sowie der SLEDAI-Werte bei Patientin mit SLE – Korrelation nach Spearman	127
Tabelle 82: Korrelation der anti-Sci70-, anti-CENP-A-, anti-CENP-B-, anti-SSA-, anti-SSB- und anti-PmSci-IgE-AK sowie der mRSS-Punktwerte bei Patienten mit PSS - Korrelation nach Spearman	129

8. Literaturverzeichnis

1. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 1980. **23**(5): p. 581-90.
2. Aggarwal, R., et al., *Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 2009. **60**(4): p. 1112-8.
3. Aggarwal, R., et al., *2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(5): p. 792-801.
4. Agmon-Levin, N., et al., *Systemic lupus erythematosus one disease or many?* *Autoimmun Rev*, 2012. **11**(8): p. 593-5.
5. Al-Maini, M.H., et al., *Demographic, autoimmune, and clinical profiles of patients with systemic lupus erythematosus in Oman*. *Rheumatol Int*, 2003. **23**(4): p. 186-91.
6. Alarcón-Segovia, D. and M. Villareal, *Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies. Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Kasukawa R, Sharp GC, editors. Amsterdam: Elsevier, 1987: p. 33-40.
7. Alba, P., et al., *Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: significant factors associated with lupus nephritis*. *Ann Rheum Dis*, 2003. **62**(6): p. 556-60.
8. Alves, M.R. and D.A. Isenberg, *"Mixed connective tissue disease": a condition in search of an identity*. *Clin Exp Med*, 2020. **20**(2): p. 159-166.
9. Aringer, M., et al., *2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*. *Arthritis Rheumatol*, 2019. **71**(9): p. 1400-1412.
10. Arm, J.P., et al., *Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (Ilgelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects*. *Clin Exp Allergy*, 2014. **44**(11): p. 1371-85.
11. Ashton, C., et al., *Treatment and outcomes in necrotising autoimmune myopathy: An Australian perspective*. *Neuromuscul Disord*, 2016. **26**(11): p. 734-740.
12. Atta, A.M.e.a., *Immunoglobulin E and systemic lupus erythematosus*. 2004.
13. Atta, A.M.e.a., *Autoimmune Response of IgE Antibodies to Cellular Self-Antigens in Systemic Lupus Erythematosus*. 2010.
14. Augusto, J.F., et al., *IgE in lupus pathogenesis: Friends or foes?* *Autoimmun Rev*, 2018. **17**(4): p. 361-365.
15. Aydin, S., *A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA*. *Peptides*, 2015. **72**: p. 4-15.
16. Bair, M.J. and E.E. Krebs, *Fibromyalgia*. *Ann Intern Med*, 2020. **172**(5): p. Itc33-itc48.
17. Barone, C., et al., *Systemic lupus erythematosus with only IgE-class antinuclear antibodies*. *Arthritis Rheum*, 1981. **24**(11): p. 1441-3.
18. Båve, U., et al., *Fc gamma RIIa is expressed on natural IFN-alpha-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) and is required for the IFN-alpha production induced by apoptotic cells combined with lupus IgG*. *J Immunol*, 2003. **171**(6): p. 3296-302.
19. Bayry, J., *Lupus pathogenesis: role of IgE autoantibodies*. *Cell Res*, 2016. **26**(3): p. 271-2.
20. Bellando-Randone, S., S. Guiducci, and M. Matucci-Cerinic, *Very early diagnosis of systemic sclerosis*. *Pol Arch Med Wewn*, 2012. **122 Suppl 1**: p. 18-23.
21. Bennett, R.M. and D.J. O'Connell, *Mixed connective tissue disease: a clinicopathologic study of 20 cases*. *Semin Arthritis Rheum*, 1980. **10**(1): p. 25-51.
22. Benveniste, O., W. Stenzel, and Y. Allenbach, *Advances in serological diagnostics of inflammatory myopathies*. *Curr Opin Neurol*, 2016. **29**(5): p. 662-73.
23. Betteridge, Z., et al., *Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients*. *J Autoimmun*, 2019. **101**: p. 48-55.

24. Boey, M.L., et al., *Clinical and autoantibody correlations in Orientals with systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 1988. **47**(11): p. 918-23.
25. Bohan, A. and J.B. Peter, *Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts)*. *N Engl J Med*, 1975. **292**(7): p. 344-7.
26. Bohan, A. and J.B. Peter, *Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts)*. *N Engl J Med*, 1975. **292**(8): p. 403-7.
27. Bombardier, C., et al., *Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE*. *Arthritis Rheum*, 1992. **35**(6): p. 630-40.
28. Bournia, V.K. and P.G. Vlachoyiannopoulos, *Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles*. *J Autoimmun*, 2012. **39**(1-2): p. 15-26.
29. Braun, S., et al., *Catalytic domain of PDC-E2 contains epitopes recognized by antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis*. *World J Gastroenterol*, 2010. **16**(8): p. 973-81.
30. Burdt, M.A., et al., *Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(5): p. 899-909.
31. Camussi, G., C. Tetta, and J. Benveniste, *Detection of basophil sensitization by IgE antibodies to nuclear antigens in connective tissue diseases*. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1982. **69**(4): p. 358-62.
32. Cappelli, S., et al., *"To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity*. *Semin Arthritis Rheum*, 2012. **41**(4): p. 589-98.
33. Cavagna, L., et al., *Undiagnosed connective tissue diseases: High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(39): p. e4827.
34. Chaffee, N.R., *CREST syndrome: clinical manifestations and dental management*. *J Prosthodont*, 1998. **7**(3): p. 155-60.
35. Chang, T.W., *The pharmacological basis of anti-IgE therapy*. *Nat Biotechnol*, 2000. **18**(2): p. 157-62.
36. Charles, N., et al., *Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis*. *Nat Med*, 2010. **16**(6): p. 701-7.
37. Charles, N., et al., *Lyn kinase controls basophil GATA-3 transcription factor expression and induction of Th2 cell differentiation*. *Immunity*, 2009. **30**(4): p. 533-43.
38. Charles, N.e.a., *Basophils and Autoreactive IgE in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus*. 2011.
39. Christopher-Stine, L., et al., *A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(9): p. 2757-66.
40. Chun, H.Y., et al., *Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus*. *J Clin Immunol*, 2007. **27**(5): p. 461-6.
41. Connors, G.R., et al., *Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years?* *Chest*, 2010. **138**(6): p. 1464-74.
42. Crow, M.K., *Interferon-alpha: a therapeutic target in systemic lupus erythematosus*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2010. **36**(1): p. 173-86, x.
43. Dalakas, M.C., *Inflammatory muscle diseases*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(18): p. 1734-47.
44. Decker, J.L., *The management of systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1982. **25**(7): p. 891-4.
45. Dema, B.e.a., *Autoreactive IgE Is Prevalent in Systemic Lupus Erythematosus and Is Associated with Increased Disease Activity and Nephritis*. 2014.
46. Dema, B.e.a., *Immunoglobulin E plays an immunoregulatory role in lupus*. 2014.
47. Denton, C.P. and D. Khanna, *Systemic sclerosis*. *Lancet*, 2017. **390**(10103): p. 1685-1699.
48. Didier, K., et al., *Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians?* *Front Immunol*, 2018. **9**: p. 541.
49. Domsic, R.T., et al., *Derivation and validation of a prediction rule for two-year mortality in early diffuse cutaneous systemic sclerosis*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. **66**(6): p. 1616-24.
50. Doria, A., et al., *Controversies in rheumatism and autoimmunity*. *Autoimmun Rev*, 2012. **11**(8): p. 555-7.
51. Egido, J., et al., *Evidence of an immediate hypersensitivity mechanism in systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 1980. **39**(4): p. 312-7.
52. Fauchais, A.L., et al., *Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease*. *Autoimmun Rev*, 2010. **9**(9): p. 595-9.
53. Feld, J. and D. Isenberg, *Why and how should we measure disease activity and damage in lupus?* *Presse Med*, 2014. **43**(6 Pt 2): p. e151-6.
54. Fiorentino, D.F., et al., *Most patients with cancer-associated dermatomyositis have antibodies to nuclear matrix protein NXP-2 or transcription intermediary factor 1γ*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(11): p. 2954-62.
55. Fitzsimmons, C.M., F.H. Falcone, and D.W. Dunne, *Helminth Allergens, Parasite-Specific IgE, and Its Protective Role in Human Immunity*. *Front Immunol*, 2014. **5**: p. 61.
56. Fortuna, G. and M.T. Brennan, *Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management*. *Dent Clin North Am*, 2013. **57**(4): p. 631-55.
57. Franceschini, F. and I. Cavazzana, *Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies*. *Autoimmunity*, 2005. **38**(1): p. 55-63.
58. Fritzler, M.J. and T.D. Kinsella, *The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies*. *Am J Med*, 1980. **69**(4): p. 520-6.
59. Furie, R., et al., *Anifrolumab, an Anti-Interferon-α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus*. *Arthritis Rheumatol*, 2017. **69**(2): p. 376-386.
60. Furie, R., et al., *Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus*. *J Clin Invest*, 2019. **129**(3): p. 1359-1371.
61. Gasser, P., et al., *The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab*. *Nat Commun*, 2020. **11**(1): p. 165.

62. Gatto, M., et al., *Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus*. Autoimmun Rev, 2013. **12**(4): p. 523-36.
63. Gauvreau, G.M., et al., *Targeting membrane-expressed IgE B cell receptor with an antibody to the M1 prime epitope reduces IgE production*. Sci Transl Med, 2014. **6**(243): p. 243ra85.
64. Gelber, A.C., et al., *Distinct recognition of antibodies to centromere proteins in primary Sjogren's syndrome compared with limited scleroderma*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(8): p. 1028-32.
65. Gendi, N.S., et al., *HLA type as a predictor of mixed connective tissue disease differentiation. Ten-year clinical and immunogenetic followup of 46 patients*. Arthritis Rheum, 1995. **38**(2): p. 259-66.
66. Ghedira, I., W. Sakly, and M. Jeddi, *[Clinical and serological characteristics of systemic lupus erythematosus: 128 cases]*. Pathol Biol (Paris), 2002. **50**(1): p. 18-24.
67. Ghirardello, A., et al., *Diagnostic accuracy of currently available anti-double-stranded DNA antibody assays. An Italian multicentre study*. Clin Exp Rheumatol, 2011. **29**(1): p. 50-6.
68. Ginsburg, W.W., et al., *Comparison of clinical and serologic markers in systemic lupus erythematosus and overlap syndrome: a review of 247 patients*. J Rheumatol, 1983. **10**(2): p. 235-41.
69. Gladman, D., et al., *The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum, 1996. **39**(3): p. 363-9.
70. Goldman, J.A., G.A. Klimek, and R. Ali, *Allergy in systemic lupus erythematosus. IgE levels and reaginic phenomenon*. Arthritis Rheum, 1976. **19**(4): p. 669-76.
71. Graf, S.W., et al., *South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome*. Int J Rheum Dis, 2012. **15**(1): p. 102-9.
72. Greidinger, E.L. and R.W. Hoffman, *Autoantibodies in the pathogenesis of mixed connective tissue disease*. Rheum Dis Clin North Am, 2005. **31**(3): p. 437-50, vi.
73. Gunnarsson, R., et al., *Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(1): p. 103-8.
74. Gunnarsson, R., et al., *Mixed connective tissue disease*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2016. **30**(1): p. 95-111.
75. Guo, R., et al., *Atopy in children with juvenile systemic lupus erythematosus is associated with severe disease*. PLoS One, 2017. **12**(5): p. e0177774.
76. Gupta, L. and H. Chinoy, *Monitoring disease activity and damage in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathy*. Curr Opin Rheumatol, 2020. **32**(6): p. 553-561.
77. Gutiérrez-Adrianzén, O.A., et al., *Diagnostic value of anti-nucleosome antibodies in the assessment of disease activity of systemic lupus erythematosus: a prospective study comparing anti-nucleosome with anti-dsDNA antibodies*. J Rheumatol, 2006. **33**(8): p. 1538-44.
78. Hanke, K., et al., *Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(1): p. R22.
79. Harley, J.B., R.H. Scofield, and M. Reichlin, *Anti-Ro in Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus*. Rheum Dis Clin North Am, 1992. **18**(2): p. 337-58.
80. Hasni, S., et al., *Safety and Tolerability of Omalizumab, A Randomized Clinical Trial of Humanized anti-IgE Monoclonal Antibody in Systemic Lupus Erythematosus (STOP LUPUS)*. Arthritis Rheumatol, 2018.
81. Hassan, A.B., et al., *Longitudinal study of interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, anti-U1-snRNP antibody levels and disease activity in patients with mixed connective tissue disease*. Scand J Rheumatol, 2001. **30**(5): p. 282-9.
82. Hatada, Y., et al., *Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients*. Int Arch Allergy Immunol, 2013. **161** Suppl 2: p. 154-8.
83. Heijnen, I.A., et al., *Clinical significance of coexisting antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis: a EUSTAR group-based study*. Clin Exp Rheumatol, 2013. **31**(2 Suppl 76): p. 96-102.
84. Henault, J.e.a., *Self-reactive IgE exacerbates interferon responses associated with autoimmunity*. 2015.
85. Herbert, M.K., et al., *Disease specificity of autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in sporadic inclusion body myositis versus known autoimmune diseases*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(4): p. 696-701.
86. Hernández-Molina, G., et al., *Usefulness of IgA Anti- α -fodrin Antibodies in Combination with Rheumatoid Factor and/or Antinuclear Antibodies as Substitute Immunological Criterion in Sjögren Syndrome with Negative Anti-SSA/SSB Antibodies*. J Rheumatol, 2016. **43**(10): p. 1852-1857.
87. Herrick, A.L., et al., *Patterns and predictors of skin score change in early diffuse systemic sclerosis from the European Scleroderma Observational Study*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(4): p. 563-570.
88. Hervier, B., et al., *Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity*. Autoimmun Rev, 2012. **12**(2): p. 210-7.
89. Hibbs, M.L., et al., *Multiple defects in the immune system of Lyn-deficient mice, culminating in autoimmune disease*. Cell, 1995. **83**(2): p. 301-11.
90. Hoa, S., et al., *Single-specificity anti-Ku antibodies in an international cohort of 2140 systemic sclerosis subjects: clinical associations*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(35): p. e4713.
91. Hochberg, M.C., et al., *Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets*. Medicine (Baltimore), 1985. **64**(5): p. 285-95.
92. Hoffman, R.W. and M.E. Maldonado, *Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review*. Clin Immunol, 2008. **128**(1): p. 8-17.

93. Homma, M., et al., *Autoantibodies to the Sm antigen: immunological approach to clinical aspects of systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol Suppl, 1987. **14 Suppl 13**: p. 188-93.
94. Honglin, Z.e.a., *Autoantigen Microarray for High-throughput Autoantibody Profiling in Systemic Lupus Erythematosus*. 2015.
95. Hornbeck, P., *Enzyme-linked immunosorbent assays*. Curr Protoc Immunol, 2001. **Chapter 2**: p. Unit 2.1.
96. Hu, P.Q., et al., *Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(5): p. 1363-73.
97. Iaccarino, L., et al., *Overlap connective tissue disease syndromes*. Autoimmun Rev, 2013. **12**(3): p. 363-73.
98. Ihn, H., et al., *Distribution and antigen specificity of anti-U1RNP antibodies in patients with systemic sclerosis*. Clin Exp Immunol, 1999. **117**(2): p. 383-7.
99. Ishizaka, K. and T. Ishizaka, *Identification of IgE*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **137**(6): p. 1646-1650.
100. Jablonska, S. and M. Blaszczyk, *Scleroderma overlap syndromes*. Adv Exp Med Biol, 1999. **455**: p. 85-92.
101. Kallenberg, C.G., et al., *Quantitation of autoantibodies in systemic autoimmune diseases: clinically useful?* Lupus, 2006. **15**(7): p. 397-402.
102. Kang, E.H., et al., *Myositis autoantibodies in Korean patients with inflammatory myositis: anti-140-kDa polypeptide antibody is primarily associated with rapidly progressive interstitial lung disease independent of clinically amyopathic dermatomyositis*. BMC Musculoskelet Disord, 2010. **11**: p. 223.
103. Kassardjian, C.D., et al., *Clinical Features and Treatment Outcomes of Necrotizing Autoimmune Myopathy*. JAMA Neurol, 2015. **72**(9): p. 996-1003.
104. Kasukawa R, T.T., Miyawaki S., *Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease*. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Kasukawa R, Sharp GC, editors. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1987: p. 41-7.
105. Kaufman, L.D.e.a., *Anti-IgE autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma)*. 1989.
106. Kayser, C. and M.J. Fritzler, *Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions*. Front Immunol, 2015. **6**: p. 167.
107. Khamashta, M., et al., *Sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(11): p. 1909-1916.
108. Khanna, D., et al., *Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis*. J Scleroderma Relat Disord, 2017. **2**(1): p. 11-18.
109. Khoryati, L.e.a., *IgE Inhibits Toll-like Receptor 7- and Toll-like Receptor 9-Mediated Expression of Interferon- α by Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Systemic Lupus Erythematosus*. 2016.
110. Kingsmore, S.F., et al., *Measurement of circulating immune complexes containing IgG, IgM, IgA and IgE by flow cytometry: correlation with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus*. J Clin Lab Immunol, 1989. **30**(1): p. 45-52.
111. Klavdianou, K., A. Lazarini, and A. Fanouriakis, *Targeted Biologic Therapy for Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Pathways and Drug Pipeline*. BioDrugs, 2020. **34**(2): p. 133-147.
112. Klein, R., et al., *Antimitochondrial antibody profiles in primary biliary cirrhosis distinguish at early stages between a benign and a progressive course: a prospective study on 200 patients followed for 10 years*. Liver, 1997. **17**(3): p. 119-28.
113. Klemperer, P., A.D. Pollack, and G. Baehr, *Landmark article May 23, 1942: Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma*. By Paul Klemperer, Abou D. Pollack and George Baehr. Jama, 1984. **251**(12): p. 1593-4.
114. Koenig, M., et al., *Heterogeneity of autoantibodies in 100 patients with autoimmune myositis: insights into clinical features and outcomes*. Arthritis Res Ther, 2007. **9**(4): p. R78.
115. Koh, W.H., et al., *Systemic lupus erythematosus in 61 Oriental males. A study of clinical and laboratory manifestations*. Br J Rheumatol, 1994. **33**(4): p. 339-42.
116. Kolkhir, P., et al., *New treatments for chronic urticaria*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2020. **124**(1): p. 2-12.
117. Kurien, B.T., et al., *Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen*. Clin Exp Immunol, 2000. **120**(1): p. 209-17.
118. Kuwana, M., et al., *Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(5): p. 1074-84.
119. Kuwana, M., et al., *Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(1): p. 75-83.
120. Lage, L.V., M.T. Caleiro, and J.F. Carvalho, *Proposed disease activity criteria for mixed connective tissue disease*. Lupus, 2010. **19**(2): p. 223-4.
121. Lamri, Y. and N. Charles, *IgE in the Pathogenesis of SLE: From Pathogenic Role to Therapeutic Target*. Antibodies (Basel), 2020. **9**(4).
122. Lamri, Y., et al., *Basophils and IgE contribute to mixed connective tissue disease development*. J Allergy Clin Immunol, 2021. **147**(4): p. 1478-1489.e11.
123. Laurent, J., G. Lagrue, and A. Sobel, *Increased serum IgE levels in patients with lupus nephritis*. Am J Nephrol, 1986. **6**(5): p. 413-4.
124. Lazzaroni, M.G., et al., *Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening*. J Rheumatol, 2017. **44**(5): p. 639-647.
125. Lazzarini, P.E., et al., *Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(4): p. 1248-52.

126. Lazzerini, P.E., et al., *Anti-Ro/SSA-associated corrected QT interval prolongation in adults: the role of antibody level and specificity*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63**(10): p. 1463-70.
127. Lazzerini, P.E., et al., *Comparison of frequency of complex ventricular arrhythmias in patients with positive versus negative anti-Ro/SSA and connective tissue disease*. Am J Cardiol, 2007. **100**(6): p. 1029-34.
128. Lega, J.C., et al., *The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(9): p. 883-91.
129. LeRoy, E.C. and T.A. Medsger, Jr., *Criteria for the classification of early systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2001. **28**(7): p. 1573-6.
130. Liaskos, C., et al., *Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis*. Autoimmunity, 2017. **50**(7): p. 414-421.
131. Liphaut, B.L., et al., *Increased IgE serum levels are unrelated to allergic and parasitic diseases in patients with juvenile systemic lupus erythematosus*. Clinics (Sao Paulo), 2012. **67**(11): p. 1275-80.
132. Livingston, B., A. Bonner, and J. Pope, *Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a meta-analysis*. Semin Arthritis Rheum, 2012. **42**(3): p. 271-80.
133. Loch, H., R. Pelck, and R. Manthorpe, *Diagnostic and prognostic significance of measuring antibodies to alpha-fodrin compared to anti-Ro-52, anti-Ro-60, and anti-La in primary Sjögren's syndrome*. J Rheumatol, 2008. **35**(5): p. 845-9.
134. Lundberg, I.E., et al., *2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups*. Arthritis Rheumatol, 2017. **69**(12): p. 2271-2282.
135. Maguire, G.A., et al., *Clinical utility of ANA measured by ELISA compared with ANA measured by immunofluorescence*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(8): p. 1013-4.
136. Mahler, M., M.J. Fritzler, and M. Satoh, *Autoantibodies to the mitochondrial RNA processing (MRP) complex also known as Th/To autoantigen*. Autoimmun Rev, 2015. **14**(3): p. 254-7.
137. Maruyama, T., et al., *Molecular analysis of the human autoantibody response to alpha-fodrin in Sjögren's syndrome reveals novel apoptosis-induced specificity*. Am J Pathol, 2004. **165**(1): p. 53-61.
138. Medsger, T.A., Jr., et al., *Assessment of disease severity and prognosis*. Clin Exp Rheumatol, 2003. **21**(3 Suppl 29): p. S42-6.
139. Milic, V., et al., *Disease activity and damage in patients with primary Sjogren's syndrome: Prognostic value of salivary gland ultrasonography*. PLoS One, 2019. **14**(12): p. e0226498.
140. Milone, M., *Diagnosis and Management of Immune-Mediated Myopathies*. Mayo Clin Proc, 2017. **92**(5): p. 826-837.
141. Mitri, G.M., et al., *A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement*. Arthritis Rheum, 2003. **48**(1): p. 203-9.
142. Miyawaki, S. and R.F. Ritchie, *Heterogeneity of antinucleolar antibody and IgE antinuclear antibody in patients with systemic rheumatic diseases*. J Immunol, 1974. **113**(4): p. 1346-52.
143. Mok, C.C. and C.S. Lau, *Pathogenesis of systemic lupus erythematosus*. J Clin Pathol, 2003. **56**(7): p. 481-90.
144. Mok, C.C., et al., *Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups*. Arthritis Rheum, 2005. **52**(9): p. 2774-82.
145. Mulhearn, B., S.L. Tansley, and N.J. McHugh, *Autoantibodies in connective tissue disease*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020. **34**(1): p. 101462.
146. Olausson, E. and O.P. Rekvig, *Screening tests for antinuclear antibodies (ANA): selective use of central nuclear antigens as a rational basis for screening by ELISA*. J Autoimmun, 1999. **13**(1): p. 95-102.
147. Oon, S., et al., *A cytotoxic anti-IL-3Ra antibody targets key cells and cytokines implicated in systemic lupus erythematosus*. JCI Insight, 2016. **1**(6): p. e86131.
148. Pan, Q., et al., *Basophil Activation-Dependent Autoantibody and Interleukin-17 Production Exacerbate Systemic Lupus Erythematosus*. Front Immunol, 2017. **8**: p. 348.
149. Parks, C.G.e.a., *Total serum IgE levels in systemic lupus erythematosus and associations with childhood onset allergies*. 2010.
150. Pellefigues, C., et al., *Prostaglandin D(2) amplifies lupus disease through basophil accumulation in lymphoid organs*. Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 725.
151. Permin, H., P. Stahl Skov, and S. Norn, *Basophil histamine release induced by leukocyte nuclei in patients with rheumatoid arthritis*. Allergy, 1983. **38**(4): p. 273-81.
152. Permin, H. and A. Wiik, *The prevalence of IgE antinuclear antibodies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus*. Acta Pathol Microbiol Scand C, 1978. **86c**(5): p. 245-9.
153. Petri, M.H., et al., *Implications in the difference of anti-Mi-2 and -p155/140 autoantibody prevalence in two dermatomyositis cohorts from Mexico City and Guadalajara*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(2): p. R48.
154. Pinal-Fernandez, I., et al., *A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies*. Rheumatology (Oxford), 2017. **56**(6): p. 999-1007.
155. Pinal-Fernandez, I., et al., *Longitudinal Course of Disease in a Large Cohort of Myositis Patients With Autoantibodies Recognizing the Signal Recognition Particle*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017. **69**(2): p. 263-270.
156. Plotz, P.H., et al., *NIH conference. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy*. Ann Intern Med, 1995. **122**(9): p. 715-24.
157. Quartuccio, L., et al., *Anti-SSA/SSB-negative Sjögren's syndrome shows a lower prevalence of lymphoproliferative manifestations, and a lower risk of lymphoma evolution*. Autoimmun Rev, 2015. **14**(11): p. 1019-22.

158. Rahman, A. and D.A. Isenberg, *Systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 2008. **358**(9): p. 929-39.
159. Rebhun, J., et al., *Systemic lupus erythematosus activity and IgE*. Ann Allergy, 1983. **50**(1): p. 34-6.
160. Reiseter, S., et al., *Disease evolution in mixed connective tissue disease: results from a long-term nationwide prospective cohort study*. Arthritis Res Ther, 2017. **19**(1): p. 284.
161. Rekvig, O.P., et al., *Autoantibodies in lupus: culprits or passive bystanders?* Autoimmun Rev, 2012. **11**(8): p. 596-603.
162. Retamozo, S., et al., *Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome*. Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(5): p. 686-92.
163. Rhyner, C., I. Daigle, and R. Cramer, *Auto-reactive IgE responses to acidic ribosomal P(2) protein in systemic lupus erythematosus*. Allergy, 2011. **66**(8): p. 1127-9.
164. Richez, C., et al., *Role for toll-like receptors in autoimmune disease: the example of systemic lupus erythematosus*. Joint Bone Spine, 2011. **78**(2): p. 124-30.
165. Riemekasten, G. and B.H. Hahn, *Key autoantigens in SLE*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(8): p. 975-82.
166. Rondeel, J.M., *Immunofluorescence versus ELISA for the detection of antinuclear antigens*. Expert Rev Mol Diagn, 2002. **2**(3): p. 226-32.
167. Rondeel, J.M., et al., *Different strategies in the laboratory diagnosis of autoimmune disease: immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay or both?* Ann Clin Biochem, 1999. **36** (Pt 2): p. 189-95.
168. Rönnblom, L. and V. Pascual, *The innate immune system in SLE: type I interferons and dendritic cells*. Lupus, 2008. **17**(5): p. 394-9.
169. Rowland, S.L., et al., *Early, transient depletion of plasmacytoid dendritic cells ameliorates autoimmunity in a lupus model*. J Exp Med, 2014. **211**(10): p. 1977-91.
170. Salajegheh, M., T. Lam, and S.A. Greenberg, *Autoantibodies against a 43 kDa muscle protein in inclusion body myositis*. PLoS One, 2011. **6**(5): p. e20266.
171. Salazar, G.A., et al., *Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis*. Semin Arthritis Rheum, 2015. **44**(6): p. 680-6.
172. Salomonsson, S., et al., *Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block*. J Exp Med, 2005. **201**(1): p. 11-7.
173. Sanjuan, M.A., *Role of IgE in autoimmunity*. 2016.
174. Sawalha, A.H. and J.B. Harley, *Antinuclear autoantibodies in systemic lupus erythematosus*. Curr Opin Rheumatol, 2004. **16**(5): p. 534-40.
175. Schmidt, K. and J. Schmidt, *Inclusion body myositis: advancements in diagnosis, pathomechanisms, and treatment*. Curr Opin Rheumatol, 2017. **29**(6): p. 632-638.
176. Schneeberger, D., et al., *Systemic sclerosis without antinuclear antibodies or Raynaud's phenomenon: a multicentre study in the prospective EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database*. Rheumatology (Oxford), 2013. **52**(3): p. 560-7.
177. Schulte-Pelkum, J., M. Fritzler, and M. Mahler, *Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system*. Autoimmun Rev, 2009. **8**(7): p. 632-7.
178. Schur, P.H. and J. Sandson, *Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus*. N Engl J Med, 1968. **278**(10): p. 533-8.
179. Schwab, I. and F. Nimmerjahn, *Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system?* Nat Rev Immunol, 2013. **13**(3): p. 176-89.
180. Sekigawa, I., et al., *Detection of serum IgE class anti-SSA antibodies in mothers with foetal loss*. Rheumatol Int, 2008. **28**(7): p. 623-6.
181. Seror, R., et al., *EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(6): p. 1103-9.
182. Sharp, G.C., *Diagnostic criteria for classification of MCTD Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies*. Kasukawa R, Sharp GC, editors. Amsterdam: Elsevier, 1987: p. 23-32.
183. Sharp, G.C., et al., *Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA)*. Am J Med, 1972. **52**(2): p. 148-59.
184. Shen, L., et al., *Novel autoantibodies in Sjogren's syndrome*. Clin Immunol, 2012. **145**(3): p. 251-5.
185. Shiboski, C.H., et al., *2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts*. Arthritis Rheumatol, 2017. **69**(1): p. 35-45.
186. Siegal, F.P., et al., *The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood*. Science, 1999. **284**(5421): p. 1835-7.
187. Sobanski, V., et al., *Characteristics and Survival of Anti-U1 RNP Antibody-Positive Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension*. Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(2): p. 484-93.
188. Starkl, P., et al., *IgE antibodies, FcεRIα, and IgE-mediated local anaphylaxis can limit snake venom toxicity*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **137**(1): p. 246-257.e11.
189. Stone, K.B., et al., *Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(9): p. 3125-31.
190. Sui, M., et al., *Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis*. J Clin Immunol, 2013. **33**(2): p. 378-87.
191. Sullivan, W.D., et al., *A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patients with mixed connective tissue disease*. Medicine (Baltimore), 1984. **63**(2): p. 92-107.

192. Troyanov, Y., et al., *Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients*. *Medicine (Baltimore)*, 2005. **84**(4): p. 231-249.
193. Tuma, S.N., et al., *Glomerular IgE deposits in patients with lupus nephritis*. *Am J Nephrol*, 1981. **1**(1): p. 31-6.
194. Valentini, G., et al., *The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(1): p. 270-276.
195. van den Hoogen, F., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(11): p. 2737-47.
196. van den Hoogen, F.H., et al., *Long-term follow-up of 46 patients with anti-(U1)snRNP antibodies*. *Br J Rheumatol*, 1994. **33**(12): p. 1117-20.
197. Vanoni, F., et al., *Neonatal Systemic Lupus Erythematosus Syndrome: a Comprehensive Review*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017. **53**(3): p. 469-476.
198. Vencovský, J., H. Alexanderson, and I.E. Lundberg, *Idiopathic Inflammatory Myopathies*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2019. **45**(4): p. 569-581.
199. Vitali, C., et al., *Sjogren's Syndrome Disease Damage Index and disease activity index: scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjogren's syndrome, derived from an analysis of a cohort of Italian patients*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(7): p. 2223-31.
200. Werner, J.L., et al., *Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(12): p. 4087-93.
201. Wilson, W.A., et al., *International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(7): p. 1309-11.
202. Wodkowski, M., et al., *Clinical correlates of monospecific anti-PM75 and anti-PM100 antibodies in a tri-nation cohort of 1574 systemic sclerosis subjects*. *Autoimmunity*, 2015. **48**(8): p. 542-51.
203. Wolfe, F., et al., *2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria*. *Semin Arthritis Rheum*, 2016. **46**(3): p. 319-329.
204. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. **62**(5): p. 600-10.
205. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee*. *Arthritis Rheum*, 1990. **33**(2): p. 160-72.
206. Wozniacka, A., et al., *Allergic diseases, drug adverse reactions and total immunoglobulin E levels in lupus erythematosus patients*. *Mediators Inflamm*, 2003. **12**(2): p. 95-9.
207. Wu, L.C. and A.A. Zarrin, *The production and regulation of IgE by the immune system*. *Nat Rev Immunol*, 2014. **14**(4): p. 247-59.
208. Yang, J., et al., *Co-Positivity for Anti-dsDNA, -Nucleosome and -Histone Antibodies in Lupus Nephritis Is Indicative of High Serum Levels and Severe Nephropathy*. *PLoS One*, 2015. **10**(10): p. e0140441.

9. Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Immunpathologischen Labor der Abteilung II der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Reinhild Klein durchgeführt.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte ebenfalls durch Frau Prof. Dr. Reinhild Klein, des Weiteren führte sie eine Korrektur des Manuskriptes durch.

Die verwendeten Patientendaten wurden durch Herrn Prof. Dr. Jörg Henes zur Verfügung gestellt.

Sämtliche Versuche wurden eigenständig von mir durchgeführt. Die Einarbeitung erfolgte durch Frau Gülay Demirel, Frau Sandra Plankenhorn und Frau Elwira Herdt für die Durchführung des ELISA sowie durch Frau Maja Wilczek für die Benutzung der Patientendatenbank und des Probenverwaltungsprogrammes.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Ich versichere das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ulm, den 22.02.2024

Kathrin Kramer

10. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Kramer K, Pecher A.-C., Henes J, Klein R - Detection of IgE-autoantibodies to nuclear antigens in patients with systemic sclerosis and analysis of their clinical relevance – Clinical and Experimental Rheumatology - 2024 - Aug;42(8) - 1571-1580 - doi:10.55563/clinexprheumatol /s3pvx0. Epub 2024 Mar 25

11. Danksagung

Mein großer Dank gilt Frau Prof. Reinhild Klein, die mich während des ganzen Promotionsprozesses unterstützt und geduldig mit viel Empathie begleitet hat. Sie standen mir bei jeglichen Fragen zur Seite, ich habe mich ausgezeichnet betreut gefühlt und Ihr Vertrauen und die Motivation haben mich insbesondere in der Endphase des Schreibprozesses angespornt. Vielen Dank für Alles!

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen des Immunpathologischen Labors für die Unterstützung bei allen Fragen sowie die angenehme Zeit während meines Semesters im Labor sowie darüber hinaus bedanken. Ich habe mich im Team gut aufgenommen gefühlt und hatte eine schöne Zeit mit vielen humorvollen Stunden. Ich bedanke mich insbesondere bei Gülay Demirel für die Einweisung in den ELISA sowie Beate Preuss und Sandra Plankenhorn, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und die mich während der Zeit im Labor mit viel guter Laune und Humor begleitet haben. Außerdem gilt mein Dank allen weiteren Mitarbeiterinnen des Labors für die Unterstützung bei jeglichen Angelegenheiten.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Eltern und meiner Familie, die mich während des gesamten Medizinstudiums unterstützt haben und mir stets den Rücken freigehalten und mich während des Promotionsprozesses mit viel Geduld begleitet und motiviert haben. Auch möchte ich meinem Freund Adrian danken, der mich während der Promotionszeit unterstützt und mir die Möglichkeit gab in der Freizeit die Reserven wieder aufzuladen.