

Ruhr-Universität Bochum
Prof. Dr. med. A. Kreuter
Dienstort: Helios St. Elisabeth Klinik Oberhausen
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Häufigkeit und klinische Bedeutung von RNA-Polymerase III Antikörpern bei
Patienten mit Systemischer Sklerodermie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

Vorgelegt von
Hans Hartenstein
aus Oldenburg
2015

Dekan: Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

Referent: Prof. Dr. A. Kreuter

Koreferent: PD Dr. med. H. Dickel

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.2016

Gewidmet meiner Familie und meiner Frau

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1 Geschichtliches	8
1.2 Epidemiologie	8
1.3 Diagnosekriterien	9
1.3.1 Hauptkriterien	9
1.3.2 Nebenkriterien	9
1.4 Limitierte Sklerodermie (ISSc) und CREST	11
1.5. Overlap-Syndrom	12
1.6 Diffuse Sklerodermie	12
1.6.1 Ätiopathogenese	13
1.6.2 Immunologische Aspekte	14
1.6.3 Histologische Aspekte	18
1.6.4 Antinukleäre Antikörper	18
1.6.5 Antikörperprofile bei SSc	20
1.6.5.1 Anti-Centromer-Antikörper (AC-Ak)	21
1.6.5.2 Anti-Topoisomerase 1 Antikörper (SCL-70)	22
1.6.5.3 Anti RNA-Polymerase III Antikörper	23
1.6.5.4 PM-SCL-Antikörper	24
1.6.5.5 U1-Ribonucleoprotein Antikörper (U1RNP)	24
1.7 Klinik	25
1.7.1 Kutane Symptome	25
1.7.1.1 Raynaud-Phänomen und Nagelkapillarmikroskopie	25
1.7.1.2 Hautsklerose	28
1.7.2 Organbeteiligung und Therapie	30
1.7.2.1 Oesophagus und Gastrointestinaltrakt	30
1.7.2.2 Lunge	31
1.7.2.3 Herz	33
1.7.2.4 Niere	34
2. Zielsetzung	36

3. Methoden	36
3.1 Patienten	37
3.2 Gewinnung der Seren	37
3.3 Nachweis des RNA-Polymerase III Antikörpers mit ELISA	37
3.4 Photometrische Messung	39
3.5 Untersuchte Kriterien	40
3.5.1 Modified Rodnan Skin Score	40
3.5.2 Raynaud Phänomen	41
3.5.3 Rattenbissnekrosen	41
3.5.4 Renale Beteiligung	42
3.5.5 Lungenfibrose	42
3.5.6 Pulmonale Hypertonie	42
3.5.7 Arterielle Hypertonie	42
3.5.8 Gastrointestinale Beteiligung	42
3.5.9 Tumorerkrankungen	43
3.5.10 Medikamentöse Therapie	43
3.6 Statistische Analyse	43
4. Ergebnisse	44
4.1 Patientenmerkmale	44
4.2 Rodnan Skin Score	44
4.3 Nierenbeteiligung	46
4.4 RNAP-3	46
4.5 Tumorerkrankungen bei RNAP-3	47
5. Diskussion	48
5.1 Verteilung RNAP	48
5.2 Hautdicke und RNAP-3	49
5.3 RNAP-3-Ak als Risikofaktor für eine renale Krise	50
5.4 RNAP-3-Ak und Tumorinzidenz	52
5.5 Lungenfibrose und Klinik	54
6. Zusammenfassung	55
7. Literaturverzeichnis	56
Anhang	74

I. Abkürzungsverzeichnis

A

Abb: Abbildung

AC-Ak: Anti-Centromer-Antikörper

ATA: Anti-Topoisomerase-Antikörper

ARA: American Rheumatism Association

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme

ANA: Antinukleäre Antikörper

Ak: Antikörper

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

C

CREST: Calcinosis Cutis
 Raynaud-Syndrom
 Esophageale Dysfunktion
 Sklerodaktylie
 Teleangiektasia

CMV: Cytomegalie-Virus

CTGF: Connective tissue growth factor

CENP: Centromerische Polypeptide

CD (4/8): Cluster of differentiation

CCL2: Chemokin-Ligand-2

D

DNSS: Deutsches Netzwerk für systemische Sklerodermie

DNA: Deoxyribonucleic acid

dSSc: diffuse Systemische Sklerodermie

E

ELISA: Enzyme-linked-immunosorbent assay

EKG: Elektrokardiographie

G

GERD: Gastroesophageal-reflux-disease

H

HRCT: High-resolution-computer-tomography

HLA: Human leukocyte antigen

I

IGF-1: Insulinlike-growthfactor-1

IL (4/6/13/17): Interleukin

K

kDa: Kilodalton

L

LE-Zelle: Lupus Erythematodes-Zelle

ISSc: limitierte Systemische Sklerodermie

M

MCTD: Mixed connective tissue disease

MRSS: Modified Rodnan Skin Score

mRNA: Messenger RNA

MCP-1: Monocyte chemotactic protein

O

OR: Odds Ratio

P

PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie

PDGF: Platelet-derived growth factor

R

RNA: Ribonucleic acid

RNAP: Ribonucleic acid polymerase

RSS: Rodnan Skin Score

S

SRC: Sklerodermie bedingte renale Krise

SSc: Systemische Sklerodermie

SLE: Systemischer Lupus Erythematodes

T

TGF-B: Transforming growth factor Beta

Th1/Th2: T-Helferzelle 1/2

Tab: Tabelle

W

WHO: World Health Organisation

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Befall des Stammes	12
Abb. 2: Schematische Darstellung der vaskulären Dysfunktion und der Proliferationsreize	14
Abb. 3: Repräsentative indirekte Immunfluoreszenzmuster antinukleärer und antizytoplasmatischer Autoantikörper auf HEp-2 Zellen: (a) homogen, (b) gepunktet, (c) nukleolär, (d) Zentromer, (e) Nukleäre Punkte, (f) Zytoplasmatisch	20
Abb. 4: Mikrostomie und Zungenbandsklerose	26
Abb. 5: Tabaksbeutelmund mit radiärer Fältelung	26
Abb. 6: Ödematös veränderte Hand	26
Abb. 7: Teleangiektasien	27
Abb. 8: Rattenbissnekrose	27
Abb. 9: Hautdicke gemessen am RSS, abhängig vom Subtyp der SSc und dem Vorhandensein von RNAP-3-Ak	45

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Vorläufige Diagnosekriterien der EUSTAR zur Diagnosestellung der frühen SSc	10
Tab. 2: Einteilung des Schweregrades der Hautbeteiligung durch den Rodnan Skin Score	40
Tab. 3: Korrelationen der multiplen Regression mit dem RSS als abhängige Variable	45
Tab. 4: Korrelationen bei Nutzung der logistischen Regression mit der Nierenbeteiligung als abhängige Variable	46
Tab. 5: Korrelationen im Chi-Quadrat-Test mit X als „Patienten mit RNAP-3-Ak“ Variable	47
 Tabellen im Anhang:	
A 1: Klassifikationskriterien der ACA/EULAR Arbeitsgruppe für Patienten mit SSc	74
A 2: Tumorerkrankungen im Patientenkollektiv mit Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Subtyp der SSc	75
A 3: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests bezogen auf eine Korrelation mit dem Nachweis des RNAP 3-Antikörpers. Klinische Daten und Prävalenzen von Sklerodermie- Manifestationen bei Patienten des St. Josephs Hospital Bochum	76

1. Einleitung

Das Wort Sklerodermie setzt sich aus den griechischen Worten „σκληρός“ sklēros für „hart“ und „derma“ für Haut zusammen. Die Übersetzung lautet demnach „harte Haut“. Unter dem Oberbegriff Sklerodermie wird eine Gruppe autoimmunologisch bedingter Erkrankungen des Bindegewebes zusammengefasst. Bei diesen Erkrankungen kommt es nach einer entzündlichen Phase entweder nur zu einer verstärkten Fibrosierung der Haut und einer Vaskulopathie (zirkumskripte Sklerodermie) oder aber auch zu einer heterogenen Organbeteiligung (systemische Sklerodermie). Die genaue Ätiologie dieser Autoimmunerkrankung ist teilweise noch ungeklärt, jedoch werden sowohl genetische Prädispositionen als auch chemische Substanzen wie Silikatstaub, Aniline und verunreinigte Formen von Tryptophan und ebenso das Zusammenspiel beider Faktoren diskutiert (Tabuenca 1981). Die systemische Sklerodermie (SSc) wird nach dem klinischen Erscheinungsbild in eine diffuse systemische Sklerodermie (dSSc) und eine limitierte systemische Sklerodermie (lSSc) unterteilt (LeRoy u. a. 1988). Dabei sind für die Einteilung sowohl das Verteilungsmuster sowie die Schwere der Hautbeteiligung, als auch die Organbeteiligung von Bedeutung. Man kann sagen, dass Patienten mit der limitierten Variante der SSc im Durchschnitt eine höhere Lebenserwartung haben sowie generell weniger schwere Organkomplikationen aufweisen, als Patienten mit der dSSc. Wenn nun die Möglichkeit bestünde, möglichst früh im Krankheitsverlauf gewisse Komplikationen und Organbeteiligungen vorherzusagen, würde dies maßgeblichen Einfluss auf Screening-Methoden und Therapieansätze haben.

Eine besondere Rolle in Bezug auf die Möglichkeit die Verlaufsformen der SSc zu bestimmen, nehmen spezielle Autoantikörper ein. Diese sind zwar nicht für die Pathogenese der Krankheit verantwortlich, es wurde jedoch nachgewiesen, dass Antikörper, die zum Beispiel gegen Topoisomerase I gerichtet sind, häufiger mit der dSSc vergesellschaftet sind (Mierau u. a. 2011). Auch für die lSSc wurde ein solcher Antikörper gefunden. Es handelt sich um den Anti-Centromer-Antikörper (AC-Ak). Wird dieser im Serum des Patienten gefunden, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass er an der limitierten Form der SSc erkrankt. Es wurden auch weitere Antikörper ermittelt, die mit gewissen klinischen Verläufen vergesellschaftet sind oder zum Beispiel Hinweise auf das Vorliegen eines Mixed-Connective-Tissue-Disease (MCTD) geben (Mierau u. a. 2011). Bereits 1990 wurde dem RNA-

Polymerase III Antikörper eine spezifische Zuordnung zur SSc nachgewiesen (Okano, Steen, und Medsger 1993). Es fiel auf, dass Patienten, bei denen dieser Antikörper gefunden wurde, eher zur diffusen Form der SSc neigten, sowie eine deutlich dickere Haut entwickelten. Weitere Studien ließen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer renalen Krise mit An- oder Oligurie und maligner Hypertonie (SRC) annehmen (Nikpour u. a. 2011, O. C. Meyer u. a. 2007, Santiago u. a. 2007). Die Prävalenzen für das Vorkommen dieser Antikörper unterliegen starken geographischen Schwankungen. Sie reichen von 4-9,4% in französischen Kohorten (Faucher u. a. 2010, O. Meyer u. a. 2010, O. C. Meyer u. a. 2007), bis zu 12% in einer englischen Kohorte (Bunn u. a. 1998), 6% bei japanischen Patienten (Hamaguchi u. a. 2008), 19,4% bei Kanadiern (Santiago u. a. 2007), bis hin zu 25% in einer amerikanischen Patientengruppe (O. C. Meyer u. a. 2007). Da renale Krisen ein besonderes Risiko für die Patienten darstellen (V D Steen u. a. 1990), ist ein gutes Screening für die Prognose gefährdeter Patienten unerlässlich.

1.1 Geschichtliches

Erwähnungen der Erkrankung Sklerodermie findet man schon in Schriften von Hippokrates aus den Jahren 460-370 vor Christus. Die erste sichere Quelle stammt von Carlo Curzio aus dem Jahr 1753 (Benedek and Rodnan 1982). Er veröffentlichte einen Artikel in Neapel. Darin beschreibt er die Patientin Patrizia Galiera, die in sein Krankenhaus überwiesen wird. Carlo Curzio findet eine auffallend dickere und straffere Haut an verschiedenen Stellen des Körpers, eine verkleinerte Mundöffnung und eine Verhärtung der Nackenhaut. Zudem erkennt er eine besondere Kühle der Finger, ohne sonstige Zeichen für eine Minderdurchblutung. So sind die Pulse normal tastbar, die Atmung nicht erschwert und auch die Verdauungsorgane scheinen nicht betroffen. Therapeutisch wurden Milchbäder, kleinere Aderlässe und geringe Mengen an Quecksilber verwendet, worauf es zu einer Besserung der Symptomatik gekommen sei und die Frau als "geheilt" entlassen werden konnte.

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Systemischen SSc weist geographische Unterschiede auf. So reicht die Prävalenz in den USA von 276 pro Million Einwohner in Michigan (Mayes u. a. 2003), bis zu 658,6 bei einem Indianerstamm in Oklahoma (Arnett u.

a. 1996). Auch in Australien liegt die Prävalenz mit 232,2 (Roberts-Thomson u. a. 2006) pro Million Einwohner höher als in Japan, 38 pro Million Einwohner (Tamaki, Mori, und Takehara 1991) und England mit 88 Erkrankten pro Million Einwohner (Allcock u. a. 2004). Frauen erkranken bei einem Verhältnis von 4:1 (Mayes u. a. 2003) –14:1 (Tamaki, Mori, und Takehara 1991) deutlich häufiger als Männer. Wenn man also isoliert die Geschlechterverteilung der diffusen Variante betrachtet, fällt jedoch keine eindeutige Tendenz in Richtung eines Geschlechts auf. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 46.1 +/-15.8. Jahren. Auch sind Farbige häufiger betroffen und weisen verstärkt die diffuse Variante der SSc auf als Weiße (Mayes u. a. 2003).

1.3 Diagnosekriterien

Zur Stellung der Diagnose "Systemische Sklerodermie" hat das American College of Rheumatology (früher American Rheumatism Association, ARA) 1980 erstmals Diagnosekriterien veröffentlicht.

1.3.1 Hauptkriterien

Typische sklerotische Hautveränderungen mit Sklerosierung und Verdickung der Haut proximal der Fingergrundgelenke, im Gesicht, dem Stamm und dem Nacken.

1.3.2 Nebenkriterien

- Sklerodaktylie mit Akrosklerose distal der Fingergrundgelenke.
- Narbige Einziehungen und Substanzverlust der Finger.
- beidseitige basal gelegene Lungenfibrose.

Zur Diagnosestellung müssen entweder das Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien erfüllt sein (Masi et al., 1980). Da diese Diagnosekriterien jedoch besonders für Frühformen oder ISSc eine unzureichende Sensitivität und Spezifität aufweisen, wurden die Diagnosekriterien von LeRoy und Medsger überarbeitet und Merkmale wie die Veränderungen der Nagelkapillaren und die Antikörperprofile eingeschlossen, sodass auch frühe Formen der SSc und der ISSc besser erkannt werden können (LeRoy and Medsger 2001). Aufgegriffen wurde das Problem der Diagnosemerkmale erneut von der European League against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR).

Diese veröffentlichten 2009 ein Diagnoseschema basierend auf Expertenmeinungen (Tab. 1).

Tab. 1: Vorläufige Diagnosekriterien der EUSTAR zur Diagnosestellung der frühen SSc (Matucci-Cerinic et al. 2009)

Hauptkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Raynaud Phänomen - Autoantikörper (ANA, anti-CENP, anti-topoisomerase) - Veränderungen der Nagelkapillaren
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Kalzinose - Puffy Finger (ödematöse Schwellung) - Ulzerationen der Finger - Sphinkterstörungen des Oesophagus - Teleangiektasien - Basale Lungenfibrose (Ground Glass Phänomen) in der High Resolution Computertomographie (HRCT)

Abzugrenzen von den Diagnosekriterien sind die Klassifikationskriterien.

Eine aktuelle Studie zur Klassifikation von SSc Patienten, die in Zusammenarbeit der American College of Rheumatology (ACA) und der EULAR veröffentlicht wurde, erweitert das bestehende Klassifikationssystem von LeRoy und Medsger, indem ein Punktesystem erstellt wurde. In einem langwierigen Prozess, unter Einbeziehung von Experten sowohl der ACA als auch der EULAR, wurden 8 Kriterien identifiziert, mit Hilfe derer auch Frühformen der SSc besser erkannt werden können. Die Kriterien sind in der Tabelle 1 im Anhang aufgeführt.

Ein weiteres Kriterium ist ein „Negativkriterium“. Kommt eine andere, SSc ähnliche Krankheit eher in Frage, so wird der Patient nicht als SSc Patient klassifiziert. Ebenfalls können die Kriterien nicht auf Patienten angewandt werden, die eine Hautverdickung haben, bei der die Finger nicht betroffen sind. Durch dieses Punktesystem konnten die Sensitivität und die Spezifität von ursprünglich 75% und 72% durch die ARA Klassifikation, auf 91% und 92% mit den ACA/EULAR Kriterien erhöht werden (van den Hoogen et al. 2013). Auf Grundlage dieser Klassifikation forscht die EUSTAR nach Diagnosekriterien für die Diagnosestellung der sehr frühen SSc. Die Ergebnisse werden für 2015 erwartet.

Ausgehend von den 1980 durch Masi et al. eingeführten Diagnosekriterien wurde 1988 von LeRoy eine klinische Einteilung der SSc vorgenommen. Dabei unterschieden sie zwischen der ISSc und der dSSc (LeRoy u. a. 1988).

1.4 Limitierte Sklerodermie (ISSc)

Zu den Merkmalen der ISSc gehört das Auftreten eines Raynaud Phänomens, bereits Jahre vor der ersten Hautmanifestation. Die Hautsklerose ist dabei gar nicht vorhanden oder beschränkt sich auf Hände, Unterarme bis zum Ellenbogen, Füße und das Gesicht. Weiterhin sind bei etwa der Hälfte der Patienten Anti-Centromer-Antikörper nachweisbar und es zeigen sich Veränderungen bei der Nagelbettkapillarmikroskopie (LeRoy and Medsger, 2001, LeRoy u. a. 1988).

Generell ist von einer langsamen Progression der Erkrankung auszugehen, sodass Nierenversagen oder eine gastrointestinale Beteiligung erst deutlich später im Krankheitsverlauf auftreten. Auch eine pulmonale Hypertonie tritt erst in der Spätphase auf, jedoch verstärkt bei Patienten die an dieser Manifestation der SSc leiden (Walker u. a. 2007).

Das veraltete Akronym CREST Syndrom wird als eine Variante der limitierten Sklerodermie beschrieben. Kennzeichnend hierfür sind:

C= Calcinosis Cutis: (Kalzifikationen der Haut, meist an den Händen)

Bei den Kalzifikationen handelt es sich um Ablagerungen von Calcium Hydroxylapatit in der Haut und dem Unterhautfettgewebe, die sowohl bei Patienten mit SSc als auch Patienten mit anderen rheumatischen Erkrankungen auftreten können. In den meisten Fällen manifestieren sich die Kalzifikationen als harte weißliche Knötchen, in seltenen Fällen können allerdings auch Ulzerationen mit anschließenden Infektionen auftreten. Diese Ablagerungen entstehen besonders nach Mikrotraumen in schlecht vaskularisiertem oder andersartig verändertem Gewebe. Dabei bilden sich die Ablagerungen trotz eines normalen Calcium/Phosphathaushaltes. Die genaue Ätiopathogenese ist noch nicht abschließend geklärt (Boulman u. a. 2005).

R= Raynaud Phänomen (Vasospasmen mit reversibler Minderperfusion einiger Finger und typischen Farbveränderungen)

E= Esophageal dysmotility (Motilitätsstörungen des unteren Oesophagus)

S= Sklerodaktylie (Substanzverlust der Finger und Rattenbissnekrosen)

T=. Teleangiectasia (Teleangiektasien)

1.5 Overlap-Syndrom

Das Overlap Syndrom wird auch als Mixed Connective Tissue Disease (MCTD) oder SHARP-Syndrom bezeichnet. Das MCTD wird durch eine Mischung von Symptomen des systemischen Lupus Erythematoses (SLE), der SSc und der Dermatomyositis geprägt, ohne dabei eindeutig einer dieser Erkrankungen zugeordnet werden zu können. Die Symptomatik besteht aus geschwollenen Händen, Raynaud-Phänomen, Sklerodaktylie, Arthritis, Polymyositis und interstitieller Lungenerkrankung. Nachgewiesen werden gehäuft U1-RNP Antikörper. Es wurde angenommen, dass die Prognose des MCTD besser sei als die der anderen Erkrankungen. Neueren Studien zufolge hat sich dies jedoch nicht bestätigt, da die Tendenz besteht, dass das MCTD in einen manifesten SLE oder eine SSc übergeht (Venables 2006).

1.6 Diffuse Sklerodermie

Kennzeichnend für die diffuse Variante der systemischen Sklerodermie ist unter anderem ein Auftreten des Raynaud Phänomens innerhalb eines Jahres vor der ersten Hautbeteiligung.



Abb. 1: Befall des Stammes

Der Hautbefall beschränkt sich oft nicht nur auf die Hände und Füße, sondern befällt auch den proximalen Anteil der Akren und den Torso.

Ebenso muss mit einer sehr frühen Beteiligung des Myokards, einer Lungenbeteiligung im Sinne einer interstitiellen Lungenerkrankung, einer diffusen Beteiligung des Gastrointestinaltraktes und einer Nierenschädigung mit Proteinurie und Abfall der glomerulären Filtrationsrate, bis hin zum dialysepflichtigen Nierenversagen und SRC, gerechnet werden.

Auch der Nachweis von SCL-70 Antikörpern bei gleichzeitiger Abwesenheit von Anti Centromer Antikörpern spricht für die Diffuse Sklerodermie (LeRoy u. a. 1988).

1.6.1 Ätiopathogenese

Die exakte Pathogenese der Sklerodermie ist noch nicht bekannt. Es gibt jedoch drei wesentliche Grundaspekte, die für das Krankheitsbild verantwortlich sind:

An erster Stelle ist hier die Vaskulopathie zu nennen, welche auf einer nicht entzündlichen Dysfunktion des Endothels beruht, wodurch es zu einer Gefäßrarefizierung und einer gestörten Gefäß-Neubildung kommt.

Dabei spielt auch ein gestörtes Verhältnis von vasodilatatorisch (Stickstoffmonoxid) und vasokonstriktorisch (Endothelin) wirkenden Substanzen eine Rolle. Bei Patienten mit SSc überwiegt dabei die Konstriktion der Gefäße mit konsekutiver Minderperfusion des versorgten Gewebes und hypoxischer Schädigung (Herrick und Matucci Cerinic 2001, Sambo u. a. 2001). Diese Funktionsstörung ist nicht nur für das Raynaud-Phänomen verantwortlich, sondern auch für die pulmonale Hypertonie, sowie die Nierenschädigung (Fleming u. a. 2009).

An zweiter Stelle steht eine unspezifische Aktivierung des Immunsystems, mit Ausschüttung diverser Zytokine, unter anderem Transforming Growth Factor Beta (TGF β) und platelet-derived growth factor (PDGF) sowie Interleukin-4 (IL-4) und Connective Tissue Growth Factor (CTGF), welche eine diffuse Entzündungsreaktion auslösen und wiederum für den dritten Aspekt der SSc, die übermäßige Aktivierung der Fibroblasten und Myofibroblasten, mitverantwortlich gemacht werden (Hunzelmann und Brinckmann 2010). Die aktivierten Fibroblasten und Myofibroblasten produzieren dabei große Mengen an Kollagen und geben dieses in den Extrazellulärraum ab, was dann zur Fibrose der Haut und

der Organe führt. Ob letzten Endes eine verstärkte Aktivierung oder eine fehlende Hemmung ausschlaggebend für die verstärkte Fibrosierung ist, bleibt unklar, denn auf den Aufbau der extrazellulären Matrix haben unzählige Interleukine und Gene Einfluss (Chizzolini 2007) (vgl. Abb. 2).

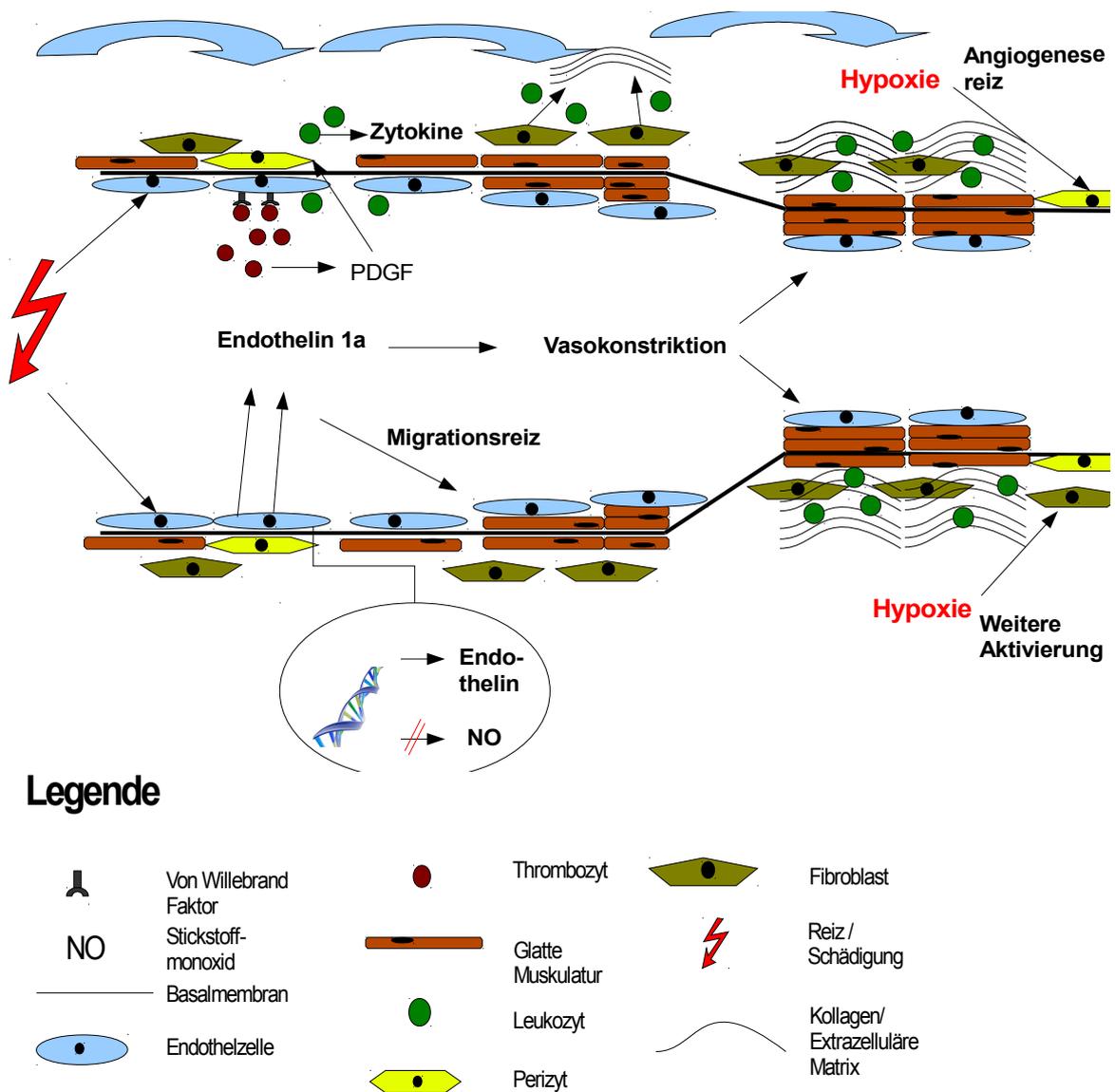


Abb. 2: Schematische Darstellung der vaskulären Dysfunktion und der Proliferationsreize

1.6.2 Immunologische Aspekte der dSSc

Wie bereits bei der Epidemiologie beschrieben, gibt es einen Indianerstamm, bei dem die Prävalenz der SSc überdurchschnittlich hoch ist. Bei Verwandten in diesem Stamm wurden einzelne Nukleotid Polymorphismen (SNP) am Fibrillin-1 Gen nachgewiesen. Dieses Gen beeinflusst den Aufbau der Extrazellulären Matrix

und die Verfügbarkeit von aktiviertem TGF- β und weist eine Korrelation zum Auftreten einer SSc auf (Tan u. a. 1999). Außerdem könnte Fibrillin-1 selber Ziel von Autoantikörpern sein (Tan u. a. 2001). SNPs wurden nicht nur in diesem Gen, sondern auch in weiteren Genen entdeckt, die für zahlreiche Zytokine und deren Rezeptoren kodieren. Dabei sind neben TGF- β auch CTGF und monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) betroffen (Ahmed und Tan 2003). Besondere Bedeutung nehmen auch die SNPs STAT4 und IRF5 ein. Patienten mit der STAT 4 Mutation weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, an der ISSc zu erkranken (Rueda 2009). Im Gegensatz dazu wurde IRF 5 als Risikofaktor für die dSSc ermittelt. Interessant dabei ist, dass IRF 5, als ein für Interferone vom Typ I kodierendes Gen, auch bei anderen Bindegewebserkrankungen, wie z.B. dem SLE, eine Rolle in der Ätiopathogenese spielt. Beide Gene nehmen Einfluss auf die Immunreaktion des Körpers (Ito 2009, Dieudé 2009). Eine große aktuelle Studie bestätigte erneut die beschriebenen Assoziationen und isolierte eine weitere relevante Mutation im CD 247 Gen, welches für die Exprimierung des CD3 Rezeptors auf T-Zellen verantwortlich ist (Radstake, Timothy R D J 2010). In anderen Studien wurde dieser Rezeptor als ein wichtiger Faktor in der Signaltransduktion identifiziert und weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Rezeptor bei chronisch entzündlichen Erkrankungen deutlich weniger exprimiert wird (Krishnan 2001). Weiterhin wurden deutliche Assoziationen zwischen dem Auftreten der SSc und den Human Leukocyte Antigen II (HLA II) Typen DRB1*1104, DQA1*0501, DQB1*0301 Haplotyp und DQB1, bzw. deren Assoziation mit dem Auftreten der SSc spezifischen Antikörper gezeigt (Arnett 2010).

Neben genetischen Ursachen werden auch molekulares Mimikri und Viruserkrankungen wie z.B. Cytomegalie-Virus (CMV) Infektionen als Auslöser der SSc untersucht. Dabei erkennen Antikörper in Patientenseren gleichzeitig das UL-94 Protein von CMV und das NAG-2 Protein, welches auf Endothelzellen und Fibroblasten gefunden wird. Dadurch entstehen Antikörper, welche Kreuzreaktionen hervorrufen können, wodurch es zur Apoptose von Endothelzellen und zur Aktivierung von Fibroblasten kommt (C Lunardi u. a. 2000, Claudio Lunardi u. a. 2006).

Eine weitere wichtige Rolle spielt die T-Zell Infiltration des betroffenen Gewebes bereits in frühen Stadien der Erkrankung und noch vor den ersten Anzeichen für

einen Fibrosierungsprozess (Prescott u. a. 1992, Roumm u. a. 1984). T-Zellen und Makrophagen stellen den Hauptteil des zellulären Infiltrates dar und die Hautdicke scheint mit der Menge der nachgewiesenen T-Zellen zu korrelieren (Fleischmajer, Perlish, und Reeves 1977). Es ist bekannt, dass T-Zellen die Interleukine IL-4, IL-13 und IL-17 produzieren. Genauso wichtig ist, dass Alpha/Beta Rezeptor tragende T-Zellen in den Hautläsionen gefunden wurden, was auf eine Antigen-gesteuerte Aktivierung hindeutet. Zusätzlich findet eine Aktivierung von B-Zellen statt, was aus dem Auftreten verschiedenster Autoantikörper geschlossen wird (Sakkas, Chikanza, und Platsoucas 2006).

Bezüglich der Fibrose geht man davon aus, dass entweder Atypien der Fibroblasten, oder eine verstärkte extrinsische Aktivierung Auslöser für die gesteigerte Kollagenproduktion sind. In einer Studie, bei der die Genexpression der Fibroblasten untersucht wurde, konnten keine signifikanten Unterschiede der Genexpression in Fibroblasten von SSc Patienten im Vergleich zu Fibroblasten von gesunden Personen gefunden werden, was eine extrinsische Aktivierung als Urheber der Überproduktion wahrscheinlich macht (Whitfield u. a. 2003).

Die T-Zell-Population besteht hauptsächlich aus Th2-Helferzellen (Th2), welche, wie bereits beschrieben, eine Vielzahl an Zytokinen produzieren und freisetzen. IL-4 steigert direkt die Kollagenproduktion, verstärkt gleichzeitig die Produktion von TGF-Beta und fördert die Zelladhäsion und Durchwanderung mononukleärer Zellen. Auch IL-13 fördert die Produktion von TGF-B durch Makrophagen, verstärkt die Fibrose jedoch auch durch einen TGF-B unabhängigen Mechanismus (Abraham und Varga 2005). TGF-B, welches von Thrombozyten, Makrophagen, Fibroblasten und T-Zellen produziert wird, steigert die Kollagen- und Proteoglykan-Synthese und bremst den Abbau extrazellulärer Matrix durch die Inhibition der Synthese von Matrix Metalloproteinasen. Außerdem wird die Synthese von Gewebsinhibitoren aktiviert, wodurch weniger Matrix Metalloproteinasen produziert werden (Massagué 1990, Nabel u. a. 1993). Die Rolle von TGF-B ist Gegenstand vieler Studien, was erkennen lässt, dass die Wirkmechanismen vielfältig und komplex sind. Im Normalfall ist TGF-B unter anderem an der Wundheilung und der Reparatur beschädigter Gewebe beteiligt. Die genannten Zellen produzieren TGF-B und geben ihn in die Extrazelluläre Matrix ab, wo er als „latentes TGF-B“ verbleibt. Häufig besitzen Zellen, welche TGF-B produzieren, selber Rezeptoren für TGF-B. Abhängig vom Wirkort setzt TGF-B nach der Aktivierung und

Rezeptorbindung zellspezifische Kaskaden in Gang. Myofibroblasten reagieren nach Bindung von TGF- β mit Kollagenproduktion, Migration und Proliferation (Blobe 2000). Eine Bindung an den TGF β RII führt über eine Reihe von intrazellulären Prozessen, an denen hauptsächlich SMAD Proteine beteiligt sind, zur Geninduktion. Viele profibrotische Gene, wie Typ I Kollagen, plasminogen activator inhibitor-1 alpha-SMA und CTGF, können über den SMAD Signalweg aktiviert werden (Massague 2006). Ein wichtiger Regulator des SMAD Signalweges ist SMAD 7. SMAD 7 inhibiert die aktivierende Kaskade von SMAD 2 und SMAD 4. Bei Patienten mit SSc ist die SMAD 7 Expression verringert, wodurch der hemmende Einfluss entfällt und es zu einer verstärkten Wirkung des TGF- β kommen kann (Abraham 2005, Varga 1995, Pannu 2004). Aber auch nicht SMAD vermittelte Signalwege sind Gegenstand der aktuellen Forschung. So wurden Lipidkinasen, Tyrosinkinase, Proteinkinase und die Calcium abhängige Phosphatase Calcineurin als durch TGF- β aktivierbar identifiziert (Chen 2006, Moustakas 2005).

Neben TGF- β spielen, wie beschrieben, zahlreiche Zytokine eine Rolle im Prozess der Fibrose. IL-17, welches im peripheren Blut und in Hautproben von Patienten mit SSc erhöht ist, induziert die Fibroblastenproliferation und die Expression von IL-6 (Kurasawa u. a. 2000). Letzteres Zytokin unterstützt die Infiltration mononukleärer Zellen durch die Expression endothelialer Zelladhäsionsmoleküle in läsionaler Haut (Fossiez u. a. 1996). Es gibt jedoch auch eine Studie, die vorherrschend Th1-Zellen (Th1) als einhergehend mit einem verlängerten Krankheitsverlauf und Atrophie bei der SSc postuliert (Fujii u. a. 2002, Matsushita u. a. 2006). Dies gibt erneut Rätsel auf, da TH1 Zellen Interferon Gamma (IFN Gamma) produzieren, welches in vitro eher eine Inhibition von Fibrosierungsprozessen bewirkt (Sakkas und Platsoucas 2004).

Wie bereits bekannt, entsteht eine chronische Hypoxie in den betroffenen Geweben. Durch diese Hypoxie sowie eine Komplementaktivierung kommt es zur Expression von PDGF und Chemokin-Ligand-2 (CCL2) der Endothelzellen. Dies förderte einerseits die zunehmende Einwanderung mononukleärer Zellen, andererseits führt PDGF in einer Studie zu einer Intimaverdickung bei Schweinearterien (Nabel u. a. 1993). Hinzu kommt, dass PDGF, wenn es an den Rezeptor bindet, die Freisetzung von Sauerstoffradikalen bewirkt, welche direkt schädigend auf das Gewebe wirken und Fibrosierungsprozesse zur Folge haben.

In Seren von Patienten mit SSc wurden Antikörper gegen PDGF-Rezeptoren gefunden, deren Bindung zu einer Aktivierung und zur Freisetzung o.g. Radikale führt. Diese Antikörper wurden bisher ausschließlich bei Patienten mit SSc nachgewiesen und scheinen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung der SSc einzunehmen (Baroni 2006).

Einen weiteren Faktor für die Vaskulopathie könnten Antiendothel-Antikörper darstellen, welche zur Apoptose von Endothelzellen führen (Worda u. a. 2003). Apoptotische Endothelzellen können ihrerseits wiederum Fibroblasten und Makrophagen aktivieren (Laplante u. a. 2005, Hénault u. a. 2006).

Das Wachstumsmedium von apoptotischen Endothelzellen inhibiert die Apoptose von Fibroblasten und aktiviert die Differenzierung von Myofibrozyten sowie deren Kollagenproduktion. Weiterhin bindet bei der Apoptose freiwerdende DNA-Topoisomerase I an Fibrozyten. Diese Bindung führt in Anwesenheit von Anti-Topoisomerase I Antikörpern wiederum zu einer Aktivierung von Monozyten.

1.6.3 Histologische Aspekte

Histologisch fällt bei der Systemischen Sklerodermie eine frühzeitige Entzündungsreaktion auf. Diese geht mit perivaskulärer Infiltration von T-Helferzellen (CD-4 und CD-8), Monozyten, Mastzellen und Histozyten einher. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nimmt diese Entzündungsreaktion jedoch ab. Zusätzlich kommt es zu einer Verminderung der kleinen Gefäße besonders im Stratum papillare, wobei die Anzahl der Gefäße mit Progression der Erkrankung sinkt. Weiterhin kommt es zu einer Proliferation und Hyalinisierung der Intima und zu einer Einengung des Gefäßlumens (Prescott u. a. 1992).

Neben einer Zunahme der extrazellulären Matrix durch verstärkte Kollagenproduktion, fallen zusätzlich ödematös verdickte und atypische Kollagenbündel auf. Von Bedeutung hierbei ist, dass nur die Fibrozyten in der Nähe der Monozyten eine abnormale Bindegewebsproduktion zeigen (Kähäri u. a. 1988).

1.6.4 Antinukleäre Antikörper

Antinukleäre Antikörper (ANA) sind Antikörper, die sich gegen Strukturbestandteile von im Zellkern befindlichen Proteinen richten. Bereits 1948 gelang es serologische Merkmale bei Patienten mit SLE zu finden. Man beobachtete

sogenannte Lupus-Erythematodes-Zellen (LE-Zellen). Bei LE-Zellen handelt es sich um polymorphe Lymphozyten, welche Zellkerne als Einschlusskörper aufweisen. Brachte man normale Knochenmarkzellen und Serumproben von Patienten mit SLE zusammen, wurden Zellkerne frei und bildeten Antigen-Antikörper-Komplexe, welche anschließend phagozytiert wurden und als Einschlusskörper nachweisbar waren (Hargraves, Richmond, und Morton 1948). Dabei wurden Anti-Histon Antikörper nachgewiesen.

In der Folgezeit wurden mittels verschiedenster Verfahren ANAs kenntlich gemacht und bestimmt. Über 20 Jahre lang wurde eine modifizierte Variante des ursprünglichen LE Tests verwendet, bei der Lymphozyten mit zerstörter Hülle die Knochenmarkzellen ersetzen, erst dann wurde die Methode, durch eine mittlerweile überarbeitete Variante der indirekten Immunfluoreszenz-gesteuerten Antikörpersuche, abgelöst. Diese hatte den Vorteil, auch andere ANAs außer den Anti-Histon Ak nachweisen zu können und ist bis heute der Goldstandard für den Nachweis von ANA (American College of Rheumatology. American College of Rheumatology position statement: methodology of testing for antinuclear antibodies. pp. 1–3, 2009, (<http://www.rheumatology.org/>) (Almeida González u. a. 2010). Dabei werden Hep2 Zellen benutzt, um sie mit Patientenseren zu inkubieren. Die Hep2 Zellen entstammen einer Zelllinie aus einem Plattenepithelkarzinom des Larynx. Dadurch hat man Zellkerne aus menschlichen Zellen, welche deutlich sensitiver für den Nachweis von ANAs sind, als die zuvor benutzten tierischen Zelllinien (Cook 1998). Weiterhin ergeben sich Muster bei der Anordnung der Antikörper um die Zellkerne. Diese Muster können Hinweise auf den Antikörper geben, welcher hauptsächlich im Serum vorhanden ist. Man unterscheidet meist vier Fluoreszenzmuster (vgl. Abbildung 3).

Das Auftreten antinukleärer Antikörper ist nicht zwangsläufig mit einer Autoimmunerkrankung vergesellschaftet, sodass allein der Nachweis nicht zur Diagnosestellung ausreicht. Niedrige bis mittelhohe ANA-Titer werden auch bei gesunden

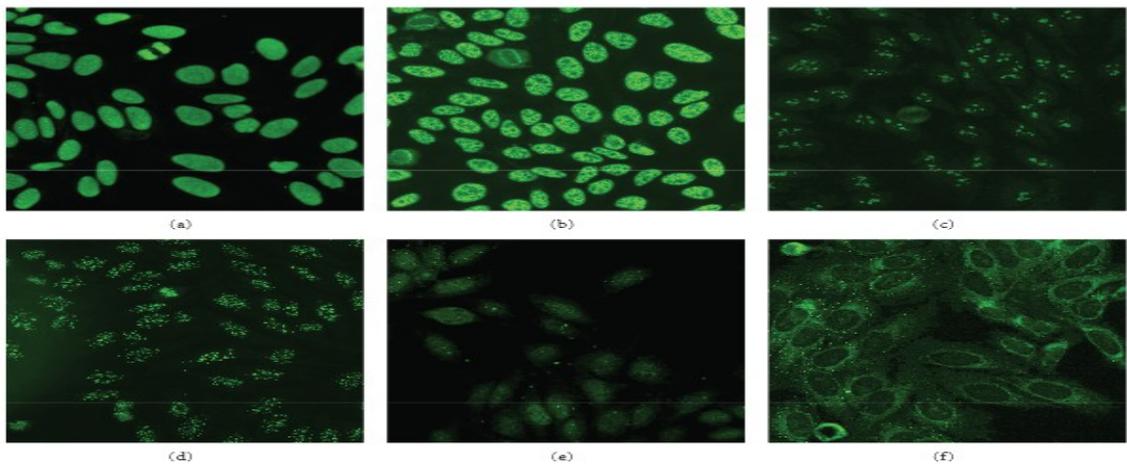


Abb. 3: Repräsentative indirekte Immunfluoreszenzmuster antinukleärer und antizytoplasmatischer Autoantikörper auf HEp-2 Zellen: (a) homogen, (b) gepunktet, (c) nukleolär, (d) Zentromer, (e) Nukleäre Punkte, (f) Zytoplasmatisch (Voigt u. a. 2012)

Menschen nachgewiesen, sodass eine direkte Rolle der ANAs als Pathomechanismus unwahrscheinlich ist. Andersherum ist die Spezifität der ANAs beim SLE mit 99% und bei der SSc mit 95% sehr hoch. Mittlerweile werden antinukleäre Antikörper nicht nur zum Nachweis eines SLE hinzugezogen, sondern zur Diagnostik verschiedenster Autoimmunerkrankungen, wie auch der SSc.

1.6.5 Antikörperprofile bei SSc

Die SSc ist vergesellschaftet mit dem Auftreten verschiedener ANAs. Es gibt keine eindeutigen Zuordnungen von Antikörpern zu definierten klinischen Manifestationen und die Antikörper sind scheinbar nicht ursächlich verantwortlich für die Pathogenese der Sklerodermie. Trotzdem ist die Bestimmung der Antikörperentität von prognostischem und diagnostischem Nutzen, da durchaus Korrelationen zwischen den jeweils nachgewiesenen Antikörpern und dem Subtyp der SSc, sowie den damit verbundenen Ausprägungen der Krankheit bestehen. Auffallend in diesem Zusammenhang sind geographische und damit genetische Einflüsse auf die prädiktive Qualität der nachgewiesenen Antikörper. Im Schnitt lassen sich bei etwa 94,2% der Patienten ANAs nachweisen (Mierau u. a. 2011). In zahlreichen Studien und durch eine nützliche deutsche Studie mit 863 untersuchten Patienten erneut bestätigt, wurden fünf Autoantikörper identifiziert,

die direkt mit der Systemischen Sklerodermie, beziehungsweise den Subtypen und Mischformen der Systemischen Sklerodermie assoziiert sind. Diese sind:

- **Anti-Centromer-Antikörper (AC-Ak)**
- **Anti-Topoisomerase 1 (SCL-70) Antikörper**
- **PM-Scl Antikörper**
- **U1-ribonucleoprotein (U1-RNP)**
- **RNA-Polymerase (RNAP)**

Aufgefallen ist dabei, dass das gleichzeitige Auftreten von mehreren SSc-spezifischen Antikörpern selten ist. Außerdem verändert sich ein Antikörperprofil im Verlauf der Erkrankung sehr selten (Mierau u. a. 2011).

1.6.5.1 Anti-Centromer-Antikörper

AC-Ak wurden erstmalig von Moroi et al. im Jahr 1980 beschrieben und lassen sich in etwa 38% der ANA-positiven Patientenserum nachweisen (Tan 1989). Obwohl mindestens sechs centromerische Polypeptide als mögliche Antigene identifiziert wurden (CENP A bis F), ist CENP-B, welches ein 80-Kilodalton (kDa) haploides DNA-Bindungsprotein ist, als Hauptantigen ausgemacht worden (Earnshaw u. a. 1987, Masumoto u. a. 1989, Yasuhito Hamaguchi 2010). Selten werden AC-Ak bei gesunden Personen oder Patienten mit anderen Bindegewebserkrankungen gefunden. Assoziationen sind allerdings aufgefallen mit dem Auftreten einer primären biliären Cirrhose (Makinen u. a. 1983, S. L. Lee, Tsay, und Tsai 1993). Assoziiert sind diese Antikörper mit einem limitierten Hautbefall, dadurch einem deutlich niedrigeren Rodnan-Skin-Score, einem späteren Auftreten der Krankheit und einem selteneren Organbefall. AC-Ak scheinen ein Risiko für die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie in der späten Phase der Erkrankung darzustellen (Walker u. a. 2007). Während die Ausprägung des Raynaud Phänomens in der weißen und afroamerikanischen Bevölkerung zu 42-61% mit Ulzerationen oder "Pitting-Scars" einhergeht (Mitri u. a. 2003, Ferri u. a. 2002), leiden nur etwa 11-17% der japanischen Patienten mit demselben Antikörperprofil an diesen Komplikationen (Y Hamaguchi u. a. 2008). Bei 49,3 Patienten mit limitierter Sklerodermie wurden AC-Ak gefunden, im Gegensatz dazu nur bei 6,9% der Patienten mit diffuser Sklerodermie.

1.6.5.2 Anti-Topoisomerase I Antikörper (SCL-70)

Anti-Topoisomerase I Antikörper richten sich gegen ein chromatin-assoziiertes Antigen, welches als Topoisomerase I identifiziert wurde (Shero u. a. 1986). Topoisomerase I ist ein 70 kDa wiegendes Protein, welches erstmals aus dem Material des Nukleus bei einem Patienten mit Sklerodermie isoliert wurde. Daher rührt auch die frühere Bezeichnung als Scl-70 (Douvas, Achten, und Tan 1979). DNA-Topoisomerase I hilft im Zellkern bei der Lösung der superhelikalen Struktur der DNA, Transkription oder Replikation. Es gibt viele Formen der Topoisomerase, welche eine wichtige Rolle im DNA-Metabolismus und der Regulation der Chromosomenstruktur spielen (Wang 1991, Hsieh 1992).

Dass es sich bei dem gefundenen Protein um Topoisomerase I handelt, wurde erst später auf Grund biochemischer Kriterien herausgefunden (Shero u. a. 1986). Das Ursprungprotein ist 100 kDa schwer und kommt im Zellkern vor. Das zuerst nachgewiesene Produkt entsteht durch Proteolyse bei der Aufbereitung der Proben. Der Prozess kann verhindert werden, indem Proteaseinhibitoren während der Isolierung verwendet werden (Guldner u. a. 1986). Weshalb Antikörper gegen diese Strukturen gebildet werden, ist jedoch nicht abschließend geklärt. Auch hier wird unter anderem molekulares Mimikri vermutet (Kato u. a. 1993).

Bei der Häufigkeitsverteilung des Anti-Topoisomerase I Antikörpers fallen ethnische Unterschiede auf. So scheint der Antikörper bei Japanern und Thai häufiger vorzukommen als bei Weißen (Reveille u. a. 2001, Yasuhito Hamaguchi 2010). Mierau's Studie, dessen Ergebnisse sich mit denen anderer Studien decken, ermittelte, dass 30,1% der Kohorte Anti-Topoisomerase I Antikörper positiv waren. Dabei konnte bei 56,6% der Patienten mit diffuser Sklerodermie dieser Antikörper nachgewiesen werden. Bei Auftreten dieses Antikörpers waren die betroffenen Patienten eher männlich, wiesen einen höheren RSS auf, hatten häufiger digitale Ulzerationen, eine Lungenfibrose, Dyspnoe, restriktive Lungenerkrankung und Gelenkbeteiligung. Den meisten Studien nach, ist mit dem Auftreten der SCL-70 Antikörper jedoch kein erhöhtes Risiko für ein Nierenversagen zu erwarten (Mierau u. a. 2011, Hanke u. a. 2009, Nguyen u. a. 2011). Generell ist der Nachweis des Anti-Topoisomerase-I Antikörpers ein Marker für eine schlechtere Prognose.

1.6.5.3 RNA-Polymerase-III-Antikörper (RNAP-3 Antikörper)

Diese Antikörper richten sich gegen RNA-Polymerase 3. Es existieren 3 Varianten von RNA-Polymerasen, wobei jede eine eigene Funktion übernimmt. Generell unterliegt der RNA-Polymerase die Translation von DNA in verschiedene RNAs. Dabei ist die RNA-Polymerase DNA abhängig. Die RNA-Polymerasen sind kompliziert zusammengesetzte Proteine, wobei die Grundstruktur aus zwei Einheiten sehr schwerer Polypeptide besteht, die mit wenigstens 6 weiteren kleineren Untereinheiten verknüpft sind (Geiduschek und Tocchini-Valentini 1988, Young 1991). RNA-Polymerase I synthetisiert ribosomale RNA (rRNA), RNA-Polymerase II translatiert alle Proteinkodierenden Sequenzen sowie kleinere „small nuclear RNA (snRNA). RNA-Polymerase III synthetisiert 5S-rRNA, tRNA und einige andere snRNAs (Mosrin und Thuriaux 1990, Sentenac 1985, Lee und Craft 1995). Die Antikörper bei Sklerodermiepatienten richten sich hauptsächlich gegen RNA-Polymerase I und III, wobei auch Kreuzreaktionen vorkommen, sich Antikörper also nicht nur spezifisch an z.B. RNA-Polymerase III binden, sondern auch RNA-Polymerase I opsonieren (Okano, Steen, und Medsger 1993). Patientenserum von einigen Sklerodermiepatienten inhibierten in vitro sogar alle 3 RNA-Polymerasen (Kuwana u. a. 1993). In vivo gibt es jedoch keine sicheren Hinweise darauf, dass die Antikörper die Transkription beeinflussen. Die Häufigkeit für das Auftreten von RNAP3 Antikörpern scheint geographischen Schwankungen zu unterliegen. So finden sich in Studien mit Kohorten aus Nordamerika Prävalenzen von 10-25% (O. C. Meyer u. a. 2007, Nguyen u. a. 2011, Chang u. a. 1998) . In Europa finden sich Zahlen zwischen 4%-31,5% (Bunn u. a. 1998, Hesselstrand u. a. 2003, O. C. Meyer u. a. 2007, Mierau u. a. 2011). Typisch für das Auftreten von RNAP3-Antikörpern ist ein durchschnittlich höherer Rodnan Skin Score. Ebenfalls wurde ein erhöhtes Risiko für SRC beobachtet (Nikpour u. a. 2011, O. Meyer u. a. 2010, Santiago u. a. 2007). Der Antikörper wird eher bei Patienten mit der dSSc gefunden. Außerdem wurde eine Erhöhung der Kreatinkinase (CK) bei Patienten mit RNAP 3 festgestellt, wobei gleichzeitig keine verstärkte Muskelbeteiligung festgestellt werden konnte (Mierau u. a. 2011). Zudem besteht der hochgradige Verdacht, dass RNAP-3 positive Patienten ein erhöhtes Risiko haben, an einem Malignom zu erkranken (Shah u. a. 2010, Nikpour u. a. 2011, Moinzadeh 2014).

1.6.5.4 PM-SCL Ak

Die genaue Funktion und der Ursprung des PM-SCL Antigens ist noch nicht abschließend geklärt. Diskutiert wurden PM-SCL als Präribosomen auf Grund ihrer Form und ihrer Lokalisation im Nukleolus (Reimer u. a. 1986). Neuere Studien identifizierten zwei Hauptantigene:

Die meisten Antikörper erkennen ein etwa 100 kDa schweres Protein, PM/ScI 100, während andere ein 75-80 kDa Protein erkennen (PM/ScI-75) (Gelpi u. a. 1990, Ge u. a. 1994). Auf Grund struktureller Ähnlichkeiten zu einem Exosom in Hefepilzen wird der Komplex, in dem die Proteine vorkommen, auch „menschliches Exosom“ genannt. Diese Komplexe spielen eine entscheidende Rolle in der Synthese von Ribosomen und werden von 11 Exoribonukleasen gebildet (Mitchell u. a. 1997). Die Häufigkeit für das Auftreten von Anti-PM-SCL wird mit 2-6% angegeben (Mierau u. a. 2011). Der PM-SCL Antikörper wird typischerweise bei Patienten mit Overlap Syndrom und starker myositischer Komponente gefunden (Cepeda und Reveille 2004). Passend zu dieser Symptomatik, geht das Vorhandensein der Anti PM-SCL Antikörper mit einer erhöhten CK im Blut einher. Erkrankte, bei denen dieser Antikörper gefunden wird, haben meist einen gutartigen Verlauf und seltener eine Organbeteiligung. (Mierau u. a. 2011, Vandergheynst u. a. 2006)

1.6.5.5 U1-ribonucleoprotein-Antikörper (U1-RNP)

U1-RNP-Antikörper richten sich gegen 70 kDa Proteine, die im Zusammenhang mit U1-RNA stehen und den U1-snRNP Komplex formen. SnRNPs sind RNA Komplexe und kommen in allen eukaryotischen Zellkernen vor. Zusammen mit vielen anderen Proteinen formen diese das Spliceosom, welches an der Produktion von Prä-mRNA beteiligt ist (Migliorini u. a. 2005). U1-RNP Antikörper scheinen, ähnlich den PM-SCL Antikörpern, eine starke Assoziation zum Overlap Syndrom zu haben. So wurde bei 28% der Patienten mit Overlap Syndrom U1-RNP nachgewiesen. Assoziationen zu einer Organbeteiligung ergeben sich nicht, mit Ausnahme einer gehäuft vorkommenden isolierten pulmonalen Hypertonie (Mierau u. a. 2011, Hashimoto u. a. 2012). Außerdem werden U1-RNP-Antikörper bei 25-47% der Patienten mit einem SLE nachgewiesen (Arnett u. a. 1988, Tápanes u. a. 2000).

1.7 Klinik

1.7.1 Kutane Symptome

Die nach außen sichtbaren Symptome der Erkrankung, das Raynaud-Syndrom und die Hautsklerose, sind meist auch die ersten Symptome, die auf das Vorliegen der Erkrankung hinweisen. Zwar ist das Raynaud Phänomen pathophysiologisch kein direktes Symptom der Haut, jedoch wird die Diagnose an Hand des klinischen Erscheinungsbildes gestellt, welches bei Kälte zu beobachten ist und sich an einer Verfärbung der Finger zeigt. Daher bezeichnen wir neben der Hautsklerose auch das Raynaud Phänomen als kutanes Symptom.

1.7.1.1 Raynaud-Phänomen und Nagelkapillarmikroskopie

Das Raynaud-Phänomen wurde von Maurice Raynaud 1862 erstmalig beschrieben (Raynaud M. *Del 'asphyre et de la gangrene symetriques des extremities*. Paris, 1862, Translated by Thomas Barlow, London: New Sydenham Society, 1888). Klassischerweise liegt dem Phänomen ein Gefäßspasmus mit anschließender Minderdurchblutung der Finger zugrunde, der meist durch Kälte verursacht wird. Durch die Ischämie und der nachfolgenden Hyperämie nach Lösung des Gefäßkrampfes, kommt es zu den typischen Verfärbungen der Finger. Dabei werden die Glieder zunächst weiß, dann bläulich und letztlich, durch die wiederhergestellte Durchblutung, deutlich rot.

Der Gefäßspasmus bei Patienten mit SSc könnte, neben dem bereits erwähnten Ungleichgewicht zwischen vasodilatatorischen und vasokonstriktorischen Mediatoren, durch eine veränderte Aktivität von Alpha-2c Rezeptoren in der glatten Muskulatur der Arteriolen begünstigt werden (Flavahan u. a. 2000, Freedman, Girgis, und Mayes 1999). Die Prävalenz des Raynaud-Syndroms in der Normalbevölkerung liegt bei 5-10% (Maricq u. a. 1986) und bei jungen Frauen sogar bei 20-30% (Olsen und Nielsen 1978). Es findet sich jedoch eine Häufung bei Erkrankungen des Bindegewebes wie der SSc, bei der nahezu alle der Erkrankten das Phänomen aufweisen. In 70% der Fälle ist es sogar das erste Symptom vor Beginn der Hautmanifestation. Es kann bereits 20 Jahre vor den anderen Symptomen auftreten (Belch 1991). Vor diesem Hintergrund ist die möglichst frühe Unterscheidung zwischen einem primären Raynaud-Phänomen, ohne zugrunde liegende rheumatische Erkrankung, und einem sekundären Raynaud-Phänomen sinnvoll.



Abb. 4: Mikrostomie und Zungenbandsklerose



Abb. 5: Tabaksbeutelmund mit radiärer Fältelung

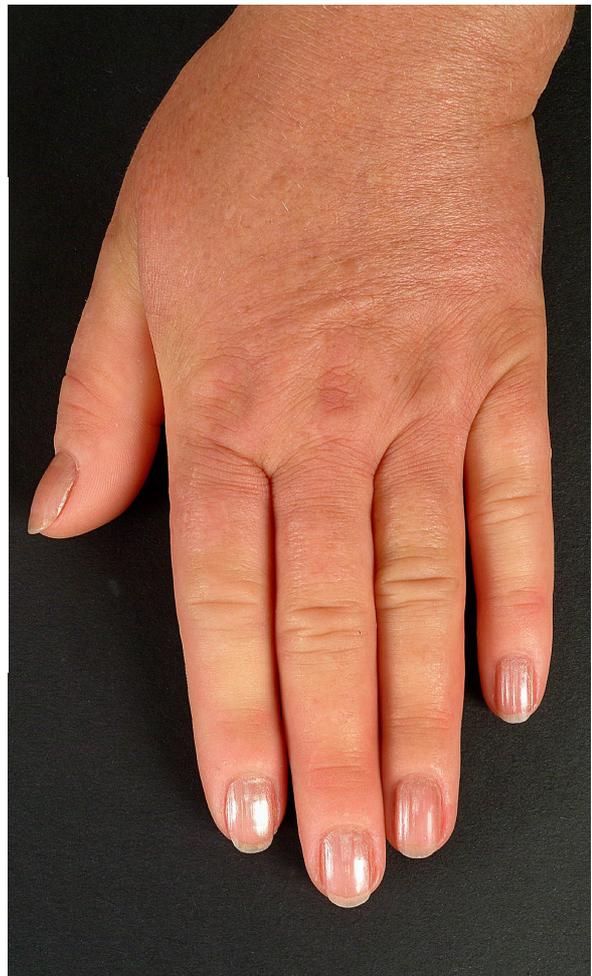


Abb. 6: Ödematös veränderte Hand



Abb 8: Rattenbissnekrose



Abb. 7: Teleangiektasien

Eine Möglichkeit bietet die Video Nagelfalzkapillarmikroskopie (NVC). Einen Normalbefund stellen gleichmäßig angeordnete Kapillaren dar, welche jedoch starken interindividuellen Schwankungen unterliegen. Dabei fehlen bei gesunden Patienten jedoch Megakapillaren und Gefäßabbrüche (Cutolo u. a. 2006).

Es gibt eine Einteilung der NVC Befunde in ein frühes Stadium (E für „early“), ein aktives Stadium (A für „active“) und ein spätes Stadium (L für „late“). Dabei ist das frühe Stadium geprägt von Megakapillaren und kleineren Einblutungen. Diese Befunde sind besonders in frühen Stadien zur Diagnose der SSc wichtig. Im aktiven Stadium der Erkrankung sind die genannten Symptome deutlicher ausgeprägt. Im Spätstadium der Erkrankung finden sich Gefäßabbrüche und eine Gefäßrarefizierung, sowie Strukturveränderungen der Gefäße (Cutolo u. a. 2000).

Die Kapillarveränderungen werden zwar besonders häufig bei SSc Patienten gefunden, sind jedoch nicht pathognomonisch für diese Erkrankung. Auch Patienten mit anderen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, z.B. SLE, Polymyositis und undifferenzierte Bindegewebserkrankung (undifferentiated connective tissue disease UCTD), können Veränderungen der Kapillaren aufweisen (Nagy und Czirják 2004). Mittels der NVC können bereits in frühen Stadien die Fließgeschwindigkeiten und abnorme Gefäßveränderungen, ohne Risiko für den Patienten, nachgewiesen werden. Die NVC nimmt also einen hohen Stellenwert bei der Differenzierung zwischen einem primären Raynaud-Phänomen und einem sekundären, mit einer Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis assoziierten, Raynaud-Phänomen ein (Blockmans, Beyens, und Verhaeghe 1996) (Mannarino u. a. 1994). Therapeutisch stehen an erster Stelle die Vermeidung von Kälteexposition, das Tragen von Handschuhen und Taschenwärmern. Als hilfreich hat sich auch das Kneten warmer Hirse herausgestellt.

Medikamentös werden in erster Linie Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ verwendet. In zahlreichen Studien konnte eine Reduzierung der Schwere und Häufigkeit ischämischer Anfälle durch die Gabe von oralem Nifedipin nachgewiesen werden (Thompson u. a. 2001). Bei schwerem Raynaud Phänomen und Versagen der Nifedipintherapie, sollten intravenöse Prostanoiden wie Iloprost zum Einsatz kommen. Auch für diese Medikamente konnte eine Verbesserung der Raynaudsymptomatik nachgewiesen werden (Pope u. a. 2000).

1.7.1.2 Hautsklerose

Die Fibrose der Haut steht, wie Name der Erkrankung schon sagt, im Vordergrund der Symptome der Sklerodermie. In der Regel bildet sich die Sklerose zunächst an den distalen Extremitäten, hauptsächlich den Händen, seltener den Füßen und etwas später auch im Gesicht, einschließlich des Zungenbändchens (vgl. Abb. 4) und der Lippen. Daraus resultiert der klinische Begriff des "Tabaksbeutel" Mundes (vgl. Abb. 5), der rein phänotypisch die periorale Fältelung beschreibt. Die Mundöffnung wird deutlich kleiner (Mikrostomie) und auch das Lippenrot wird schmaler (Mikrocheilie) . Im Spätstadium ist die gesamte Gesichtshaut verhärtet, sodass eine mimische Reaktion kaum noch möglich ist und man von einem Maskengesicht spricht. Bei der limitierten Form beschränkt sich die Fibrose oft auf

die distalen Akren und das Gesicht. Bei Patienten mit der diffusen Systemischen Sklerodermie schreitet die Verhärtung fort und betrifft im späteren Verlauf auch den Stamm. Die Fibrosierung läuft dabei in drei Stadien ab: Zunächst kommt es zu einer ödematösen Schwellung der Hände und Finger (vgl. Abb. 6). Im weiteren Verlauf dann zur Sklerose und anschließend zur Atrophie. Durch die Schrumpfung der Haut kann es zu Kontrakturen sowohl der proximalen Interphalangealgelenke als auch zu Kontrakturen an größeren Gelenken, wie z.B. den Ellenbogen kommen. Neben der Sklerose finden sich häufig Teleangiektasien (vgl. Abb. 7) und Nekrosen der Fingerkuppen und sogenannte Rattenbissnekrosen (vgl. Abb. 8). Ebenfalls werden Kalzifikationen beobachtet. Die Therapie aktiver Fingerulzerationen kann sowohl mit Nifedipin als auch mit intravenösem Iloprost erfolgen. Für beide Medikamente wurde eine kürzere Abheilungszeit der Nekrosen beschrieben (Rademaker u. a. 1989, Scorza u. a. 2001). Bosentan, hauptsächlich verwendet zur Therapie der PAH, hat zwar keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit mit der Ulzerationen verheilen, jedoch konnte ein protektiver Effekt auf das Auftreten neuer Ulzera beobachtet werden. Neue Ulzerationen konnten um 30% reduziert werden. Bosentan sollte also nach gescheiterten Therapieversuchen mit Kalziumantagonisten und Prostanoiden in Erwägung gezogen werden (Matucci-Cerinic u. a. 2011). Obwohl bis vor kurzem eine Korrelation zwischen Hautdicke und Organbefall angenommen wurde, haben mindestens zwei Studien gezeigt, dass eine initial dickere Haut ohne Verbesserung des Befundes, zwar mit einer kürzeren Überlebenszeit einhergeht, es bei der Häufigkeit des Auftretens einer Organbeteiligung, im Vergleich zu einer initial geringen Hautbeteiligung, jedoch keine signifikanten Unterschiede gibt. Assoziationen mit dickerer Haut zeigten sich eher in Hinblick auf das Auftreten von Rattenbissnekrosen und einer häufigeren gastrointestinalen Beteiligung (Hanitsch u. a. 2009). Trotzdem bleibt die Messung der Hautdicke mit Hilfe des Modified Rodnan Skin Scores (MRSS) eines der schnellsten, unkompliziertesten und validesten Verfahren zur Abschätzung der Überlebenszeit (Clements PJ, Meedsger TA Jr, Feghali CA. Cutaneous involvement in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, eds. Systemic sclerosis, 2nd edition. Lippincott, Williams and Wilkins, 2004;129–50).

Medikamente, deren Wirksamkeit auf die Hautdicke durch Studien belegt ist, gibt es nicht viele. Für Methotrexat (MTX) wurde ein positiver Effekt, gemessen an einer Verbesserung des Rodnan Skin Scores, beschrieben (Kroft u. a. 2009).

Therapeutisch genutzt werden ebenfalls Cyclophosphamid, Mycophenolat Mofetil, Azathioprin und Ciclosporin A. Deren Wirksamkeit auf die Entwicklung der Hautsklerose ist jedoch in der Regel gering und wird häufig mit starken Nebenwirkungen erkauft (Sticherling 2012, Kowal-Bielecka u. a. 2009). Die Therapieentscheidung muss also für jeden Patienten individuell und unter Einbeziehung der Risiken getroffen werden.

1.7.2 Organbeteiligung und Therapie

Hauptmerkmal der SSc ist die Beteiligung der inneren Organe wie Herz, Lunge, Niere und des Gastrointestinal-Traktes (GI-Trakt). Die Überlebenszeit limitierender Faktor ist in der Regel die Schwere der Organbeteiligung. Wichtigste prognostische Marker sind dabei der Lungenbefall und die Funktion der Niere (Hunzelmann, Genth, Krieg, Lehmacher, u. a. 2008). Da je nach Krankheitsentität der Verlauf sehr schnell sein kann, empfiehlt sich ein regelmäßiges Screening der Patienten auf das Vorliegen von Organbeteiligungen.

Im Folgenden werden die betroffenen Organe im einzelnen aufgeführt sowie die therapeutischen Ansätze erläutert.

1.7.2.1 Oesophagus und Gastrointestinaltrakt

In über 85% der Fälle findet sich eine Beteiligung des Oesophagus und des Gastrointestinaltraktes. Dies äußert sich in Hypomotilität, Dysphagie, Reflux und dadurch verursachte Barretttschleimhaut. Die Symptomatik erklärt sich durch eine Abnahme und Fragmentierung der glatten Muskulatur mit anschließender Fibrosierung. Durch die verzögerte Magenentleerung kommt es zu Hyperazidität. In Verbindung mit der Hypomotilität des Oesophagus und einer daraus resultierenden Sphinkterschwäche kommt es zum Reflux und den klinischen Folgen dessen (Mittag und Haustein 1998). Zwar ist der Oesophagus am häufigsten betroffen, jedoch kann es auch im Dünn- und Dickdarm zu atonischen Erweiterungen und Konstriktionen kommen. Symptomatisch äußert sich dies in Obstipation und Diarrhö, bis hin zu einem paralytischen Ileus (Young, Rose, und Reynolds 1996). Histologisch fällt eine leichte Entzündung im Bereich der glatten

Muskulatur auf. Eine Oesophagusbeteiligung kann sowohl durch eine Oesophagogastroduodenoskopie als auch durch einen Barium-Breischluck diagnostiziert werden. Biopsien aus dem Duodenum eignen sich zudem zur Überprüfung möglicher Malabsorptionssyndrome. Zur Bestimmung eines Refluxes eignet sich die 24 Stunden pH- Messung (Hunzelmann, Genth, Krieg, Meurer, u. a. 2008). Therapeutisch steht die Kontrolle des Refluxes im Vordergrund. Primär sollte eine diätetische Beratung erfolgen, verbunden mit den Hinweisen auf das Schlafen mit erhöhtem Oberkörper, der Vermeidung von Nikotin, fetten Speisen, Schokolade und Alkohol. Zusätzlich sollte eine medikamentöse Therapie mit Protonenpumpenhemmern erfolgen. Zwar gibt es keine Studien, welche die Behandlung des Refluxes bei SSc-Patienten untersucht haben, jedoch ist die erfolgreiche Therapie des Gastro-Oesophagealen-Refluxes (GERD) mit Hilfe von Protonenpumpenhemmern gut dokumentiert (Chiba u. a. 1997).

Generell ist die Behandlung der gastrointestinalen Beteiligung bei SSc Patienten schlecht untersucht, sodass es keine verlässlichen Studien zum Nutzen von Prokinetika gibt. Durch die Hypomotilität und die verzögerte Darmpassage kann es zu bakterieller Überbesiedelung des Magens oder des Darms kommen. In diesem Fall sollte eine antibiotische Therapie erfolgen (Gasbarrini u. a. 2007).

1.7.2.2 Lunge

Als zweithäufigstes Organ ist mit 40-90% die Lunge betroffen. Die Lungenerkrankung ist, seit der Behandlung der SRC mit ACE-Hemmern, die häufigste Todesursache bei Sklerodermiepatienten geworden (Virginia D Steen und Medsger 2007). Die Sklerodermie kann einerseits zu einer isolierten pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH), andererseits zu einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) mit Lungenfibrose führen. Die PAH ist definiert als ein Blutdruck innerhalb der Lungenarterien > 25 mm/Hg, ermittelt durch Rechtsherzkatheterisierung und unter Ausschluss einer Erkrankung des linken Ventrikels und eines thrombembolischen Ereignisses (Chatterjee 2011). Die PAH gilt üblicherweise als eine Spätkomplikation der ISSc, wobei jedoch eine Zuordnung oder Assoziation zu einem Subtyp der SSc bisher nicht explizit nachgewiesen werden konnte (Steen 2003). Die Prävalenz der PAH wird aktuell mit 10-12% angegeben (Condliffe u. a. 2009), wobei die Zahlen zwischen 4,9-26,7 % schwanken (Lambova und Müller-Ladner 2010). Die PAH ist primär durch eine

konzentrische Intimaproliferation, eine Mediahypertrophie und eine myxomatöse Degeneration verursacht, welche zur Einengung der Gefäße führt (Yousem 1990, al-Sabbagh u. a. 1989). Zusätzlich führen die Erhöhung von Endothelin-1 und Thromboxan A₂, zusammen mit einer Erniedrigung von Stickstoff-Monoxid und Prostazyklinen, zu einer Konstriktion der kleinen und mittleren Arterien. Weitere profibrotische Zytokine, sowie eine chronische Hypoxie fördern den fibrotischen Umbau und die Obliteration der Gefäße (Tuder u. a. 1999, Morelli u. a. 1995). Dadurch kommt es zu einem erhöhten Gefäßwiderstand, wodurch die PAH ausgelöst wird und es sekundär zu einer Schädigung des rechten Ventrikels kommt. Anscheinend spielen auch Antifibrillarin-Antikörper eine Rolle in der Pathogenese, da sie die Zahl von Adhäsionsmolekülen und Histokompatibilitätsmolekülen der Klasse II an den Endothelzellen erhöhen und dadurch zu einer entzündlichen Vaskulopathie führen (Okawa-Takatsuji u. a. 1999, Shahane 2013). Sekundär kann auch die Lungenfibrose ursächlich für eine folgende PAH sein (U.-F. Haustein 2002), beziehungsweise diese verstärken. So haben Patienten, die gleichzeitig an einer Lungenfibrose und einer PAH leiden, eine deutlich erhöhte Mortalität (Mathai u. a. 2009). Prinzipiell kann eine PAH auch idiopathischer Natur sein, durch einen kongenitalen Herzfehler, Infektion mit dem humanen immundefizienz Virus (HIV), appetitzügelnde Medikamente oder chronische Hypoxie verursacht werden. Die Mortalität einer idiopathischen PAH ist hoch, die durchschnittliche Überlebenszeit liegt bei 2,8 Jahren (Agarwal und Gombert-Maitland 2011).

Liegt der PAH jedoch eine Bindegewebserkrankung wie die SSc zugrunde, ist die Mortalität sogar noch höher und die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 12 Monate (Distler und Pignone 2006, Fisher u. a. 2006). Ursächlich für die Entwicklung der Lungenfibrose ist eine Alveolitis. Durch Chemotaxis, insbesondere durch den PDGF und Insulinlike-Growthfactor-1 (IGF-1) der mononukleären Zellen, werden Fibroblasten zur Proliferation und vermehrten Kollagenproduktion angeregt (Thornton u. a. 1992). Das Resultat ist ein fibrotischer Umbau besonders in den unteren Lungenabschnitten, der sich am sensitivsten mit der High Resolution Computer Tomography (HRCT) nachweisen lässt. Zur Risikoabschätzung sollte, bei dem Verdacht auf eine Lungenbeteiligung, zunächst eine Broncho-Alveoläre-Lavage durchgeführt werden. Fällt dadurch eine

nicht infektiöse Alveolitis auf, besteht für den Patienten ein erhöhtes Risiko eine Lungenfibrose zu entwickeln (Silver u. a. 1990).

Auch therapeutisch muss zwischen der Lungenfibrose und der pulmonalen Hypertonie unterschieden werden. Zur Therapie der interstitiellen Lungenerkrankung eignet sich Cyclophosphamid (Endoxan) (Tashkin u. a. 2006). Neben einem positiven Effekt auf die anderen Aspekte der Krankheit, ließ sich eine moderate Wirksamkeit auf die Verbesserung der forcierten expiratorischen Lungenkapazität und die totale Lungenkapazität nachweisen. Bei Anwendung des Medikamentes, muss auf die schweren Nebenwirkungen wie Knochenmarksuppression, Teratogenität, Infertilität und hämorrhagische Zystitis geachtet werden.

Für die Therapie der PAH wird, ab einer PAH Klasse III nach World-Health-Organisation (WHO), Bosentan empfohlen (Badesch u. a. 2007). Bosentan ist ein Endothelin Rezeptor Antagonist, welcher durch die Hemmung des Endothelin 1 zu einer Dilatation der Gefäße führt. Unter der Therapie mit Bosentan wurde eine Verbesserung der Gehstrecke, der Dyspnoe und des Gefäßwiderstandes im kleinen Kreislauf beobachtet (Rubin u. a. 2002). Zudem konnte die durchschnittliche Überlebenszeit durch die Gabe von Bosentan verlängert werden (Williams u. a. 2006). Alternativ gibt es Studien, die auch die Wirksamkeit von Sitaxentan (Barst u. a. 2004), ebenfalls einem Endothelin Rezeptor Antagonisten, und Sildenafil (Badesch u. a. 2007) beschreiben. Sildenafil wird, aufgrund fehlender Studien bezüglich Patienten mit Sklerodermie bedingter PAH, zur Therapie nach fehlgeschlagenem Therapieversuch mit Bosentan empfohlen. Bei schwerster therapieresistenter SSc-PAH, kann Epoproston zum Einsatz kommen. Dabei sollte ein plötzliches Absetzen der Medikation vermieden werden, da es zu einer lebensbedrohlichen Aggravation der PAH kommen kann (Badesch u. a. 2007). Ebenso können Prostazyklin Analoga verwendet werden und zu einer Besserung der PAH Symptomatik führen (Oudiz u. a. 2004).

1.7.2.3 Herz

Die Beteiligung des Herzens bei der SSc ist als Befund in einer Sektion in 30-80% der Fälle nachweisbar, klinisch apparent werden allerdings nur etwa 25%. Bei manifester Herzbeteiligung liegt die Mortalität bei etwa 70% nach fünf Jahren (P. Lee u. a. 1992). Die Symptomatik kann aus Dyspnoe und retrosternalen

Schmerzen, aber auch Arrhythmien, Reizleitungsstörungen, Perikarditis und Perikardergüssen, sowie unspezifischen systolischen und diastolischen Funktionsstörungen des linken Ventrikels bestehen. Diese unspezifischen Symptome werden aber nur selten mit der Sklerodermie in Verbindung gebracht, da sowohl der Befall der Lunge, als auch der häufige Reflux im Oesophagus eher als Ursache für die Beschwerden in Betracht gezogen werden (Clements und Furst 1994). Pathogenetisch fällt eine lineare oder fleckförmige Sklerose des Myokards auf, welche gut mit den Wandbewegungsstörungen vereinbar ist. Der Grund für die Fibrosierung wird in einem Wechsel aus Perfusionsstörung und Reperfusion gesehen. Unklar ist, inwieweit die Koronararterien durch die Sklerodermie betroffen sind. Es wurde ein Vasospasmus ähnlich dem des Raynaud Phänomens der Hände diskutiert, nachgewiesen wurde diese Theorie jedoch nicht. Zur Erfassung der Herzbeteiligung eignet sich im klinischen Alltag die Echokardiographie zur Erkennung von Wandbewegungsstörungen, sowie die Elektrokardiographie (EKG) (Hegedüs und Czirják 1995).

1.7.2.4. Niere

Nach dem Befall der Lunge ist die Beteiligung der Niere die Komplikation mit der höchsten Sterblichkeitsrate bei SSc (Steen u. a. 1990). Aktuellen Studien zufolge ist bei etwa 10-40% der Patienten die Niere mitbetroffen, was durch Proteinurie und Mikroalbuminurie auffällt (Steen 2005). Ähnlich wie beim Herzen sind aber auch bei klinisch asymptomatischen Patienten in sogar 80% der Fälle Sklerodermie-spezifische Veränderungen autoptisch nachweisbar. Verantwortlich für die Symptomatik scheint eine nicht entzündlich bedingte konzentrische Volumenzunahme der Gefäße zu sein, die auf einem Endothelschaden beruht (Trostle 1988). Durch den Gefäßschaden kommt es zur Ablagerung von Thrombozyten in den Gefäßen (U. F. Haustein 1976). Zytokine der Thrombozyten triggern wiederum die Fibrose des Gewebes. Gemeinsam mit einem "renalen Raynaud-Phänomen" kommt es dann akut und schubweise zu einer Minderperfusion der Nierenrinde. Kompensatorisch wird vermehrt Renin ausgeschüttet und der juxtaglomeruläre Apparat hypertrophiert (Kovalchik 1978). Eine zwar seltene, aber schwere Komplikation wird als renale Krise (SRC) bezeichnet. Sie präsentiert sich mit akutem oligurischen Nierenversagen, schwerster Hypertonie, Kopfschmerzen, Krampfanfällen, einer Retinopathie und

linksventrikulärer Hypertrophie (Steen 2003). Auch eine normotensive Variante der SRC wurde beschrieben. Dabei spielt die vorherige Einnahme von ACE-Hemmern, Kalziumkanal-Blockern und eine gleichzeitige Herzbeteiligung eine entscheidende Rolle (Helfrich 1989). Neben histologischen Veränderungen wirken viele Faktoren begünstigend auf das Auftreten einer SRC. Zunächst ist der Subtyp der SSc einer der wichtigsten Prädiktoren. So wird die Prävalenz der SRC mit 5% bei Patienten mit dSSc und 2% bei Patienten mit ISSc angegeben (Walker 2007). Eine SRC tritt im Schnitt 3,2 Jahre nach Ausbruch der Krankheit auf (Steen 2003). Zusätzlich ist auch der Nachweis von RNAP3-Antikörpern mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von SCRs assoziiert (Nikpour u. a. 2011). Auch hohe Dosen von Kortikosteroiden begünstigen das Auftreten einer SRC, da diese über eine Hemmung der Prostazyklinsynthese zu einer vermehrten Reninausschüttung führen und darüber wiederum eine Vasokonstriktion bewirken (Teixeira u. a. 2008). Dies begünstigt dann ebenfalls die Ischämie der Nierenrinde. Trotzdem sind hohe Reninspiegel, die bei betroffenen Patienten das hundertfache der normalen Konzentration erreichen können, nicht ursächlich und beeinflussen auch nicht das effektive Outcome (Fleischmajer 1975). In der Vergangenheit war eine renale Krise mit einer sehr hohen Mortalität verbunden. In den letzten 30 Jahren ließ sich die Mortalität, besonders in spezialisierten Zentren, von über 42% auf etwa 4% senken (Steen 2007, Mohamed, Reem H A 2010). Trotzdem bleibt die 5-Jahres Sterblichkeit mit 30-50% sehr hoch (Penn 2007, Teixeira 2008). Folgende Faktoren haben sich als Marker für die Entwicklung einer SRC herauskristallisiert:

- Schnelle Progredienz des Hautbefundes
- Diffuse Hautbeteiligung
- Krankheitsdauer weniger als vier Jahre
- RNA-Polymerase 3 Antikörpern
- Neu aufgetretene kardiale Beteiligung
- Vorgegangene Hochdosis-Steroidtherapie

Interessanterweise ist die Rekonvaleszenzrate bei SSc Patienten mit SRC nach Dialysepflichtigkeit, im Vergleich zu anderen Erkrankungen mit Dialysepflichtigkeit, verhältnismäßig höher (Siva 2011, Chu 2010). Besonders der Einsatz von ACE-Hemmern im Falle einer SRC hat geholfen die Mortalität innerhalb eines Jahres von 76% auf etwa 15 % zu senken (Steen 1990). Die prophylaktische Gabe von

ACE-Hemmern kann einer SRC jedoch nicht vorbeugen. Tatsächlich scheint die Gabe von ACE-Hemmern zur Prophylaxe sogar einen insofern negativen Effekt zu haben, als dass die Patienten ein schlechteres Outcome haben und eher eine dauerhafte Dialyse benötigen (Guillevin 2012).

Neben der SRC führen auch chronisch degenerative Prozesse, die auf die SSc zurückzuführen sind, zu einer Schädigung der Nieren. Proteinurie und Mikroalbuminurie wird bei bis zu 25% der Patienten erfasst, unabhängig davon, ob sie im Verlauf eine SRC entwickeln oder nicht (Seiberlich 2008). Wie bereits bei der diabetischen Nephropathie bekannt, kommt es durch die Proteinurie zu einer weiteren Schädigung der Glomeruli. ACE-Hemmer helfen diese beginnende Nierenschädigung teilweise rückgängig zu machen (Schuster 2013). Abschließend lässt sich sagen, dass die SRC trotz verbesserter Therapie weiterhin eine der schwersten Komplikationen der SSc bleibt.

2. Zielsetzung

Diese aktuelle Studie soll untersuchen, ob die Ergebnisse der bisherigen Studien auch auf ein deutsches Kollektiv übertragen werden können, insbesondere mit Augenmerk auf die Häufigkeit der SRC und der Hautdicke. Dazu wurden 160 Patientenserien von Patienten mit SSc mit Hilfe eines Enzyme-linked-immunosorbent-assay (ELISA) Verfahrens auf das Vorliegen von RNA-Polymerase 3 Antikörpern untersucht. Zusätzlich wurden die Krankendaten im Sinne des Rodnan Skin Scores, einer renalen Beteiligung und des Vorhandenseins von Tumorerkrankungen im Zeitraum der Erstmanifestation erhoben, sodass der klinische Verlauf mit den jeweiligen Antikörperprofilen verglichen werden konnte. Ebenso wurden die Medikation, das Vorliegen einer Lungenbeteiligung im Sinne einer Lungenfibrose und einer pulmonalen Hypertonie (PAH), eine gastrointestinale Beteiligung mit Hypomotilität des Oesophagus, sowie das restliche Antikörperprofil erfasst.

3. Methoden

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden publiziert werden (in Press). Der Nachweis des Antikörpers mittels ELISA, das Sammeln der Daten, die Bewertung und Diskussion der statistischen Analysen wurden von mir durchgeführt.

3.1 Patienten

Untersucht wurden 185 Seren von Patienten, welche nach den ARA-Kriterien, an einer limitierten, oder diffusen Form der systemischen Sklerodermie litten (LeRoy u. a. 1988). Rekrutiert wurden die Patienten aus dem Kollektiv der Hautklinik des St. Joseph Hospitals, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Overlap Syndrom. Wenn mehrere Proben aus Kontrollbesuchen vorhanden waren, wurden die aktuellsten Proben verwendet. Klinische Daten wurden aus den jährlich stattfindenden Durchuntersuchungen gewonnen, bei denen eine Erhebung des Hautbefundes, eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD), eine transthorakale Echokardiographie, eine Untersuchung der Routine-Laborparameter, eine pneumologische Untersuchung, eine Sonographie des Abdomens, sowie eine High Resolution Computer Tomographie stattfanden. Die klinischen Daten wurden aus Orbis®, einem Programm zur Patientendaten Erfassung und den darin gespeicherten und von Oberärzten kontrollierten Arztbriefen entnommen.

3.2 Gewinnung der Seren

Das Blut wurde während eines stationären Aufenthaltes im Rahmen eines Routinelabors entnommen. Die Serumproben wurden aus peripher abgenommenem Blut gewonnen, welches in 10ml-Serummonovetten bis zur vollständigen Gerinnung bei Raumtemperatur gelagert wurde, wobei eine Lagerungsdauer von 48 Stunden nicht überschritten wurde. Die Serummonovetten wurden anschließend mit 1500-facher Erdbeschleunigung (1500 g) für 10 Minuten zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde abgenommen und bei -70°C eingefroren. Erst zur Analyse des RNA-Polymerase III Titers wurden die Proben aufgetaut.

3.3 Nachweis des RNA-Polymerase III Antikörpers mittels ELISA

Verwendet zum Nachweis der RNA-Polymerase III Antikörper wurde ein semiquantitatives Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) Kit von MBL zum Nachweis von Anti-RNA Polymerase III Antikörpern bei Menschen (Anti-RNA Polymerase III ELISA Kit Medical & Biological Laboratories. Co, LTD. KDX Nagoya Sakae Bldg. 10F, 4-5-3 Sakae, Naka-Ku, Nagoya, Aichi, 460-0008 Japan). Das ELISA Verfahren ist eine etablierte Methode, die mittlerweile in

vorgefertigten und standardisierten Sets zu erwerben ist. Dabei stellt das ELISA ein sensitives und zuverlässiges Verfahren zum Nachweis von RNAP-3-Antikörpern dar (Santiago u. a. 2007). Zunächst wurden die bei -70°C eingefrorenen Patientenserum auf Raumtemperatur gebracht ($20-25^{\circ}\text{C}$). Währenddessen wurde die Waschlösung vorbereitet, indem 100 ml Waschlösungskonzentrat (Phosphatgepufferte Salzlösung, phosphate buffered saline (PBS), Polysorbat 20 Konzentrat (10x)) mit 900 ml destilliertem Wasser verdünnt wurden. Sobald die Proben aufgetaut waren, wurden sie mit Hilfe einer Schüttelplatte einzeln durchmischt. Anschließend wurden 10 Mikroliter Patientenserum mit 1 ml Probendiluent (PBS, Polysorbat 20, Rinderserum und 0,09% Natriumazid) mit Hilfe von 10 Mikroliter- und 1000 Mikroliter Pipetten verdünnt. Ebenso wurde die Mikrotiterplatte mit 12 Mikrotiterstreifen und jeweils 8 Vertiefungen bereitgestellt. Jede der 96 Vertiefungen ist mit rekombinantem Protein beschichtet. Zunächst wurden mit Hilfe einer Multikanalpipette jeweils 100 Mikroliter der verdünnten Patientenserum in die Vertiefungen der Mikrotiterplatte gegeben. Ebenfalls wurden in jeweils zwei Vertiefungen 100 Mikroliter der Kalibrator 1 Lösung (1,5 ml Probendiluent enthält 0,09% Natriumazid), der Kalibrator 2 Lösung (1,5 ml Anti-RNA-Polymerase III positives Humanserum und Probendiluent, enthält 0,09% Natriumazid), positive Kontrolllösung (1,5 ml Anti-RNA-Polymerase III positives Humanserum und Probendiluent, enthält 0,09% Natriumazid) und negative Kontrolllösung (1,5 ml Probendiluent, enthält 0,09% Natriumazid) gegeben und die Vertiefungen mit Klebefolie abgedeckt. Die nächsten 60 Minuten wurden die Proben bei Raumtemperatur ($20-25^{\circ}\text{C}$) inkubiert. Danach wurde die Klebefolie vorsichtig entfernt, um eine Vermischung der Proben zu vermeiden. Anschließend wurde die Mikrotiterplatte unter Zuhilfenahme eines automatischen Waschgerätes (Microplate Washer "Asys Atlantis" Biochrom US, Holliston, MA, USA) vier mal gewaschen (laborinternes Waschprogramm). Nach Ende des Waschvorganges wurden die Mikrotiterplatten auf einem Papiertuch mehrfach leicht ausgeklopft, um letzte Reste der Waschlösung zu entfernen. Dann wurde mit der Konjugatinkubation begonnen, indem mit einer Multikanalpipette jeweils 100 Mikroliter Konjugatlösung (mit Meerrettichperoxidase markierte polyklonale Ziegenantikörper gegen humanes IgG, 2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure, Proclin 150 und BSA) aus einer mit Konjugatlösung gefüllten Wanne in jede Vertiefung pipettiert wurden. Während der folgenden 60-

Minütigen Inkubation wurden die Mikrotiterstreifen erneut mit Klebefolie abgedeckt. Nach Ablauf der 60 Minuten wurden die Mikrotiterstreifen wieder den vier oben beschriebenen Waschzyklen unterzogen und anschließend ausgeklopft. Der letzte Schritt vor der photometrischen Messung war die Substratinkubation. Dazu wurde die Substratlösung (20 ml mit 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin-Dihydrochlorid/Wasserstoffperoxid (TMB/H₂O₂)) in eine vorher mit destilliertem Wasser gespülte Wanne gegeben und dann mit einer Multikanalpipette jeweils 100 Mikroliter der Substratlösung in jede Vertiefung gegeben. Das Substrat musste für 30 Minuten inkubieren, wobei die Mikrotiterstreifen wieder mit Klebefolie abgedeckt waren. Zum Stoppen der Reaktion wurden nach 30 Minuten jeweils 100 Mikroliter Stopplösung (20 ml mit 1 N Schwefelsäure) in jede Vertiefung pipettiert.

Der Nachweis des Antikörpers mittels ELISA, die Aquirierung und Zusammenstellung der Daten wurde von mir durchgeführt.

3.4 Photometrische Messung

Zur Bestimmung der Extinktion wurde ein Photometer benutzt (Microplate Reader "Emax" Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA). Die Mikrotiterplatte wurde in das Gerät eingelegt und danach die Extinktion bei 450 nm bestimmt. Ein Computerprogramm erfasste die Extinktionen und druckte automatisch eine Tabelle mit den Ergebnissen aus. Dabei wurde kontrolliert, ob die Extinktion des Kalibrators 1 kleiner oder gleich 0,100 und die Extinktion des Kalibrators 2 größer oder gleich 0,500 war, da nur dann eine richtige Messung erfolgte. Da wir zur internen Kontrolle die Proben für die Kalibratoren doppelt bestimmt hatten, konnten wir einen Mittelwert errechnen, welcher dann für die weiteren Rechnungen benutzt wurde. Zur Berechnung wurde folgende Formel verwendet:
$$U/ml = \frac{(A_{450} \text{ <Probe>} - A_{450} \text{ <Calibrator1>})}{(A_{450} \text{ <Calibrator2>} - A_{450} \text{ <Calibrator 1>})} * 100.$$
 Positiv für den Nachweis von RNA-Polymerase III Antikörpern wurden errechnete Werte größer als 28 U/ml gewertet. Werte kleiner als 28 wurden als negativ gewertet. Dieser cut-off Punkt wurde durch die Angaben des Herstellers vorgegeben.

3.5 Untersuchte Kriterien

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren im Schnitt 58,5 Jahre alt. Das Geschlecht, die Variante der Erkrankung (limitiert vs diffus) und deren Therapie wurde erhoben. Die Therapie wurde in: keine systemische Therapie / nur lokale Therapie, immunsuppressive Therapie, vaskuläre Therapie und kombinierte immunsuppressive und vaskuläre Therapie gegliedert.

3.5.1 Modified Rodnan Skin Score

Erhoben wurde der höchste Rodnan Skin Score der letzten zwei Jahre.

Der Rodnan Skin Score wird zur Beurteilung des Schweregrades der Hautbeteiligung bei Systemischer Sklerodermie benutzt. Dabei werden 17 Hautareale durch den Untersucher palpiert und die Hautdicke anhand einer 4-Punkte Skala eingeteilt. Untersucht und beurteilt werden: Gesicht; Dekolleté-Bereich bzw. frontaler Thorax; Abdomen; rechter und linker Arm separat; Finger, Hände, Unter- und Oberarme; Ober- und Unterschenkel, Füße. Durch diese Einteilung kann eine maximale Punktzahl von 51 erreicht werden. Der Schweregrad kann dann an folgender Tabelle abgelesen werden:

Tab. 2: Einteilung des Schweregrades der Hautbeteiligung durch den Rodnan Skin Score

Punktzahl	Beurteilung des Schweregrades
0	normal
1-14	leicht
14-29	mäßig
30-39	schwerwiegend
40+	Finalstadium

(© wiskom e.K., www.wiskom.eu, nach: Kuipers/Zeidler/Köhler: Medal Rheumatologie, ISBN 3-939581-00-3)+(Czirják u. a. 2007)

Hinsichtlich der Untersuchung gibt es folgende Einschränkungen und Empfehlungen durch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh):

1. Gesicht: Beurteilung zwischen Arcus zygomaticus und Unterkiefer. Die Stirn wird nicht beurteilt.

2. Finger: Fokussierung auf die Haut der Dorsalseite der Finger. Die Handfläche wird nicht beurteilt. Distal der DIP-Gelenke ist die Haut schwer beurteilbar. Bei Nichtbeurteilbarkeit der Haut distal der PIP-Gelenke sollte allein der Bereich zwischen PIP und MCP-Gelenken bewertet werden.

3. Hände: nur Beurteilung des Handrückens (Haut zwischen MCP-Gelenken und Handgelenk).

4. Unter- und Oberarme: Die Volarseite darf bei der Untersuchung mit berücksichtigt werden. Die Bewertung sollte jedoch primär die Dorsalseite berücksichtigen.

5. Thorax: Beurteilung von Manubrium sterni bis zum Xiphoid inklusive der Brüste (Patient in sitzender Position).

6. Abdomen: Beurteilung vom Xiphoid bis zum Beckenkamm (Patient in Rückenlage).

7. Oberschenkel und Beine: Patient befindet sich hierfür in Rückenlage und hat dabei Hüfte, Knie- und Sprunggelenke gebeugt.

8. Füße: ausschließliche Beurteilung des Fußrückens. Die Füße sollten in Rückenlage bei Beugung der Hüft- und Kniegelenke untersucht werden.

(Manual of signs 2003, Valentini 2003, Valentini 2003)

© wiskom e.K., www.wiskom.eu, nach: Kuipers/Zeidler/Köhler: Medal Rheumatologie, ISBN 3-939581-00-3

3.5.2 Raynaud Phänomen

Patienten wurden als Raynaud Phänomen positiv gewertet, wenn dies durch einen Dermatologen klinisch anhand der typischen Symptome eines Raynaud Phänomens (Tricolore Phänomen) diagnostiziert wurde.

3.5.3 Fingerkuppennekrosen

Es wurde erfasst, ob Patienten im Krankheitsverlauf jemals digitale Ulzerationen aufwiesen.

3.5.4 Renale Beteiligung

Definiert als renale Beteiligung wurde eine Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialysepflichtigkeit ohne andere erkennbare Ursache, sowie eine renale hypertone Krise (Blutdruck > 180 mm/Hg und oder diastolisch >100) ohne diagnostizierbaren anderen Ursprung.

3.5.5 Lungenfibrose

Im Rahmen der Durchuntersuchungen wurden die Patienten einer High Resolution Computer Tomography unterzogen. Wenn durch einen Radiologen eine basale Lungenfibrose, ein Honigwabenphänomen oder ein Groundglasphänomen diagnostiziert wurde, wurde eine Lungenfibrose zugrunde gelegt (Hunzelmann, Genth, Krieg, Meurer, u. a. 2008).

3.5.6 Pulmonale Hypertonie

Als pulmonale Hypertonie wurde ein Lungenblutdruck > 25 mm/Hg in einer Rechtsherzkatheteruntersuchung oder ein errechneter Lungenblutdruck (sPAP) >30 mm/Hg in einem transthorakalen Ultraschall definiert. Dabei orientierten wir uns auch an der Studie von (Steen 2003).

3.5.7 Arterielle Hypertonie

Arterielle Hypertonie wurde nach den Standardrichtlinien für arterielle Hypertonie als ein Blutdruck >140/90 mm/Hg definiert. (Leitlinien AWMF Deutsche Hypertoniegesellschaft).

3.5.8 Gastrointestinale Beteiligung

Patienten wurden nach Empfehlung des Deutschen Netzwerkes für Systemische Sklerodermie (DNSS) einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie durch einen Gastroenterologen zugeführt. Als Parameter für das Vorliegen einer gastrointestinalen Beteiligung wurden eine Hypomotilität des Oesophagus in der Ösophagusmanometrie, eine Barettschleimhaut als Folge eines ösophagealen Refluxes und eine Hypomotilität des Magens zugrunde gelegt.

3.5.9 Tumore

Dokumentiert wurden alle Tumore sowohl gutartige als auch bösartige, welche bei den Patienten bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung diagnostiziert wurden. Da wir einen Zusammenhang zwischen dem Beginn der SSc und dem Auftreten einer malignen Erkrankung vermuteten, wurden alle Tumorentitäten, die fünf Jahre vor und fünf Jahre nach der Diagnose SSc auftraten, in unsere statistische Auswertung einbezogen.

3.5.10 Medikamentöse Therapie

Bei der Therapie wurden vier Therapieformen unterschieden.

1. Lokale Therapie, wie das Auftragen von Salben oder das Kneten warmer Hirse.
2. Immunsuppressive Therapie. Darunter fielen die Therapie mit Glukocorticoiden wie Prednisolon als auch Therapien mit Metothrexat, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil und oder Cyclophosphamid. Wenn auch nicht immunsuppressiv, jedoch trotzdem unter dieser Therapieform erfasst, wurden Patienten mit einer Therapie durch Chloroquin und Hydroxychloroquin.
3. Vaskuläre Therapie. Erfasst wurde, ob Patienten Präparate wie Endothelin Rezeptorantagonisten oder Prostazyklinderivate erhielten.
4. Kombinierte vaskuläre und immunsuppressive Therapie. Patienten, die sowohl eine immunsuppressive, als auch eine vaskuläre Therapie erhielten, wurden unter Punkt Vier subsumiert.

3.6 Statistische Analyse

Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm MedCalc Version 12.1.4 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgien) verwendet.

Univariate Analysen wurden benutzt, um unabhängige Variablen bei Patienten mit und ohne RNAP-Antikörper zu vergleichen. Multiple und logistische Regressionsanalysen gaben Aufschluss über das Ausmaß der Korrelation des höchsten gemessenen mRSS und der Entstehung von Tumoren innerhalb von 3 Jahren, und das Auftreten einer SRC bei Patienten mit RNAP-Antikörpern.

Der Chi-Quadrat Test wurde zur Bestimmung der Unabhängigkeit der einzelnen Items benutzt. Als signifikanter P-Wert wurde ein Wert $<0,05$ gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenmerkmale

Eingeschlossen wurden 158 Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 58 Jahren mit einer Standardabweichung von +/- 13 Jahren. Wie erwartet zeigte sich, dass Frauen, mit 136 Fällen (86,1%), insgesamt häufiger an der SSc leiden als Männer 22 (13,9%). Die Verteilung der Sklerodermieformen zeigte eine Dominanz der Häufigkeit der ISSc mit 107 (67,7%) betroffenen Personen gegenüber der Häufigkeit der dSSc mit 51 (32,3%). Fast alle Patienten litten an einem Raynaud Phänomen 102 (96,81%). Bei 91,7% der Patienten konnten wir ANA nachweisen. Bei 6,9% RNAP-3-Ak. Bei 9 von 11 Patienten mit RNAP-3-Ak konnten zusätzlich ANA nachgewiesen werden. Insgesamt 9 (5,7%) Patienten zeigten eine Nierenbeteiligung, davon waren 5 RNAP-3-Ak positiv (55,5%). Von der Gesamtzahl der Patienten hatten 37 (23,4%) Fingerulcera und 120 (75,9%) eine Beteiligung des Gastro-Intestinal-Traktes. Eine Lungenfibrose fanden wir bei 82 (52,3%) der untersuchten Patienten. 59 (37,3%) hatten einen arteriellen Bluthochdruck und 30 (19%) eine pulmonale Hypertonie. 86 (54,4%) mussten mit Corticosteroiden oder Immunsuppressiva behandelt werden, bei 52 (32,9%) reichte eine regelmäßige intravenöse Therapie mit Prostavasin und eine zusätzliche lokale Therapie aus. Bei 8 (3,9%) kam eine rheologische Therapie mit Bosentan oder Pentoxifyllin zum Einsatz. Die Mehrzahl der Patienten 134 (85,35%) wies keinen Tumor auf. Das Auftreten eines Tumors innerhalb von fünf Jahren vor oder nach der Diagnosestellung der SSc wurde bei 24 Patienten beobachtet. Im Durchschnitt lag der RSS bei 11,4 mit einer Standardabweichung von 7,2. In der Tabelle 5 im Anhang ist die Häufigkeitsverteilung der untersuchten Merkmale aufgelistet.

4.2 Rodnan Skin Score

Im Durchschnitt lag der RSS bei 11,4 mit einer Standardabweichung von 7,2. Zur Untersuchung des Rodnan Skin Scores nutzten wir die Multiple Regression. Mit dem RSS als abhängige Variable, zeigten sich Korrelationen mit dem Auftreten einer GI-Beteiligung, sowie der diffusen Form der Sklerodermie, als auch dem Nachweis des RNA-Polymerase-3-Antikörpers (vgl. Tabelle 4).

Tab. 3: Korrelationen der multiplen Regression mit dem RSS als abhängige Variable

Unabhängige Variable	Koeffizient	Std. Fehler	t	P
Konstante	6,8174			
Gastrointestinale Beteiligung	2,6	1,1	2,3	0,02
Diffuse SSc	6,3	1,02	6,0	<0,0001
RNAP-3	8,4	1,88	4,4	<0,0001

Besonders die diffuse Form und die Anwesenheit des RNAP-3-Ak gingen mit einem höheren Skin-Score einher: $P < 0,0001$. Betrachtet man den durchschnittlichen RSS bei den RNAP-3-positiven Patienten isoliert, so ergibt sich ein durchschnittlicher RSS von $22 \pm 8,8$.

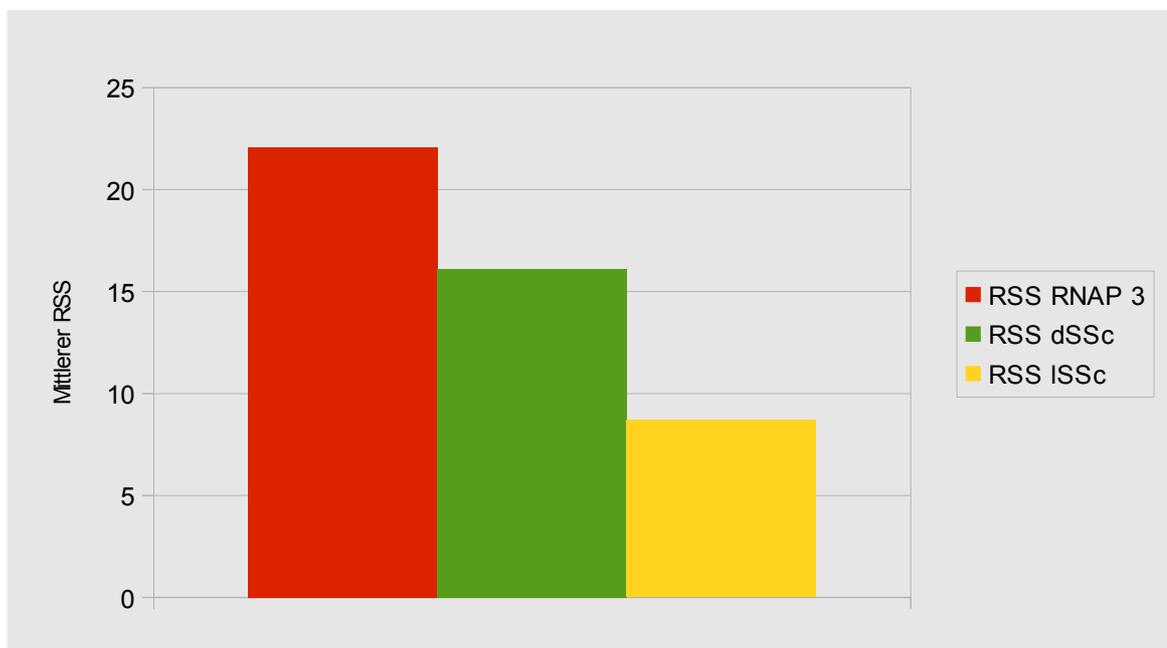


Abb. 9: Hautdicke gemessen am RSS, abhängig von dem Subtyp der SSc und dem Vorhandensein von RNAP-3-Ak

Berechnet man den mittleren RSS bei allen Patienten mit diffuser Sklerodermie so erhält man einen RSS von $16 \pm 7,5$. Der durchschnittliche RSS bei Erkrankten mit der limitierten Form der Sklerodermie beträgt $8,7 \pm 5,8$. Auch der Test nach Kendall Tau ergibt eine starke Korrelation zwischen der Höhe des RSS und dem Auftreten des RNAP-3-Ak ($P < 0,0001$).

4.3 Nierenbeteiligung

Bei der Auswertung des Einflusses der untersuchten Parameter auf die Häufigkeit der Nierenbeteiligung, nutzten wir die logistische Regression mit der Nierenbeteiligung als abhängige Variable. Dabei erwies sich das Vorhandensein eines Raynaud Phänomens statistisch als protektiv für das Auftreten einer Nierenbeteiligung ($P= 0,0173$). Als signifikant gehäuft assoziiert mit der Nierenbeteiligung, stellten sich eine arterielle Hypertonie ($P= 0,0190$) und die Anwesenheit von RNAP-3-Ak ($P= 0,0001$) heraus.

Tab. 4: Korrelationen bei Nutzung der logistischen Regression mit der Nierenbeteiligung als abhängige Variable

Variable	Koeffizient	Std. Fehler	P
Konstante	-2,27		
Arterielle Hypertonie	2,79	1,09	0,01
Raynaud-phänomen	-3,89	1,63	0,01
RNAP-3	4,38	1,09	0,0001

In der Vier-Felder Tafel und deren Auswertung mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes fällt auf, dass insgesamt 5,7% (9) der Kohorte eine Nierenbeteiligung aufweisen. 4 (2,53%) der Patienten erlitten eine SRC. Alle 4 Patienten mit SRC sind positiv auf RNAP-3-Ak getestet. Ein weiterer RNAP-3-Antikörper positiver Patient litt an einer chronischen Niereninsuffizienz. Die weiteren Patienten litten an einer chronischen Niereninsuffizienz, für die keine andere diagnostizierbare Ursache als die Sklerodermie gefunden werden konnte. Rechnerisch ergibt dies ein signifikantes Ergebnis für RNAP-3-Ak als Risikofaktor für eine Nierenbeteiligung. Die Odds Ratio ergibt ein 80 fach erhöhtes Risiko für eine Nierenschädigung bei Vorhandensein des RNAP-3-Ak.

4.4 RNAP-3

In unserer Studie konnten wir den RNAP-3-Ak bei 11 Patienten nachweisen. Wir haben den Chi-Quadrat-Test genutzt, um Begleiterscheinungen und Komplikationen bei Patienten mit RNAP-3-Ak hervorzuheben.

Auffallend sind die signifikanten Ergebnisse für einen Zusammenhang von RNAP-3-Ak und der Nierenbeteiligung ($P 0,0001$), sowie der starken Assoziation

zwischen der dSSc und dem RNAP-3-Ak (P 0,008). Interessant ist jedoch auch die Tatsache, dass die Häufigkeit des Auftretens von RNAP-3 nicht dem für die SSc üblichen Verteilungsmuster von Männern und Frauen unterliegt (P 0,9).

Tab. 5: Korrelationen im Chi-Quadrat-Test mit X als „Patienten mit RNAP-3-Ak“

Variable Y	P-Wert (Korrelation)
Tumorerkrankung	0,24
Fingerulcera	0,9
Gi-Beteiligung	0,4
Lungenfibrose	0,69
Lungenhypertonus	0,74
Männer/Frauen	0,9
Arterielle Hypertonie	0,79
Limitierte/Diffuse Form	0,008
Nierenbeteiligung	0,0001

4.5 Tumorerkrankungen bei RNAP-3

In der gesamten Kohorte litten 24 Patienten an einer Tumorerkrankung. Der Altersdurchschnitt der Patienten am Erfassungszeitpunkt lag bei 67 Jahren. 17 der 24 Patienten waren an einer ISSc erkrankt, 7 an der dSSc. 3 der 24 Patienten hatten den RNAP-3-Ak. Erfasst wurden sowohl maligne als auch benigne Tumorerkrankungen. So wurden ein Leberhämangiom, sowie ein Schilddrüsenadenom ebenfalls in die Berechnungen eingeschlossen. 7 Patienten entwickelten einen Tumor 5 Jahre vor, oder 5 Jahre nach der Erstdiagnose der SSc. Unter den 7 Patienten sind 2, bei denen RNAP-3-Ak nachgewiesen worden war (vgl. A 2).

5. Diskussion

Ziel dieser Studie war es zu ermitteln, in wie weit RNA-Polymerase-3- Antikörper mit den klinischen Ausprägungen der SSc in einer größeren deutschen Kohorte assoziiert sind. Allgemein bekannt ist, dass es diverse Antikörper gibt, die mit spezifischen Ausprägungen der Systemischen Sklerodermie in Zusammenhang stehen. Dieser spezielle Antikörper ist bisher jedoch nur in wenigen Studien explizit untersucht worden. Die Studien, in denen RNAP-3-Ak untersucht wurde, postulierten eine im Schnitt stärkere Hautbeteiligung, sowie eine signifikant häufigere Nierenbeteiligung, insbesondere ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer SRC, jedoch eine seltenerer Lungenfibrose, als bei Patienten mit anderen Autoantikörpern (Nikpour u. a. 2011, O. Meyer u. a. 2010). Auch wird eine signifikant höhere Tumorinzidenz im Zeitraum nach bzw. vor der Diagnose der SSc beschrieben (Olesen 2010, Hill 2003, Nikpour u. a. 2011, Moizadeh 2014).

5.1 Verteilung RNAP 3

RNA Polymerase 3 Antikörper konnten bei 11 (6,9%) der Patienten nachgewiesen werden. Dieser Wert liegt etwas höher als in einer vergleichbaren deutschen Studie (Mierau 3,8%), allerdings deutlich niedriger als in einer australischen Studie (Nikpour 15,6%). Bisher scheint das Auftreten von RNAP-3 geographisch unterschiedlich verteilt zu sein. So reichen die Häufigkeiten in französischen Studien von 4-9% (Sobanski 2014). Bei Japanern lässt sich der Antikörper bei etwa 6% nachweisen. Bei Amerikanern und Kanadiern schwanken die Häufigkeiten zwischen 19,4 bis 25% (Nikpour u. a. 2011, O. C. Meyer u. a. 2007, O. Meyer u. a. 2010, Faucher u. a. 2010, Hamaguchi u. a. 2008, Bunn u. a. 1998, Santiago u. a. 2007). Da die Häufigkeit in unserer Studie eher auf dem Niveau Frankreichs liegt, können wir die These der geographischen und ethnischen Varianz bestätigen. Da die Unterschiede der Prävalenzen innerhalb einer geographischen Zone, beziehungsweise innerhalb der Länder eher geringen Schwankungen unterliegen, kann davon ausgegangen werden, dass die Zahlen in etwa der tatsächlichen Verteilung entsprechen.

5.2 Hautdicke und RNAP3

In unserer Studie weisen die Patienten, bei denen RNAP-3-Antikörper nachgewiesen wurden, eine signifikant dickere Haut auf. Die Sklerose der Haut stellt für die Patienten zwar keine überlebenszeitrelevante Ausprägung der Sklerodermie dar, jedoch schränkt die verminderte Öffnung des Mundes sowie die Sklerodaktylie mit einem verminderten Faustschluss die Lebensqualität der Betroffenen deutlich ein. Mierau et al. stellte bei seiner Studie fest, dass der Anteil der Patienten mit RNAP 3 signifikant häufiger einen RSS > 10 aufwiesen als Patienten mit Anti-Centromer-Antikörpern. In derselben Studie gilt dies zwar auch für Anti-Topoisomerase I Antikörper, jedoch wurde auch der mittlere RSS für das jeweilige Antikörperprofil ermittelt. Dabei zeigte sich, dass der durchschnittliche RSS bei Patienten mit ATA (anti-Topoisomerase I Antikörper) bei 14,1 liegt, der RSS der RNAP-3-Ak positiven Patienten bei 15,7. Unser Ergebnis für den mittleren RSS bei RNAP-3-Ak erreicht den Wert 22,9 und liegt damit deutlich höher. Gemeinsam ist den Ergebnissen die Aussage, dass in der Regel eine stärkere Hautbeteiligung zu erwarten ist, wenn RNAP-3-Ak nachgewiesen wurde. Dass unser Wert höher liegt, könnte an unserem kleineren Patientenkollektiv liegen (27 Mierau vs 11 unsere Studie), andererseits auch an der Verwendung des Rodnan Skin Scores. Da der Ermittlung der Hautdicke eine palpatorische Untersuchung zugrunde liegt, unterliegen die Ergebnisse zwischen den einzelnen Untersuchungen gewissen Schwankungen. Der RSS ist daher ein eher grobes Instrument zur Beurteilung der Hautbeteiligung und benötigt zur korrekten Einschätzung viel Erfahrung. Für Patienten mit AC-Ak, welche gehäuft die limitierte Form der SSc aufweisen, wurde ein mittlerer RSS von 6,4 angegeben. In unserer Studie liegt der Durchschnittswert bei Patienten mit der limitierten Form bei 8,7. Der durchschnittliche RSS für unsere Patienten mit diffuser systemischer Sklerodermie lag bei 12,6. Bei den Berechnungen wurden diejenigen Patienten herausgenommen, die RNAP-3-Ak positiv waren. Dies soll veranschaulichen, wie sehr die wenigen Patienten mit RNAP-3-Ak den durchschnittlichen RSS anheben, wie groß also die Unterschiede bei der Hautdicke sind. Im Vergleich zu einer australischen Studie von Nikpour u. a. 2011, zeigen sich ebenfalls ähnliche Ergebnisse. Dort wurde zwischen zwei Gruppen unterschieden. Die eine war positiv auf RNAP-3-Ak getestet, die andere hatte ebenfalls eine diagnostizierte SSc, jedoch wurde beim Vergleich des RSS nicht zwischen dem Vorkommen

anderer Antikörper unterschieden (Unterscheidung nur RNAP vs Nicht-RNAP). Der mittlere Hautscore lag bei 10,1 ohne RNAP, und bei 20,6 mit RNAP. Wir kommen in unserer Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Zwar ist unser Kollektiv mit insgesamt 158 im Vergleich zu den bisherigen Studien, (Mierau u. a. 2011) (863) oder (Nikpour u. a. 2011) (451), kleiner, dennoch zeigen sich die gleichen Tendenzen. RNAP-3-Ak stellt einen prognostischen Faktor für die Entwicklung einer stärkeren und schneller progredienten Hautsklerose dar. Betroffene Patienten haben eine dickere Haut als Patienten mit anderen Antikörperprofilen. Eine Studie hat gezeigt, dass die Dicke der Haut deutlich mit den durchschnittlichen Schmerzen und der Behinderung der Patienten im Alltag korreliert (Malcarne u. a. 2007). Daraus kann man schlussfolgern, dass RNAP-3-Ak positive Patienten in der Regel größere Schmerzen haben und einen höheren Grad an Behinderung erfahren. Eine intensive Schmerztherapie, sowie die Evaluation einer frühzeitigen medikamentösen Therapie dieser Patienten sollte also diskutiert werden. Da es nur wenige aussagekräftige Studien zur Therapie der Hautsklerose gibt, besteht in dieser Richtung weiterer Forschungsbedarf (Kowal-Bielecka u. a. 2009). Außerdem ist es wichtig die betroffenen Patienten intensiver zu überwachen und häufiger zur Verlaufskontrolle einzubestellen, um möglichst rasch und adäquat auf Veränderungen des Beschwerdebildes eingehen zu können. Hier könnte z.B. der Aktivitätsscore nach Valentini hilfreich sein um nur ein Beispiel zu nennen. Erhältlich ist dieser auf der Seite der DGRh.

5.3 RNAP als Risikofaktor für eine SRC

Eine SRC fällt durch eine plötzlich einsetzende Hypertonie mit oligurischem Nierenversagen auf. Die Pathogenese ist dabei jedoch ungeklärt. Erhöhte Reninspiegel und eine Mikroangiopathie könnten dabei ebenso eine Rolle spielen wie das renale Raynaud Phänomen, bei dem es zu Vasospasmen im Nierenparenchym kommt (Kovalchik u. a. 1978).

Die SRC stellt die zweithäufigste letale Komplikation der Systemischen Sklerodermie dar. RNAP-3-Ak hat sich sowohl in unserer, als auch in vielen anderen Studien als ein Risikofaktor für das Auftreten einer SRC herauskristallisiert (Hesselstrand 2012, Virginia D Steen 2005, Reimer u. a. 1988). In unserer Studie definierten wir die SRC als eine hypertensive Krise oder/und eine akute Niereninsuffizienz, für die keine andere Ursache als die Sklerodermie

gefunden werden konnte. In unserer Studie erlitten 4 (2,53%) der Patienten eine SRC. Bezogen auf die Anzahl der Patienten mit SRC liegen unsere Ergebnisse innerhalb der Prävalenzen, die auch in anderen Studien angegeben werden. Aktuelle Publikationen gaben die Prävalenz mit etwa 2-3% (Mierau u. a. 2011, Hashimoto u. a. 2012) bis 5 % (Nikpour u. a. 2011) an. Auch der Zusammenhang von RNAP-3-Ak und dem Auftreten einer SRC ist unzweifelhaft, da in unserer Studie ausschließlich Patienten mit RNAP-3-Ak diese Komplikation aufwiesen (4/4). Nach unseren Berechnungen haben Patienten mit RNAP-3-Ak ein 80 fach höheres Risiko eine SRC zu erleiden als Patienten ohne RNAP-3-Ak. Bei Patienten, die nicht RNAP-3 positiv sind, ist die SRC zwar nicht ausgeschlossen, jedoch deutlich seltener (Graf 2012). Besonders in den ersten Jahren nach der Erstdiagnose ist eine häufige Kontrolle wünschenswert, denn in dieser Zeit besteht das größte Risiko von dieser Komplikation betroffen zu werden (Bussone, Noël, und Mouthon 2011). Dank des Einsatzes von ACE-Hemmern hat sich die Prognose für die Patienten zwar verbessert, die Langzeitprognose ist jedoch weiterhin enttäuschend (Cozzi u. a. 2012, Mouthon 2014). Damit bleibt die SRC zwar eine seltene, jedoch die Prognose des Patienten maßgeblich beeinflussende Manifestation der SSc. Wie in anderen Studien erwähnt, stellt die Behandlung mit Corticosteroiden ein Risiko für Patienten dar, eine SRC zu erleiden (Guillevin u. a. 2012, V D Steen und Medsger 1998). Inwieweit hier jedoch Ursache und Wirkung eindeutig zu verknüpfen sind, bleibt fraglich, da Patienten auf Grund ihrer schweren kutanen Manifestationen häufiger mit Kortikosteroiden behandelt werden. Eine isolierte und alleinstehende Assoziation zwischen den Medikamenten und der SRC ist daher nur schwer zu beweisen. In dieser Hinsicht interessant ist ein Case-Report aus Amerika, in dem eine Patientin mit einem SLE und Overlapsyndrom wegen einer Lupusnephritis mit hochdosierten Kortikosteroiden und Cyclophosphamid behandelt wurde, darunter im Verlauf jedoch eine SRC erlitt (Alayoud u. a. 2012). Unsere Studie zeigt, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten des RNAP-3-Ak und der SRC besteht. Interpretationsspielraum gibt es in unserer Studie bei dem gemeinsamen Auftreten der Nierenbeteiligung und einer diagnostizierten arteriellen Hypertonie. Alle Patienten mit SRC hatten auch eine manifeste Hypertonie. Ob nun die Hypertonie durch die Sklerodermie bedingt oder verstärkt wurde, kann retrospektiv nicht beurteilt werden. Da eine Hypertonie alleine schon eine Nierenschädigung

verursachen kann, ist die Ursache für die Krise nicht ganz eindeutig nur der Sklerodermie zuzuschreiben. Wir sind jedoch nicht die Ersten, die den Zusammenhang des RNAP-3-Antikörpers mit dem Auftreten der SRC in Zusammenhang bringen, und gehen daher davon aus, dass unsere Ergebnisse keine Fehlinterpretationen oder Zufall sind, sondern vielmehr die Notwendigkeit der gezielten Überwachung der betroffenen Patienten unterstreichen.

5.4 RNAP und Tumorinzidenz

Eine großangelegte dänische Studie konnte ein, im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung, deutlich erhöhtes Tumorrisiko bei Patienten mit SSc zeigen. In weiteren Studien wurde speziell RNAP-3 als besonderer Risikofaktor postuliert. Dabei konnte nicht bewiesen werden, dass generell ein Zusammenhang zwischen RNAP-3-Ak und dem Auftreten einer Tumorerkrankung bestand, jedoch eine Häufung der Tumorerkrankungen innerhalb des Zeitraumes fünf Jahre vor und nach der Feststellung der SSc (Nikpour u. a. 2011). Auch eine weitere aktuelle Studie beschreibt spezifisch das Auftreten des RNAP-3-Ak bei Patienten mit einer Tumorerkrankung. Dabei fällt auf, dass Tumoren in dieser Studie eher vor der Diagnose der SSc entdeckt wurden. Diesen Umstand berücksichtigend und begründet durch die Beobachtung, dass die biopsierten Tumoren hohe Werte an RNA-Polymerase III aufwiesen, gehen die Autoren von einer Triggerfunktion bzw. einer paraneoplastischen Komponente der Tumorerkrankung aus, welche die SSc auslöst (Shah u. a. 2010). Auch eine sehr aktuelle und großangelegte Studie konnte eine sowohl generell erhöhte Tumorinzidenz bei RNAP-3-Ak positiven Patienten, als auch einen zeitlichen Zusammenhang der Tumorentstehung und der Diagnosestellung der SSc mit dem RNAP-3-Ak zeigen (Moinzadeh 2014).

Mehrfach beschrieben wird generell ein Einfluss der SSc auf das Auftreten von Tumorerkrankungen. Brustkrebs, Lungenkarzinome und Karzinome des Urogenitaltraktes sind zahlenmäßig die am häufigsten vertretenen Tumoren (Roumm und Medsger 1985, Abu-Shakra, Guillemin, und Lee 1993, Rosenthal u. a. 1995, Hill u. a. 2003). Dabei scheinen Karzinome sowohl vor der Diagnose der SSc, als auch danach, gehäuft aufzutreten. Über die zugrundeliegende Pathogenese gibt es verschiedene Theorien. Diskutiert werden prädisponierende Therapieformen der SSc wie die Behandlung mit Kortikosteroiden oder Cyclophosphamid, aber auch genetische Instabilität sowie der Einfluss einiger

Tumorthérapien, welche im Anschluss sklerodermieähnliche Symptome verursachen (Wenzel 2002).

Wir haben versucht, oben genannte Zusammenhänge ebenfalls zu überprüfen. Auffällig war, dass die Mehrzahl der Tumorpatienten an der ISSc erkrankt waren (17/24). Dieses Phänomen ist bisher nicht beschrieben worden. Diese Zahlen können jedoch nur sehr eingeschränkt beurteilt werden, da von den 24 Patienten nur 7 das Kriterium des zeitlichen Zusammenhanges erfüllen. In dieser Gruppe ist das Verhältnis dSSc zu ISSc mit 3 / 4 ausgeglichen. Von den 7 erkrankten Personen sind 2 Träger des RNAP-3-Ak. Die malignen Erkrankungen wurden jeweils vor der Diagnosestellung der SSc diagnostiziert. Bei der ersten Patientin wurde ein Mammakarzinom im Alter von 69 Jahren entdeckt, etwa ein Jahr vor der Diagnosestellung der SSc. Einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Tumors und der SSc zu stellen, halten wir im Hinblick auf die in diesem Lebensalter generell erhöhte Inzidenz dieser Erkrankung für fraglich, jedoch nicht unmöglich, besonders die Theorie der SSc als Paraneoplasie erscheint hier durchaus interessant. Die zweite Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Bronchialkarzinoms 55 Jahre alt. In diesem Fall liegt die Tumordiagnose 5 Jahre vor der Diagnosestellung der SSc. In Anbetracht der oben genannten Studien würde dieser Fall gut zu der beschriebenen Häufung von Bronchialkarzinomen bei SSc passen. Ausreichend für eine definitive Aussage unserer Studie über eine erhöhte Tumorzinzidenz bei RNAP 3 positiven Patienten, ist dieser Umstand auf Grund der zu geringen Fallzahl jedoch nicht. Wenn wir eine Studie berücksichtigen, nach der sich speziell Bronchialkarzinome im Schnitt erst 7 Jahre nach der SSc Diagnose manifestieren, mag es sein, dass wir einige Tumoren übersehen, jedoch halten wir es für unwahrscheinlich, dass sich die Statistik, wiederum aufgrund der vergleichsweise niedrigen Gesamtpatientenzahl (158), signifikant ändern würde. Wir kommen also zu dem Ergebnis, dass in unserer Studie weder ein zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten der SSc und der Karzinommanifestation, noch eine Häufung der Tumorzinzidenz bei RNAP-3 Patienten belegt werden konnte. Ausschließen konnten wir den Zusammenhang jedoch auch nicht.

5.5 Lungenfibrose und Klinik

Allgemeingültig beschrieben bei der SSc wird eine bibasale Lungenfibrose. Aus diesem Grund werden Patienten regelmäßig durch eine HR-CT Untersuchung auf das Vorliegen einer Lungenfibrose untersucht. Dabei ist die Fibrose nicht zwingend mit einer pulmonalen Hypertonie assoziiert. Aufgefallen sind Diskrepanzen zwischen den klinischen Ausprägungen wie z.B. Dyspnoe, Forciertes Expiratorisches Volumen, Vitalkapazität und den Befunden der bildgebenden Verfahren. Eine HR-CT gesicherte deutliche basale Lungenfibrose ging dabei häufig nicht mit einer klinisch relevanten Einschränkung für den Patienten einher. Diese Erkenntnisse kann ich in dieser Arbeit nicht belegen, jedoch würde ich Studien zur Korrelation zwischen der klinischen Ausprägung einer Lungenfibrose und den CT Befunden als sinnvoll erachten, da den Patientinnen und Patienten bei fehlender Konsequenz eine regelmäßige Strahlenbelastung im Rahmen der jährlichen Durchuntersuchung erspart werden könnte.

6. Zusammenfassung

Wir haben in unserer Studie die Assoziation zwischen dem Auftreten von Anti-RNA-Polymerase III Antikörpern und dem Sklerosierungsgrad der Haut sowie der Häufigkeit des Auftretens einer SRC untersucht. Dabei kamen wir zu dem Ergebnis, dass Patienten mit RNAP-3-Ak signifikant häufiger eine deutlich stärkere Fibrose der Haut zu erwarten haben und mit einem höheren Risiko behaftet sind eine SRC zu entwickeln. Dabei ist unsere Studie unseres Wissens nach die erste deutsche Studie, die gezielt den Zusammenhang der SRC und des RNAP-3-Ak's bestätigt. Bezüglich der Tumorinzidenz lässt sich in unserer Studie weder ein zeitlicher, noch ein antikörperassoziierter Zusammenhang belegen, unter Berücksichtigung mehrerer internationaler Studien scheint aber zumindest eine zeitliche Korrelation für manche Tumorentitäten wahrscheinlich.

Weiterhin haben wir das Auftreten der häufigsten anderen Manifestationen der Sklerodermie erfasst. Dabei zeigte sich das übliche Verteilungsmuster bei der Häufigkeitsverteilung zwischen Männern und Frauen sowie bei dem Auftreten der limitierten und diffusen Form. Auch gastrointestinaler Befall, Autoantikörperprofile und eine Lungenfibrose waren unabhängig von RNAP-3-Ak.

Daraus ergibt sich für Patienten, bei denen ein außergewöhnlich rascher Progress der Hautsklerose festgestellt wird, die Empfehlung auf das Vorliegen von RNAP-3-Antikörpern zu testen und bei positivem Testergebnis engmaschige Kontrollen durchzuführen, dabei natürlich mit besonderem Augenmerk auf die Nierenfunktion. Zusätzlich sollte eine Aufklärung über die Risiken der Erkrankung erfolgen, sodass Patienten selbstständig auf Anzeichen einer Nierenbeteiligung reagieren können und sich bei ihrem behandelnden Arzt vorstellen. Der prophylaktische Einsatz von ACE-Hemmern ist zumindest kritisch zu hinterfragen, bei der Therapie der akuten SRC jedoch unumstritten. Therapeutisch ergeben sich sonst keine weiterführenden Erkenntnisse, da die Therapie der Hautfibrose generell schwierig ist und die Hautdicke mit der Zeit in der Regel selbstständig rückläufig ist. Wir konnten in unserer Studie andere vorliegende Ergebnisse aus dem deutschen Raum in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von RNAP und das damit verbundene Risikoprofil bestätigen.

7. Literaturverzeichnis

A.T. Masi, G.P. Rodnan, T. Medsger Jr., R.D. Altman, W.A. D'Angelo, J.F. Fries et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee". 1980. *Arthritis and rheumatism* 23 (5) (Mai): 581–590

A Brief History of Scleroderma by Walter Coyle, Scleroderma Foundation New England Chapter Assistant Treasurer and former National Board member originally published in "Scleroderma News," 1988, Vol. 8, No. 2

Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 2005; 26: 587 – 595

Abu-Shakra, M, F Guillemin, und P Lee. 1993a. „Cancer in Systemic Sclerosis“. *Arthritis and Rheumatism* 36 (4) (April): 460–464

Agarwal, Richa, und Mardi Gomberg-Maitland. 2011. „Current Therapeutics and Practical Management Strategies for Pulmonary Arterial Hypertension“. *American Heart Journal* 162 (2) (August): 201–213.

Ahmed, S Sohail, und Filemon K Tan. 2003. „Identification of novel targets in scleroderma: update on population studies, cDNA arrays, SNP analysis, and mutations“. *Current opinion in rheumatology* 15 (6) (November): 766–771.

Al-Sabbagh, M R, V D Steen, B C Zee, M Nalesnik, D C Trostle, C D Bedetti, und T A Medsger Jr. 1989. „Pulmonary Arterial Histology and Morphometry in Systemic Sclerosis: a Case-control Autopsy Study“. *The Journal of Rheumatology* 16 (8) (August): 1038–1042.

Alayoud, Ahmed, Ouadie Qamouss, Amine Hamzi, Mohammed Benyahia, und Zouhir Oualim. 2012. „Scleroderma Renal Crisis Precipitated by Steroid Treatment in Systemic Lupus Erythematosus and Scleroderma Overlap Syndrome“. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation* 5 (3) (September): 153–157.

Allcock, R J, I Forrest, P A Corris, P R Crook, und I D Griffiths. 2004. „A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England“. *Rheumatology (Oxford, England)* 43 (5) (Mai): 596–602.

Arnett FC, Gourh P, Shete S et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 822 – 827

Arnett, F C, R F Howard, F Tan, J M Moulds, W B Bias, E Durban, H D Cameron, u. a. 1996. „Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype“. *Arthritis and rheumatism* 39 (8) (August): 1362–1370.

- Arnett, F C, R G Hamilton, M G Roebber, J B Harley, und M Reichlin. 1988. „Increased Frequencies of Sm and nRNP Autoantibodies in American Blacks Compared to Whites with Systemic Lupus Erythematosus“. *The Journal of Rheumatology* 15 (12) (Dezember): 1773–1776.
- Badesch, David B, Steven H Abman, Gerald Simonneau, Lewis J Rubin, und Vallerie V McLaughlin. 2007. „Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines“. *Chest* 131 (6) (Juni): 1917–1928.
- Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 2667 – 2676
- Barst, Robyn J, David Langleben, Adaani Frost, Evelyn M Horn, Ronald Oudiz, Shelley Shapiro, Vallerie McLaughlin, u. a. 2004. „Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension“. *American journal of respiratory and critical care medicine* 169 (4) (Februar 15): 441–447. doi:10.1164/rccm.200307-957OC.
- Belch, J J. 1991. „Raynaud’s phenomenon: its relevance to scleroderma“. *Annals of the rheumatic diseases* 50 Suppl 4 (November): 839–845.
- Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1350 – 1358
- Blockmans, D, G Beyens, und R Verhaeghe. 1996. „Predictive Value of Nailfold Capillaroscopy in the Diagnosis of Connective Tissue Diseases“. *Clinical Rheumatology* 15 (2) (März): 148–153.
- Blüthner, M, und F A Bautz. 1992. „Cloning and Characterization of the cDNA Coding for a Polymyositis-scleroderma Overlap Syndrome-related Nucleolar 100-kD Protein“. *The Journal of Experimental Medicine* 176 (4) (Oktober 1): 973–980.
- Boulman, Nina, Gleb Slobodin, Michael Rozenbaum, und Itzhak Rosner. 2005. „Calcinosis in rheumatic diseases“. *Seminars in arthritis and rheumatism* 34 (6) (Juni): 805–812.
- Bunn, C C, C P Denton, X Shi-Wen, C Knight, und C M Black. 1998. „Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis“. *British journal of rheumatology* 37 (1) (Januar): 15–20.
- Bussone, Guillaume, Laure-Hélène Noël, und Luc Mouthon. 2011. „[Renal involvement in patients with systemic sclerosis]“. *Néphrologie & thérapeutique* 7 (3) (Juni): 192–199.
- Cepeda, Eduardo J, und John D Reveille. 2004. „Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance“. *Current opinion in rheumatology* 16 (6) (November): 723–732.
- Chang, M, R J Wang, D T Yangco, G C Sharp, G R Komatireddy, und R W Hoffman. 1998. „Analysis of autoantibodies against RNA polymerases using immunoaffinity-purified RNA polymerase I, II, and III antigen in an enzyme-linked

immunosorbent assay“. *Clinical immunology and immunopathology* 89 (1) (Oktober): 71–78.

Chatterjee, Soumya. 2011a. „Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis“. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 41 (1) (August): 19–37.

Chen S, Ning H, Ishida W et al. The early-immediate gene EGR-1 is induced by transforming growth factor-beta and mediates stimulation of collagen gene expression. *J Biol Chem* 2006; 281: 21183 – 21197

Chiba, N, C J De Gara, J M Wilkinson, und R H Hunt. 1997. „Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis“. *Gastroenterology* 112 (6) (Juni): 1798–1810.

Chizzolini, Carlo. 2007. „Update on pathophysiology of scleroderma with special reference to immunoinflammatory events“. *Annals of medicine* 39 (1): 42–53.

Chu JK, Folkert VW. Renal function recovery in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2010; 23: 606 – 613

Clements PJ, Meedsger TA Jr, Feghali CA. „Cutaneous involvement in systemic sclerosis“. Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic sclerosis*, 2nd edition. Lippincott, Williams and Wilkins, 2004;129–50.

Clements, P J, und D E Furst. 1994. „Heart involvement in systemic sclerosis“. *Clinics in dermatology* 12 (2) (Juni): 267–275.

Condliffe, Robin, David G Kiely, Andrew J Peacock, Paul A Corris, J Simon R Gibbs, Florenc Vrapic, Clare Das, u. a. 2009. „Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era“. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 179 (2) (Januar 15): 151–157.

Cozzi, Franco, Piero Marson, Silvia Cardarelli, Maria Favaro, Tiziana Tison, Marta Tonello, Erika Pigatto, Giustina De Silvestro, Leonardo Punzi, und Andrea Doria. 2012. „Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study“. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* (August 1). doi:10.1093/ndt/gfs317.

Cutolo M, Sulli A, Secchi ME et al. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology* (Oxford) 2006; 45 Suppl 4: iv43-6

Cutolo, M, A Sulli, M E Secchi, S Paolino, und C Pizzorni. 2006. „Nailfold Capillaroscopy Is Useful for the Diagnosis and Follow-up of Autoimmune Rheumatic Diseases. A Future Tool for the Analysis of Microvascular Heart Involvement?“ *Rheumatology* (Oxford, England) 45 Suppl 4 (Oktober): iv43–46.

Czirják, László, Zoltán Nagy, Martin Aringer, Gabriela Riemekasten, Marco Matucci-Cerinic, und Daniel E Furst. 2007. „The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis“. *Annals of the rheumatic diseases* 66 (7) (Juli): 966–969.

Denton CP, Cailles JB, Phillips GD et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 239 – 243

Dieudé P, Guedj M, Wipff J et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 225 – 233

Distler, O, und A Pignone. 2006. „Pulmonary Arterial Hypertension and Rheumatic Diseases--from Diagnosis to Treatment“. *Rheumatology (Oxford, England)* 45 Suppl 4 (Oktober): iv22–25

Douvas, A S, M Achten, und E M Tan. 1979. „Identification of a Nuclear Protein (Scl-70) as a Unique Target of Human Antinuclear Antibodies in Scleroderma“. *The Journal of Biological Chemistry* 254 (20) (Oktober 25): 10514–10522.

Earnshaw, W C, P S Machlin, B J Bordwell, N F Rothfield, und D W Cleveland. 1987. „Analysis of anticentromere autoantibodies using cloned autoantigen CENP-B“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 84 (14) (Juli): 4979–4983.

Faucher B, Stein P, Granel B et al. Low prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in a French scleroderma population: anti-RNA polymerase III scleroderma. *Eur. J. Intern. Med.* 2010; 21: 114 – 117

Faucher, Benoit, Philippe Stein, Brigitte Granel, Pierre-Jean Weiller, Patrick Disdier, Jacques Serratrice, Jean Robert Harlé, u. a. 2010. „Low prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in a French scleroderma population: anti-RNA polymerase III scleroderma“. *European journal of internal medicine* 21 (2) (April): 114–117.

Ferri, Clodoveo, Gabriele Valentini, Franco Cozzi, Marco Sebastiani, Claudio Michelassi, Giovanni La Montagna, Arianna Bullo, u. a. 2002. „Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients“. *Medicine* 81 (2) (März): 139–153.

Fisher, Micah R, Stephen C Mathai, Hunter C Champion, Reda E Girgis, Traci Houston-Harris, Laura Hummers, Jerry A Krishnan, Fredrick Wigley, und Paul M Hassoun. 2006. „Clinical Differences Between Idiopathic and Scleroderma-related Pulmonary Hypertension“. *Arthritis and Rheumatism* 54 (9) (September): 3043–3050.

Flavahan, N A, S Flavahan, Q Liu, S Wu, W Tidmore, C M Wiener, R J Spence, und F M Wigley. 2000. „Increased Alpha2-adrenergic Constriction of Isolated Arterioles in Diffuse Scleroderma“. *Arthritis and Rheumatism* 43 (8) (August): 1886–1890.

Fleischmajer R, Gould AB. Serum renin and renin substrate levels in scleroderma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 150: 374 – 379

Fleischmajer, R, J S Perlish, und J R Reeves. 1977. „Cellular Infiltrates in Scleroderma Skin“. *Arthritis and Rheumatism* 20 (4) (Mai): 975–984.

Fleming, Jo Nadine, Richard A Nash, William M Mahoney Jr, und Stephen Mark Schwartz. 2009. „Is scleroderma a vasculopathy?“ *Current rheumatology reports* 11 (2) (April): 103–110.

Fossiez, F, O Djossou, P Chomarat, L Flores-Romo, S Ait-Yahia, C Maat, J J Pin, u. a. 1996. „T Cell Interleukin-17 Induces Stromal Cells to Produce Proinflammatory and Hematopoietic Cytokines“. *The Journal of Experimental Medicine* 183 (6) (Juni 1): 2593–2603.

Freedman, R R, R Girgis, und M D Mayes. 1999. „Endothelial and Adrenergic Dysfunction in Raynaud’s Phenomenon and Scleroderma“. *The Journal of Rheumatology* 26 (11) (November): 2386–2388.

Fujii, H, M Hasegawa, K Takehara, N Mukaida, und S Sato. 2002. „Abnormal Expression of Intracellular Cytokines and Chemokine Receptors in Peripheral Blood T Lymphocytes from Patients with Systemic Sclerosis“. *Clinical and Experimental Immunology* 130 (3) (Dezember): 548–556.

Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007; 25: 237 – 240

Ge, Q, Y Wu, E P Trieu, und I N Targoff. 1994. „Analysis of the Specificity of anti-PM-Scl Autoantibodies“. *Arthritis and Rheumatism* 37 (10) (Oktober): 1445–1452.

Geiduschek, E P, und G P Tocchini-Valentini. 1988. „Transcription by RNA Polymerase III“. *Annual Review of Biochemistry* 57: 873–914.

Gelpi, C, A Algueró, M Angeles Martinez, S Vidal, C Juarez, und J L Rodriguez-Sanchez. 1990. „Identification of Protein Components Reactive with anti-PM/Scl Autoantibodies“. *Clinical and Experimental Immunology* 81 (1) (Juli): 59–64.

Goerz, G, G Hammer, G Wirth, O P Hornstein, G J Keller, P Altmeyer, H Holzmann, W Meigel, H Mensing, und O Braun-Falco. 1986. „[Clinical aspects of progressive systemic scleroderma (PSS). Multicenter studies of 194 patients]“. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 37 (6) (Juni): 320–324.

Graf SW, Hakendorf P, Lester S et al. South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis* 2012; 15: 102 – 109

- Guillevin L, Berezne A, Seror R et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 460 – 467
- Guldner, H H, C Szostecki, H P Vosberg, H J Lakomek, E Penner, und F A Bautz. 1986. „Scl 70 Autoantibodies from Scleroderma Patients Recognize a 95 kDa Protein Identified as DNA Topoisomerase I“. *Chromosoma* 94 (2): 132–138.
- Hamaguchi, Y, M Hasegawa, M Fujimoto, T Matsushita, K Komura, K Kaji, M Kondo, u. a. 2008. „The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis“. *The British journal of dermatology* 158 (3) (März): 487–495.
- Hamaguchi, Yasuhito. 2010. „Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis“. *The Journal of dermatology* 37 (1) (Januar): 42–53.
- Hanitsch LG, Burmester G, Witt C et al.* Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations--an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 70 – 73
- Hanitsch, L G, G-R Burmester, C Witt, N Hunzelmann, E Genth, T Krieg, W Lehmacher, u. a. 2009. „Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations--an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register“. *Rheumatology (Oxford, England)* 48 (1) (Januar): 70–73.
- Hanke K, Dahnrich C, Bruckner CS et al. Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R28
- Hashimoto, Atsushi, Hirahito Endo, Hirobumi Kondo, und Shunsei Hirohata. 2012. „Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis“. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 22 (2) (April): 272–279.
- Haustein, U F. 1976. „[Electron microscopic studies of renal involvement in systemic scleroderma]“. *Przegląd dermatologiczny* (6 Suppl): 353–356.
- Haustein, U-F. 2002. „Systemic sclerosis-scleroderma“. *Dermatology online journal* 8 (1) (Juni): 3.
- Hegedüs, I, und L Czirják. 1995. „Left ventricular wall motion abnormalities in 80 patients with systemic sclerosis“. *Clinical rheumatology* 14 (2) (März): 161–164.
- Helfrich DJ, Banner B, Steen VD et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1128 – 1134
- Hénault, Jill, Geneviève Robitaille, Jean-Luc Sénécal, und Yves Raymond. 2006. „DNA Topoisomerase I Binding to Fibroblasts Induces Monocyte Adhesion and Activation in the Presence of Anti-topoisomerase I Autoantibodies from Systemic Sclerosis Patients“. *Arthritis and Rheumatism* 54 (3) (März): 963–973.

Herrick, A L, und M Matucci Cerinic. 2001. „The emerging problem of oxidative stress and the role of antioxidants in systemic sclerosis“. *Clinical and experimental rheumatology* 19 (1) (Februar): 4–8.

Hesselstrand R, Scheja A, Wuttge DM. Scleroderma renal crisis in a Swedish systemic sclerosis cohort: survival, renal outcome, and RNA polymerase III antibodies as a risk factor. *Scand. J. Rheumatol.* 2012; 41: 39 – 43

Hesselstrand, R, A Scheja, G Q Shen, A Wiik, und A Akesson. 2003. „The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis“. *Rheumatology (Oxford, England)* 42 (4) (April): 534–540.

Hill CL. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62: 728 – 731

Hsieh, T S. 1992. „DNA Topoisomerases“. *Current Opinion in Cell Biology* 4 (3) (Juni): 396–400.

Hunzelmann, N, E Genth, T Krieg, M Meurer, I Melchers, P Moinzadeh, C Pfeiffer, u. a. 2008. „[Organ-specific diagnosis in patients with systemic sclerosis: Recommendations of the German Network for Systemic Sclerosis (DNSS)]“. *Zeitschrift für Rheumatologie* 67 (4) (Juli): 334–336, 337–340

Hunzelmann, N, E Genth, T Krieg, W Lehmacher, I Melchers, M Meurer, P Moinzadeh, u. a. 2008. „The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement“. *Rheumatology (Oxford, England)* 47 (8) (August): 1185–1192

Hunzelmann, N, und J Brinckmann. 2010. „What are the new milestones in the pathogenesis of systemic sclerosis?“ *Annals of the rheumatic diseases* 69 Suppl 1 (Januar): i52–56

Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A et al. Association of a functional polymorphism in the IRF5 region with systemic sclerosis in a Japanese population. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1845 – 1850

K.Kuwana, M, J Kaburaki, T Mimori, T Tojo, und M Homma. 1993. „Autoantibody Reactive with Three Classes of RNA Polymerases in Sera from Patients with Systemic Sclerosis“. *The Journal of Clinical Investigation* 91 (4) (April): 1399–1404

Kähäri, V M, M Sandberg, H Kalimo, T Vuorio, und E Vuorio. 1988. „Identification of fibroblasts responsible for increased collagen production in localized scleroderma by in situ hybridization“. *The Journal of investigative dermatology* 90 (5) (Mai): 664–670

Kato, T, K Yamamoto, H Takeuchi, M Okubo, E Hara, S Nakada, K Oda, K Ito, und K Nishioka. 1993. „Identification of a Universal B Cell Epitope on DNA Topoisomerase I, an Autoantigen Associated with Scleroderma“. *Arthritis and Rheumatism* 36 (11) (November): 1580–1587

- Kovalchik MT, Guggenheim SJ, Silverman MH et al. The kidney in progressive systemic sclerosis: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 881 – 887
- Kowal-Bielecka, O, R Landewé, J Avouac, S Chwiesko, I Miniati, L Czirjak, P Clements, u. a. 2009. „EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)“. *Annals of the rheumatic diseases* 68 (5) (Mai): 620–628
- Krishnan S, Warke VG, Nambiar MP et al. Generation and biochemical analysis of human effector CD4 T cells: alterations in tyrosine phosphorylation and loss of CD3zeta expression. *Blood* 2001; 97: 3851 – 3859
- Kroft, E B M, M C W Creemers, F H J van den Hoogen, J B M Boezeman, und E M G J de Jong. 2009. „Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study“. *The British journal of dermatology* 160 (5) (Mai): 1075–1082
- Kurasawa, K, K Hirose, H Sano, H Endo, H Shinkai, Y Nawata, K Takabayashi, und I Iwamoto. 2000. „Increased Interleukin-17 Production in Patients with Systemic Sclerosis“. *Arthritis and Rheumatism* 43 (11) (November): 2455–2463
- Lambova, Sevdalina, und Ulf Müller-Ladner. 2010. „Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis“. *Autoimmunity Reviews* 9 (11) (September): 761–770
- Laplante, Patrick, Marc-André Raymond, Gabrielle Gagnon, Normand Vigneault, A Marie-Josée Sasseville, Yves Langelier, Monique Bernard, Yves Raymond, und Marie-Josée Hébert. 2005. „Novel Fibrogenic Pathways Are Activated in Response to Endothelial Apoptosis: Implications in the Pathophysiology of Systemic Sclerosis“. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 174 (9) (Mai 1): 5740–5749
- Lee, B, und J E Craft. 1995. „Molecular Structure and Function of Autoantigens in Systemic Sclerosis“. *International Reviews of Immunology* 12 (2-4): 129–144
- Lee, P, P Langevitz, C A Alderdice, M Aubrey, P A Baer, M Baron, D Buskila, J P Dutz, I Khostanteen, und S Piper. 1992. „Mortality in systemic sclerosis (scleroderma)“. *The Quarterly journal of medicine* 82 (298) (Februar): 139–148
- Lee, S L, G J Tsay, und R T Tsai. 1993. „Anticentromere antibodies in subjects with no apparent connective tissue disease“. *Annals of the rheumatic diseases* 52 (8) (August): 586–589
- LeRoy, E C, C Black, R Fleischmajer, S Jablonska, T Krieg, T A Medsger Jr, N Rowell, und F Wollheim. 1988. „Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis“. *The Journal of rheumatology* 15 (2) (Februar): 202–205

LeRoy, E.C., Medsger, T.A., Jr, 2001. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 28, 1573–1576

Lunardi, C, C Bason, R Navone, E Millo, G Damonte, R Corrocher, und A Puccetti. 2000. „Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells“. *Nature medicine* 6 (10) (Oktober): 1183–1186

Lunardi, Claudio, Marzia Dolcino, Dimitri Peterlana, Caterina Bason, Riccardo Navone, Nicola Tamassia, Ruggero Beri, Roberto Corrocher, und Antonio Puccetti. 2006a. „Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: a gene array approach“. *PLoS medicine* 3 (1) (Januar): e2

Makinen, D, M Fritzler, P Davis, und S Sherlock. 1983. „Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis“. *Arthritis and rheumatism* 26 (7) (Juli): 914–917

Malcarne, Vanessa L, Ingunn Hansdottir, Ann McKinney, Renn Upchurch, Helen L Greenbergs, Gretchen H Henstorf, Daniel E Furst, Philip J Clements, und Michael H Weisman. 2007. „Medical signs and symptoms associated with disability, pain, and psychosocial adjustment in systemic sclerosis“. *The Journal of rheumatology* 34 (2) (Februar): 359–367

Mannarino, E, L Pasqualini, F Fedeli, V Scricciolo, und S Innocente. 1994. „Nailfold Capillaroscopy in the Screening and Diagnosis of Raynaud's Phenomenon“. *Angiology* 45 (1) (Januar): 37–42

Manual of signs, symptoms, methods and procedures for the assessment of the patient with SSc. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S49-56

Maricq, H R, M C Weinrich, J E Keil, und E C LeRoy. 1986. „Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population. A preliminary study by questionnaire“. *Journal of chronic diseases* 39 (6): 423–427

Massague J, Gomis RR. The logic of TGFbeta signaling. *FEBS Lett* 2006; 580: 2811 – 2820

Massagué, J. 1990. „The Transforming Growth Factor-beta Family“. *Annual Review of Cell Biology* 6: 597–641

Masumoto, H, H Masukata, Y Muro, N Nozaki, und T Okazaki. 1989. „A human centromere antigen (CENP-B) interacts with a short specific sequence in alphoid DNA, a human centromeric satellite“. *The Journal of cell biology* 109 (5) (November): 1963–1973

Mathai, Stephen C, Laura K Hummers, Hunter C Champion, Fredrick M Wigley, Ari Zaiman, Paul M Hassoun, und Reda E Girgis. 2009. „Survival in Pulmonary Hypertension Associated with the Scleroderma Spectrum of Diseases: Impact of Interstitial Lung Disease“. *Arthritis and Rheumatism* 60 (2) (Februar): 569–577

Matsushita, Takashi, Minoru Hasegawa, Yasuhito Hamaguchi, Kazuhiko Takehara, und Shinichi Sato. 2006. „Longitudinal Analysis of Serum Cytokine Concentrations

in Systemic Sclerosis: Association of Interleukin 12 Elevation with Spontaneous Regression of Skin Sclerosis“. *The Journal of Rheumatology* 33 (2) (Februar): 275–284

Matucci-Cerinic, M, Y Allanore, L Czirják, A Tyndall, U Müller-Ladner, C Denton, G Valentini, et al. 2009. “The Challenge of Early Systemic Sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) Community. It Is Time to Cut the Gordian Knot and Develop a Prevention or Rescue Strategy.” *Annals of the Rheumatic Diseases* 68 (9): 1377–80

Matucci-Cerinic, Marco, Christopher P Denton, Daniel E Furst, Maureen D Mayes, Vivien M Hsu, Patrick Carpentier, Fredrick M Wigley, u. a. 2011. „Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial“. *Annals of the rheumatic diseases* 70 (1) (Januar): 32–38

Maul, G G, B T French, W J van Venrooij, und S A Jimenez. 1986. „Topoisomerase I Identified by Scleroderma 70 Antisera: Enrichment of Topoisomerase I at the Centromere in Mouse Mitotic Cells before Anaphase“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83 (14) (Juli): 5145–5149

Mayes, Maureen D, James V Lacey Jr, Jennifer Beebe-Dimmer, Brenda W Gillespie, Brenda Cooper, Timothy J Laing, und David Schottenfeld. 2003. „Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population“. *Arthritis and rheumatism* 48 (8) (August): 2246–2255

Meyer, Martin F, Adrien Daigeler, Marcus Lehnhardt, Hans-Ulrich Steinau, und Harald H Klein. 2007. „[Therapeutic management of acral manifestations of systemic sclerosis]“. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* 102 (3) (März 15): 209–218

Meyer, Olivier C, Noreen Fertig, Mary Lucas, Nathalie Somogyi, und Thomas A Medsger Jr. 2007. „Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis“. *The Journal of rheumatology* 34 (1) (Januar): 104–109.

Meyer, Olivier, Luc De Chaisemartin, Pascale Nicaise-Roland, Jean Cabane, Florence Tubach, Philippe Dieude, Gilles Hayem, u. a. 2010. „Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study“. *The Journal of rheumatology* 37 (1) (Januar): 125–130

Mierau, Rudolf, Pia Moinzadeh, Gabriela Riemekasten, Inga Melchers, Michael Meurer, Frank Reichenberger, Michael Buslau, u. a. 2011. „Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features“. *Arthritis research & therapy* 13 (5): R172

Migliorini, P, C Baldini, V Rocchi, und S Bombardieri. 2005. „Anti-Sm and anti-RNP Antibodies“. *Autoimmunity* 38 (1) (Februar): 47–54

- Mitchell, P, E Petfalski, A Shevchenko, M Mann, und D Tollervey. 1997. „The Exosome: a Conserved Eukaryotic RNA Processing Complex Containing Multiple 3'→5' Exoribonucleases“. *Cell* 91 (4) (November 14): 457–466
- Mitri, Ghaith M, Mary Lucas, Noreen Fertig, Virginia D Steen, und Thomas A Medsger Jr. 2003. „A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement“. *Arthritis and rheumatism* 48 (1) (Januar): 203–209
- Mittag, M, und U F Haustein. 1998. „[Progressive systemic scleroderma--prognosis determining involvement of internal organ systems]“. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 49 (7) (Juli): 545–551
- Mohamed, Reem H A, Zayed HS, Amin A. Renal disease in systemic sclerosis with normal serum creatinine. *Clin. Rheumatol.* 2010; 29: 729 – 737
- Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R53
- Morelli, S, C Ferri, L Di Francesco, R Baldoncini, M Carlesimo, U Bottoni, G Properzi, und A Santucci. 1995. „Plasma Endothelin-1 Levels in Patients with Systemic Sclerosis: Influence of Pulmonary or Systemic Arterial Hypertension“. *Annals of the Rheumatic Diseases* 54 (9) (September): 730–734
- Mosrin, C, und P Thuriaux. 1990. „The Genetics of RNA Polymerases in Yeasts“. *Current Genetics* 17 (5) (Mai): 367–373
- Moustakas A, Heldin C. Non-Smad TGF-beta signals. *J Cell Sci* 2005; 118: 3573 – 3584
- Mouthon L, Bussone G, Berezne A et al. Scleroderma Renal Crisis. *J Rheumatol* 2014; 41: 1040 – 1048
- Nabel, E G, L Shum, V J Pompili, Z Y Yang, H San, H B Shu, S Liptay, L Gold, D Gordon, und R Derynck. 1993. „Direct Transfer of Transforming Growth Factor Beta 1 Gene into Arteries Stimulates Fibrocellular Hyperplasia“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 90 (22) (November 15): 10759–10763
- Nagy, Z, und L Czirják. 2004. „Nailfold Digital Capillaroscopy in 447 Patients with Connective Tissue Disease and Raynaud's Disease“. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV* 18 (1) (Januar): 62–68
- Nguyen, Binh, Maureen D Mayes, Frank C Arnett, Deborah del Junco, John D Reveille, Emilio B Gonzalez, Hilda T Draeger, u. a. 2011. „HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis“. *Arthritis and rheumatism* 63 (2) (Februar): 530–534

Nikpour, Mandana, Pravin Hissaria, Jillian Byron, Joanne Sahhar, Maree Micallef, William Paspaliaris, Janet Roddy, u. a. 2011. „Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort“. *Arthritis research & therapy* 13 (6): R211

Okano, Y, V D Steen, und T A Medsger Jr. 1993. „Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis“. *Annals of internal medicine* 119 (10) (November 15): 1005–1013

Okawa-Takatsuji, M, S Aotsuka, M Fujinami, S Uwatoko, M Kinoshita, und M Sumiya. 1999. „Up-regulation of Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), Endothelial Leucocyte Adhesion Molecule-1 (ELAM-1) and Class II MHC Molecules on Pulmonary Artery Endothelial Cells by Antibodies Against U1-ribonucleoprotein“. *Clinical and Experimental Immunology* 116 (1) (April): 174–180

Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK et al. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163: 800 – 806

Oliver JE, Silman AJ. What epidemiology has told us about risk factors and aetiopathogenesis in rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11: 223

Olsen, N, und S L Nielsen. 1978. „Prevalence of primary Raynaud phenomena in young females“. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 38 (8) (Dezember): 761–764

Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S et al. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1913 – 1921

Oudiz, Ronald J, Robert J Schilz, Robyn J Barst, Nazzareno Galié, Stuart Rich, Lewis J Rubin, und Gérald Simonneau. 2004. „Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease“. *Chest* 126 (2) (August): 420–427

Pannu J, Trojanowska M. Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 739 – 745

Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007; 100: 485 – 494

Pope, J, D Fenlon, A Thompson, B Shea, D Furst, G Wells, und A Silman. 2000. „Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis“. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (2): CD000953

Prescott, R J, A J Freemont, C J Jones, J Hoyland, und P Fielding. 1992. „Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma“. *The Journal of pathology* 166 (3) (März): 255–263. doi:10.1002/path.1711660307

Rademaker, M, E D Cooke, N E Almond, J A Beacham, R E Smith, T G Mant, and J D Kirby. 1989. „Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud’s phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study“. *BMJ (Clinical research ed.)* 298 (6673) (März 4): 561–564

Radstake, Timothy R D J, Gorlova O, Rueda B et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat. Genet.* 2010; 42: 426 – 429

Reimer, G, U Scheer, J M Peters, und E M Tan. 1986. „Immunolocalization and Partial Characterization of a Nucleolar Autoantigen (PM-Scl) Associated with Polymyositis/scleroderma Overlap Syndromes“. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 137 (12) (Dezember 15): 3802–3808

Reimer, G, V D Steen, C A Penning, T A Medsger Jr, und E M Tan. 1988. „Correlates between autoantibodies to nucleolar antigens and clinical features in patients with systemic sclerosis (scleroderma)“. *Arthritis and rheumatism* 31 (4) (April): 525–532.

Reveille, J D, M Fischbach, T McNearney, A W Friedman, M B Aguilar, J Lisse, M J Fritzler, C Ahn, und F C Arnett. 2001. „Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants“. *Seminars in arthritis and rheumatism* 30 (5) (April): 332–346

Roberts-Thomson, P J, J G Walker, T Y-T Lu, A Esterman, P Hakendorf, M D Smith, und M J Ahern. 2006. „Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation“. *Internal medicine journal* 36 (8) (August): 489–497

Rosenthal, A K, J K McLaughlin, G Gridley, und O Nyrén. 1995. „Incidence of Cancer Among Patients with Systemic Sclerosis“. *Cancer* 76 (5) (September 1): 910–914

Roumm, A D, T L Whiteside, T A Medsger Jr, und G P Rodnan. 1984. „Lymphocytes in the Skin of Patients with Progressive Systemic Sclerosis. Quantification, Subtyping, and Clinical Correlations“. *Arthritis and Rheumatism* 27 (6) (Juni): 645–653

Roumm, A D, und T A Medsger Jr. 1985. „Cancer and Systemic Sclerosis. An Epidemiologic Study“. *Arthritis and Rheumatism* 28 (12) (Dezember): 1336–1340

Rubin, Lewis J, David B Badesch, Robyn J Barst, Nazzareno Galie, Carol M Black, Anne Keogh, Tomas Pulido, u. a. 2002. „Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension“. *The New England journal of medicine* 346 (12) (März 21): 896–903

Rueda B, Broen J, Simeon C et al. The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18: 2071 – 2077

- Sakkas, Lazaros I, Ian C Chikanza, und Chris D Platsoucas. 2006. „Mechanisms of Disease: The Role of Immune Cells in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis“. *Nature Clinical Practice. Rheumatology* 2 (12) (Dezember): 679–685
- Sakkas, Lazaros I, und Chris D Platsoucas. 2004. „Is Systemic Sclerosis an Antigen-driven T Cell Disease?“ *Arthritis and Rheumatism* 50 (6) (Juni): 1721–1733
- Sambo, P, S S Baroni, M Luchetti, P Paroncini, S Dusi, G Orlandini, und A Gabrielli. 2001. „Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway“. *Arthritis and rheumatism* 44 (11) (November): 2653–2664
- Santiago, Mittermayer, Murray Baron, Marie Hudson, Rufus W Burlingame, und Marvin J Fritzler. 2007. „Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA“. *The Journal of rheumatology* 34 (7) (Juli): 1528–1534
- Schuster J, Moinzadeh P, Kurschat C et al. Proteinuria in systemic sclerosis: reversal by ACE inhibition. *Rheumatol. Int.* 2013; 33: 2225 – 2230
- Scorza, R, M Caronni, B Mascagni, V Berruti, S Bazzi, E Micallef, G Arpaia, M Sardina, L Origi, und M Vanoli. 2001. „Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud’s phenomenon. A randomized, controlled study“. *Clinical and experimental rheumatology* 19 (5) (Oktober): 503–508
- Seiberlich B, Hunzelmann N, Krieg T et al. Intermediate molecular weight proteinuria and albuminuria identify scleroderma patients with increased morbidity. *Clin Nephrol* 2008; 70: 110 – 117
- Sentenac, A. 1985. „Eukaryotic RNA Polymerases“. *CRC Critical Reviews in Biochemistry* 18 (1): 31–90
- Shah, Ami A, Antony Rosen, Laura Hummers, Fredrick Wigley, und Livia Casciola-Rosen. 2010. „Close Temporal Relationship Between Onset of Cancer and Scleroderma in Patients with RNA Polymerase I/III Antibodies“. *Arthritis and Rheumatism* 62 (9) (September): 2787–2795
- Shahane, Anupama. 2013. „Pulmonary Hypertension in Rheumatic Diseases: Epidemiology and Pathogenesis“. *Rheumatology International* (Januar 19)
- Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 669 – 676
- Shero, J H, B Bordwell, N F Rothfield, und W C Earnshaw. 1986. „High titers of autoantibodies to topoisomerase I (Scl-70) in sera from scleroderma patients“. *Science (New York, N.Y.)* 231 (4739) (Februar 14): 737–740

- Silver, R M, K S Miller, M B Kinsella, E A Smith, und S I Schabel. 1990. „Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage“. *The American journal of medicine* 88 (5) (Mai): 470–476
- Siva B, McDonald SP, Hawley CM et al. End-stage kidney disease due to scleroderma--outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 3165 – 3171
- Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: New data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2014; 66: 407 – 417
- Steen V, Medsger, Thomas A Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516 – 522
- Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352 – 357
- Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940 – 944
- Steen VD, Syzd A, Johnson JP et al. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005; 32: 649 – 655
- Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 315 – 333
- Steen, V D, und T A Medsger Jr. 1998. „Case-control Study of Corticosteroids and Other Drugs That Either Precipitate or Protect from the Development of Scleroderma Renal Crisis“. *Arthritis and Rheumatism* 41 (9) (September): 1613–1619.
- Steen, Virginia D. 2005. „Autoantibodies in systemic sclerosis“. *Seminars in arthritis and rheumatism* 35 (1) (August): 35–42
- Sticherling, Michael. 2012. „Systemic sclerosis - focus on dermatological aspects. Part 2: Diagnostics, therapy“. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 10 (11) (November): 783–791
- Tabuenca, J M. 1981. „Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline“. *Lancet* 2 (8246) (September 12): 567–568
- Tamaki, T, S Mori, und K Takehara. 1991. „Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo“. *Archives of dermatological research* 283 (6): 366–371

- Tan, E M. 1989. „Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology“. *Advances in immunology* 44: 93–151
- Tan, F K, F C Arnett, S Antohi, S Saito, A Mirarchi, H Spiera, T Sasaki, u. a. 1999. „Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases“. *Journal of immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 163 (2) (Juli 15): 1066–1072
- Tan, F K, N Wang, M Kuwana, R Chakraborty, C A Bona, D M Milewicz, und F C Arnett. 2001. „Association of fibrillin 1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations“. *Arthritis and rheumatism* 44 (4) (April): 893–901
- Tápanes, F J, M Vásquez, R Ramírez, C Matheus, M A Rodríguez, und N Bianco. 2000. „Cluster Analysis of Antinuclear Autoantibodies in the Prognosis of SLE Nephropathy: Are Anti-extractable Nuclear Antibodies Protective?“ *Lupus* 9 (6): 437–444
- Tashkin, Donald P, Robert Elashoff, Philip J Clements, Jonathan Goldin, Michael D Roth, Daniel E Furst, Edgar Arriola, u. a. 2006. „Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease“. *The New England journal of medicine* 354 (25) (Juni 22): 2655–2666
- Teixeira L, Mouthon L, Mahr A et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 110 – 116
- Thompson, A E, B Shea, V Welch, D Fenlon, und J E Pope. 2001. „Calcium-channel blockers for Raynaud’s phenomenon in systemic sclerosis“. *Arthritis and rheumatism* 44 (8) (August): 1841–1847
- Thornton, S C, J M Robbins, R Penny, und S N Breit. 1992. „Fibroblast growth factors in connective tissue disease associated interstitial lung disease“. *Clinical and experimental immunology* 90 (3) (Dezember): 447–452
- Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD et al. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 393 – 400
- Tuder, R M, C D Cool, M W Geraci, J Wang, S H Abman, L Wright, D Badesch, und N F Voelkel. 1999. „Prostacyclin Synthase Expression Is Decreased in Lungs from Patients with Severe Pulmonary Hypertension“. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159 (6) (Juni): 1925–1932
- Valentini G, D’Angelo S, Della Rossa A et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV. Assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 904 – 905

Valentini G, Medsger, T A Jr, Silman AJ et al. Conclusion and identification of the core set of variables to be used in clinical investigations. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S47-8

Van den Hoogen, Frank, Dinesh Khanna, Jaap Fransen, Sindhu R. Johnson, Murray Baron, Alan Tyndall, Marco Matucci-Cerinic, et al. 2013. "2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative." *Arthritis & Rheumatism* 65 (11): 2737–47

Vandergheynst, F, A Ocmant, C Sordet, R L Humbel, J Goetz, F Roufosse, E Cogan, und J Sibilia. 2006. „Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients“. *Clinical and experimental rheumatology* 24 (2) (April): 129–133

Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 557 – 567

Varga J, Bashey RI. Regulation of connective tissue synthesis in systemic sclerosis. *Int Rev Immunol* 1995; 12: 187 – 199

Venables, P J W. 2006. „Mixed connective tissue disease“. *Lupus* 15 (3): 132–137

Walker UA, Tyndall A, Czirjak L et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754 – 763

Walker, U A, A Tyndall, L Czirják, C Denton, D Farge-Bancel, O Kowal-Bielecka, U Müller-Ladner, C Bocelli-Tyndall, und M Matucci-Cerinic. 2007. „Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database“. *Annals of the rheumatic diseases* 66 (6) (Juni): 754–763

Wang, J C. 1991. „DNA Topoisomerases: Why so Many?“ *The Journal of Biological Chemistry* 266 (11) (April 15): 6659–6662

Whitfield, Michael L., Deborah R. Finlay, John Isaac Murray, Olga G. Troyanskaya, Jen-Tsan Chi, Alexander Pergamenschikov, Timothy H. McCalmont, Patrick O. Brown, David Botstein, und M. Kari Connolly. 2003. „Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin“. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (21) (Oktober 14): 12319–12324

Williams, M H, C Das, C E Handler, M R Akram, J Davar, C P Denton, C J Smith, C M Black, und J G Coghlan. 2006. „Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era“. *Heart (British Cardiac Society)* 92 (7) (Juli): 926–932

Worda, Miriam, Roswitha Sgonc, Hermann Dietrich, Harald Niederegger, Roy S Sundick, M Eric Gershwin, und Georg Wick. 2003. „In Vivo Analysis of the

Apoptosis-inducing Effect of Anti-endothelial Cell Antibodies in Systemic Sclerosis by the Chorionallantoic Membrane Assay“. *Arthritis and Rheumatism* 48 (9) (September): 2605–2614

Young, M A, S Rose, und J C Reynolds. 1996. „Gastrointestinal manifestations of scleroderma“. *Rheumatic diseases clinics of North America* 22 (4) (November): 797–823

Young, R A. 1991. „RNA Polymerase II“. *Annual Review of Biochemistry* 60: 689–715. doi:10.1146/annurev.bi.60.070191.003353

Yousem, S A. 1990. „The Pulmonary Pathologic Manifestations of the CREST Syndrome“. *Human Pathology* 21 (5) (Mai): 467–474

Anhang

A 1: Klassifikationskriterien der ACA/EULAR Arbeitsgruppe für Patienten mit SSc (Übersetzung aus dem Englischen),(van den Hoogen et al. 2013)

Kriterium	Untergruppe des Kriteriums	Punktzahl
Hautverdickung beider Hände bis proximal der Metakarpophalangealgelenke (als alleiniges Klassifikationsmerkmal ausreichend)	-	9
Hautverdickung der Finger (Nur die höhere Punktzahl werten)	Fingerödeme Sklerodaktylie der Finger (distal der Metakarpophalangealgelenke aber proximal der proximalen Interphalangealgelenke)	2 4
Fingerspitzenläsionen (Nur die höhere Punktzahl werten)	Ulzerationen der Fingerspitzen Rattenbissnekrosen	2 3
Teleangiektasien	-	2
Abnormale Nagelbett-Kapillarmikroskopie	-	2
Pulmonalarterielle Hypertonie oder Interstitielle Lungenerkrankung (maximal 2 Punkte)	Pulmonalarterielle Hypertonie Interstitielle Lungenerkrankung	2 2
Raynaud Phänomen	-	3
SSc spezifische Autoantikörper (anti-Centromer-Antikörper, anti-Topoisomerase I Antikörper [SCL-70 Antikörper], anti RNA-Polymerase III Antikörper) (maximal 3 Punkte)	Anticentromer Topoisomerase I RNA-Polymerase III	3

A 2: Tumorerkrankungen im Patientenkollektiv mit Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Subtyp der SSc (in die Studie eingeschlossene Patienten rot markiert)

Patient	Alter zum Zeitpunkt der Auswertung	Tumorerkrankung	ED SSc	SSc subtyp	RNAP
1	71	Plattenepithelkarzinom 2011	2010	dSSc	-
2	76	Parotistumor ED unbekannt	ED unbekannt	ISSc	-
3	81	Basalzellkarzinom 2010	1980	dSSc	-
4	66	Basalzellkarzinom ED unbekannt	1991	dSSc	-
5	50	Leberhämangiom ED unbekannt	1989	dSSc	-
6	65	Basalzellkarzinom 2007	2001	ISSc	-
7	58	Mammakarzinom 2007	2008	ISSc	-
8	58	Uteruskarzinom 2010	2010	ISSc	-
9	50	Mammakarzinom 2009	2007	ISSc	-
10	66	Bronchialkarzinom 2011	2004	dSSc	-
11	78	Mammakarzinom 1995	2001	ISSc	-
12	72	Basalzellkarzinom ED unbekannt	2006	ISSc	-
13	77	Basalzellkarzinom + Plattenepithelkarzinom 2010	1968	ISSc	-
14	78	Mammakarzinom 1984	2004	ISSc	-
15	75	Mammakarzinom 2006	2007	dSSc	ja
16	59	Malignes Melanom 2002	2009	ISSc	ja
17	74	Basalzellkarzinom 2011	2005	ISSc	-
18	77	Magenkarzinom 2002	2010	ISSc	-
19	47	Malignes Melanom 2008	2009	ISSc	-
20	80	Schilddrüsenadenom ED unbekannt	2010	ISSc	-
21	70	Malignes Melanom 1998	ED unbekannt	ISSc	-
22	80	Plattenepithelkarzinom ED unbekannt	1988	ISSc	-
23	60	Bronchialkarzinom 2007	2012	dSSc	ja
24	50	Mammakarzinom 2009 und Basalzellkarzinom 2011	1994	ISSc	-
Durchschnitt	67				

A 3: Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests bezogen auf eine Korrelation mit dem Nachweis des RNAP 3-Antikörpers. Klinische Daten und Prävalenzen von Sklerodermie-Manifestationen bei Patienten des St. Josephs Hospital Bochum

Untersuchtes Kriterium	Gesamtzahl	RNAP 3 Antikörper	Chi-square p-Wert
Limitierte Form	107	3	
Diffuse Form	51	8	0,01
Ohne Nierenbeteiligung	149	6	
Mit Nierenbeteiligung	9	5	<0,0001
Kein Bluthochdruck	99	6	0,8
Mit Bluthochdruck	59	5	
Fingerulzerationen	121	9	0,96
Keine Fingerulzerationen	37	2	
Keine GI-Beteiligung	38	1	0,4
Mit GI-Beteiligung	120	10	
Ohne Fibrose	75	4	0,69
Mit Fibrose	82	7	
Keine PAH	128	9	0,74
Mit PAH	30	2	
Männer	22	2	0,98
Frauen	136	9	
Mit Raynaud	153	11	
Kein Raynaud	5	0	0,78
Lokale Therapie/prostava [*]	52	2	
Corticosteroide/immunsupp. ^{**}	86	9	
Vaskuläre Therapie ^{***}	6	0	0,27
Gemischtvaskulär/immunsupp ^{****}	14	0	
Tumorerkrankung	7	3	
Kein Tumor oder länger als 5 Jahre vor oder nach Krankheitsbeginn	151	8	0,371

ANA - Antinukleäre Antikörper; GI-Beteiligung - Reflux, Hypomotilität des Oesophagus oder des Magens; HR-CT - High Resolution Computed Tomography, PAH - pulmonalarterielle Hypertonie

*. Lokale Therapie: kneten warmer Hirse , Salben

** Corticosteroide/immunsupp: Therapie mit Prednisolon oder Metothrexat, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil sowie Hydroxichloroquin

*** Vaskuläre Therapie : Bosentan, Pentoxifyllin, Ilomedin

**** Gemischtvaskulär/immunsupp: Sowohl vaskuläre, als auch immunsuppressive Therapie gleichzeitig

Patienten stammten hauptsächlich aus der Kollagenosesprechstunde der Dermatologischen Abteilung des St. Joseph Hospital, Ruhr-Universität Bochum.(Germany)

Alle Patienten wurden regelmäßig untersucht, dazu gehörte die vollständige körperliche Untersuchung, ein großes Blutbild, eine Routineuntersuchung der klinischen Chemie, eine Urinanalyse, ein Ultraschall des Abdomens, ein Röntgenbild des Thorax und oder eine High-Resolution Computer Tomographie der Lunge, eine Lungenfunktionsuntersuchung, eine Oesophagusmanometrie und Gastroduodenoskopie sowie eine Echokardiographie

Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. Kreuter für die Idee zum Thema und die Unterstützung in jedem Stadium der Arbeit bedanken.

Außerdem bei Dr. Gambichler, für die statistische Auswertung. Bei Herrn Dipl. Biol. Höxtermann, für die Hilfe und die Fachkenntnisse bei dem ELISA-Verfahren.

Tabellarischer Lebenslauf

Hans Hartenstein

Arbeit:

- | | |
|------------------------|--|
| Seit März 2015 | Assistenzarzt für Innere Medizin im Marien-Hospital Dortmund Hombruch bei Dr. Clemens Sondern |
| März 2014-Februar 2015 | Assistenzarzt in der Anästhesie, Intensivmedizin in der Unfallklinik der gGmbH Klinikum Dortmund bei Priv. Doz. Dr. med. Zander, bzw. bei dem leitenden Oberarzt Dr. Garling |

Studium:

- | | |
|--------------------------|--|
| August 2012-Juli 2013 | Praktisches Jahr: 4 Monate in der Schweiz in Langenthal in der inneren Medizin, 4 Monate Dermatologie in Bochum im Josephs-Hospital, 4 Monate Chirurgie im Knappschaftskrankenhaus Langendreer |
| Juli 2011-August 2011 | 2 Wöchige Famulatur in der Allgemeinchirurgie im Knappschaftskrankenhaus in Langendreer |
| Februar 2011-März 2011 | Famulatur in der Kardiologie im Josephs- Hospital Bochum (4 Wochen) |
| Juli-August 2010 | Famulatur in der Anästhesie und in der inneren Medizin im Josephs-Hospital in Bochum Linden (4 Wochen) |
| Februar-März 2010 | Famulatur in der Allgemeinchirurgie Bergmannsheil Gelsenkirchen (4 Wochen) |
| Semesterferien 2008-2009 | 3 Monatiges Pflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Heinsberg |
| November 2007 bis Heute | Medizinstudium in Bochum |

Schulische Ausbildung:

- | | |
|-------------------------|---------------------------------------|
| August 1998 – Juni 2007 | Maximilian-Kolbe-Gymnasium in Wegberg |
| August 1994 – Juli 1998 | Grundschule in Wildenrath |

Praktika:

Oktober 2007 Rettungssanitäter- Theorieausbildung

September 2007 Praktikum bei einer Bauunternehmung: Eisen legen, bohren, Einschaltungsarbeiten usw.

Interessen:

Sport: Reiten (DRA IV), Tauchen (AOWD), Fußball, Tennis, Schwimmen, Laufen, Boxsport, Computer

Fremdsprachen:

Latein (5 Jahre), Englisch (6 Jahre), Französisch (2 Jahre)
(4 Wochen Sprachschulung Englisch in Kanada 2003)