

Eva Dippel
Dr. med.

Zur Bedeutung des Komplementsystems für die Lupus-Nephritis

Geboren am 14.04.1971 in Fulda
Reifeprüfung am 11.06.1990
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1990 bis WS 1998
Physikum am 14.09.1992 an der Universität Marburg
Klinisches Studium in Marburg und Heidelberg
Praktisches Jahr in Schwäbisch Hall
Staatsexamen am 12.11.1998

Promotionsfach: Immunologie
Doktorvater: Prof. Dr. med. vet. M. Kirschfink

Der systemische Lupus erythematosus (SLE) wird als Prototyp einer Immunkomplexerkrankung aufgefasst. Verschiedene genetische Faktoren führen im Zusammenhang mit bestimmten auslösenden Umweltfaktoren zur Manifestation eines SLE. Dabei wird zunehmend deutlicher, dass sich Subgruppen mit unterschiedlichem Antikörperspektrum und klinischem Erscheinungsbild abgrenzen lassen. Je nach ethnischer Abstammung finden sich z.T. auch deutliche Unterschiede des prädisponierenden genetischen Hintergrundes für den SLE. Es handelt sich weniger um ein einheitliches Krankheitsbild als vielmehr um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit ähnlichem klinischen Bild, die unter dem Oberbegriff „SLE“ zusammengefaßt wird.

Die Bedeutung des Komplementsystems in der Pathogenese dieser Autoimmunerkrankung wurde schon frühzeitig erkannt, und Komplementbestimmungen, vielfach in Form von C3- und C4-Messungen, gehören zum Standard der klinischen Diagnostik. Einerseits sind Immunkomplexablagerung und nachfolgende Komplementaktivierung wesentliche Mediatoren entzündlicher Gewebeschädigungen beim SLE. Andererseits stellt das Komplementsystem einen wichtigen protektiven Faktor dar, denn Individuen mit angeborenen Komplementdefekten haben ein hohes Risiko, im Laufe ihres Lebens an einen SLE zu erkranken. Es liegen zahlreiche und z.T. widersprüchliche Ergebnisse über den diagnostischen Wert einzelner Komplementkomponenten und Komplementaktivierungsprodukte vor, was bei der Heterogenität des Krankheitsbildes nicht verwundern sollte.

Ziel dieser Studie war, die Bedeutung und den diagnostischen Nutzen von Komplementaktivierungsprodukten und Komplementregulatoren in Plasma, Urin und Nierenbiopsien für die spezielle Subgruppe von SLE-Patienten mit Lupusnephritis zu klären, und einen Beitrag zur Etablierung einer sinnvollen Komplementdiagnostik für diese

Patientengruppe zu leisten. Von besonderem Interesse war die Frage, ob Komplementaktivierungsprodukte im Urin eine lokale Aktivierungssituation der Niere widerspiegeln können oder nicht. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Untersuchung von C4-Defekten bei Patienten mit Lupusnephritis und der Frage, ob sich ein besonderes Profil von hetero- oder homozygoten C4A- bzw. C4B-Defekten bei unseren Patienten abgrenzen lässt, das sie von SLE-Patienten ohne renale Beteiligung unterscheidet.

55 SLE-Patienten wurden in die Studie aufgenommen, die im Laufe ihrer Erkrankung mindestens einmal eine renale Mitbeteiligung zeigten. Als klinisches Kontrollkollektiv dienten 43 Patienten mit nichtentzündlichen Nierenerkrankungen (arterielle Hypertonie oder Zystennieren). Normwerte wurden anhand von 30 gesunden Spendern untersucht. Im Serum und Plasma wurden C3, C4, C4A, C4B, CH50, APH50, C1rs-C1-Inhibitor, C3b(Bb)P, C3a, SC5b-9 und C1-Inhibitor untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden ELISAs für sCR1, Faktor D, C1q sowie anti-C1q-IgM und anti-C1q-IgG neu etabliert. Die Urinalysen beinhalteten die Bestimmung C3a, SC5b-9 und Faktor D. Bei den immunhistologischen Färbungen der vorliegenden 25 Nierenbiopsien wurde IgA, IgG, IgM sowie C1q, C4, C3c, C3d und Properdin bestimmt. An 13 noch verfügbaren Schnitten wurden ergänzend neu entwickelte Untersuchungen auf C5b-9 und CR1 (CD35) durchgeführt.

Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten sowohl die Relevanz des klassischen als auch des Alternativweges der Komplementaktivierung mit signifikant erhöhten Komplementspaltprodukten der SLE-Patienten im Vergleich zu den beiden Kontrollkollektiven bestätigen. Die Diskussion um „den“ geeigneten Komplementparameter zum Monitoring der Krankheitsaktivität wird sehr kontrovers geführt. In unserer Studie konnten CH50, APH50 und SC5b-9 am besten sowohl hinsichtlich der Krankheitsaktivität als auch einer Nierenbeteiligung diskriminieren. Da auch bei inaktiven Lupuspatienten eine niedrigschwellige Komplementaktivierung stattfindet und die Tests auf Komplementspaltprodukte sich durch hohe Sensitivität auszeichnen, kann eine Beurteilung der Aktivität des SLE mittels Komplementdiagnostik problematisch sein. Die Entwicklung vielfältiger Scores, zusammengesetzt aus mehreren klinischen und laborchemischen Parametern, untermauert die Erfahrung, dass ein einzelner Parameter nicht imstande ist, die Gesamtaktivität dieses Krankheitsbildes hinreichend zu erfassen. Auch bezüglich des Komplementsystems plädieren wir für die Erfassung von CH50, APH50 und SC5b-9, die Rückschlüsse auf den Aktivierungsweg im Einzelnen zulassen. Die herausragende Rolle von C1q-Autoantikörpern als diagnostische und prognostische Marker für die Lupusnephritis konnten wir nicht bestätigen, sie sollte weiterhin kritisch hinterfragt werden, da außer uns auch andere Autoren keine drastische Erhöhung von C1q-Autoantikörpern bei Lupusnephritis gefunden haben.

Unsere Untersuchungen von Komplementaktivierungsprodukten belegen deutlich, dass eine renale Komplementaktivierung nicht sicher durch Komplementbestimmungen im Urin nachgewiesen werden kann. Nur bei einzelnen Patienten mit Lupusnephritis waren erhöhte

Werte von SC5b-9 oder C3a im Urin nachweisbar. Aufgrund der lückenhaft vorhandenen Nierenbiopsien konnte keine Assoziation zu einem bestimmten Typ der Lupusnephritis hergestellt werden.

Bei der Untersuchung von C4-Defekten fanden wir eine signifikant größere Häufigkeit sowohl von heterozygoten C4A- als auch von heterozygoten C4B-Defekten bei Patienten mit Lupusnephritis im Vergleich zu unseren Kontrollkollektiven. Unterschiede für die homozygoten C4A- und C4B-Defekte waren zwar vorhanden, erreichten aber, wahrscheinlich aufgrund der niedrigen Fallzahl, keine statistische Signifikanz. Die Frequenz von C4-Defekten unterschied sich bei unseren Patienten mit Lupusnephritis nicht wesentlich von der anderer SLE-Patienten. Mit dem C4A/C4B-Allotyp-ELISA liegt ein relativ einfacher Test zur Erfassung von C4-Defekten vor, der als Screening anstelle der aufwendigen C4-Typisierung in die gängige Routine von SLE-Patienten Eingang finden sollte.

In den letzten Jahren sind bedeutende Funktionen des Komplementsystems bezüglich Immunregulation, Toleranzinduktion und Apoptose aufgedeckt worden, die zu Beginn unserer Studie noch nicht bekannt waren. Daraus ergeben sich jedoch völlig neue und wichtige Bedeutungen des Komplementsystems für Autoimmunerkrankungen wie den SLE. Vor allem die Bedeutung von Defekten früher Komplementproteine des klassischen Weges, die eng mit der Entwicklung eines SLE assoziiert sind, erscheinen vor diesem Hintergrund in einem ganz neuen Licht. Unterschiedliche Pathomechanismen wie Entzündungsmediation durch Fc-Rezeptoren oder Komplementaktivierung sind auch in Abhängigkeit vom individuellen genetischen Hintergrund des Patienten von unterschiedlicher Relevanz.

Aufgrund dieser wegweisenden Erkenntnisse wird die Bestimmung von Komplement bei SLE-Patienten sicherlich an Bedeutung gewinnen. Mit unserer Arbeit haben wir einen umfassenden Beitrag zur Situation von Komplementaktivierungs- und Komplementdefektsituation bei SLE-Patienten mit Lupusnephritis geleistet. Wir hoffen, damit zu einem verbesserten Verständnis der diagnostischen Relevanz und Möglichkeiten moderner Komplementbestimmungen und der pathogenetischen Bedeutung des Komplementsystems bei Patienten mit Lupusnephritis verholfen zu haben.