

Redaktion

Ulf Müller-Ladner, Bad Nauheim
 Uwe Lange, Bad Nauheim



Immunpathogenese des systemischen Lupus erythematodes

Martin Aringer¹ · Stephanie Finzel² · Reinhard E. Voll²

¹ Rheumatologie, Medizinische Klinik III und UniversitätsCentrum für Autoimmun- und Rheumatische Erkrankungen (UCARE), Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, Deutschland

² Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie & Centrum für chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland

Zusammenfassung

Das Verständnis der Immunpathogenese des systemischen Lupus erythematodes (SLE) hilft, das komplexe Krankheitsgeschehen zu verstehen und neue Therapiestrategien zu entwickeln. Die Krankheitsmanifestationen des SLE sind im Wesentlichen Folge von Autoantikörpern, Immunkomplexen und Zytokinen. Insbesondere die Neigung zu unterschiedlichen Autoantikörpern macht das Wesen der Erkrankung aus; die genauen Spezifitäten der Autoantikörper führen zu ganz unterschiedlichen Organmanifestationen. Diese Übersichtsarbeit stellt den klinisch relevanten Stand des Wissens zur SLE-Pathogenese dar – mit dem Ziel, ein für den klinischen Einsatz nützlich Modell zu etablieren, das auch hilft, die neuen Therapieansätze einzuordnen.

Schlüsselwörter

Antikörper · Immunkomplexe · Plasmazellen · BlyS/BAFF · Interferon

Der SLE ist eine systemische Autoimmunerkrankung mit noch unvollständig verstandener Ätiologie und Immunpathogenese. Neben einer polygenen genetischen Komponente – es sind inzwischen weit über 100 Risiko-Loci bekannt – spielen Umweltfaktoren wie UV-Exposition, virale Infektionen (EBV), Rauchen und wahrscheinlich Vitamin-D-Mangel [1, 2] eine Rolle.

Ohne Verständnis der immunologischen Grundlagen der Pathogenese ist der SLE schwer zu fassen. Immunologische Grundlagen sind daher noch entscheidender als bei vielen anderen systemischen Autoimmunerkrankungen und entzündlich rheumatischen Krankheitsbildern. Nur über die Klammer der verschiedenen Autoantikörper bleibt der SLE in seiner Vielfalt an Krankheitsmanifestationen [3–6] durchschaubar. Mit einem relativ einfachen Bild der Immunologie (**Abb. 1**) steht uns ein Schlüssel zu einem Verständnis des SLE zur Verfügung, das direkte Konsequenzen für die Diagnostik und das Management der Erkrankung hat.

Autoantikörper sind der zentrale Angelpunkt der Erkrankung [7]. Bevor wir die Faktoren analysieren werden, die genetisch oder als Umwelteinflüsse den Ausbruch der Erkrankung begünstigen, lohnt es sich, den Fokus auf die Autoantikörperwelt des SLE zu legen. Wenn man versucht, diese Autoantikörper zu gruppieren, fällt einem auf, dass sich ein relevanter Teil gegen Ribonukleinsäuren richtet – oder gegen Proteine, die Ribonukleinsäuren binden [8, 9]. Dazu gehören einerseits die charakteristischen Antikörper gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (dsDNA) und gegen Histone sowie ganze Nukleosomen und andererseits Antikörper gegen RNA-bindende Proteine, insbesondere Sm, U1RNP, Ro (SS-A) und La (SS-B), aber auch hnRNP A2 (RA33) und Phospholipide (Cardiolipin) bzw. Phospholipid-bindende Proteine wie Beta-2-Glykoprotein-I (**Tab. 1**). Typischerweise haben alle diese Autoantikörper eine elektrische Ladung, die zum Teil wieder für die Ablagerung der daraus entstehenden Immunkomplexe an Basalmembranen wichtig ist. Die



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

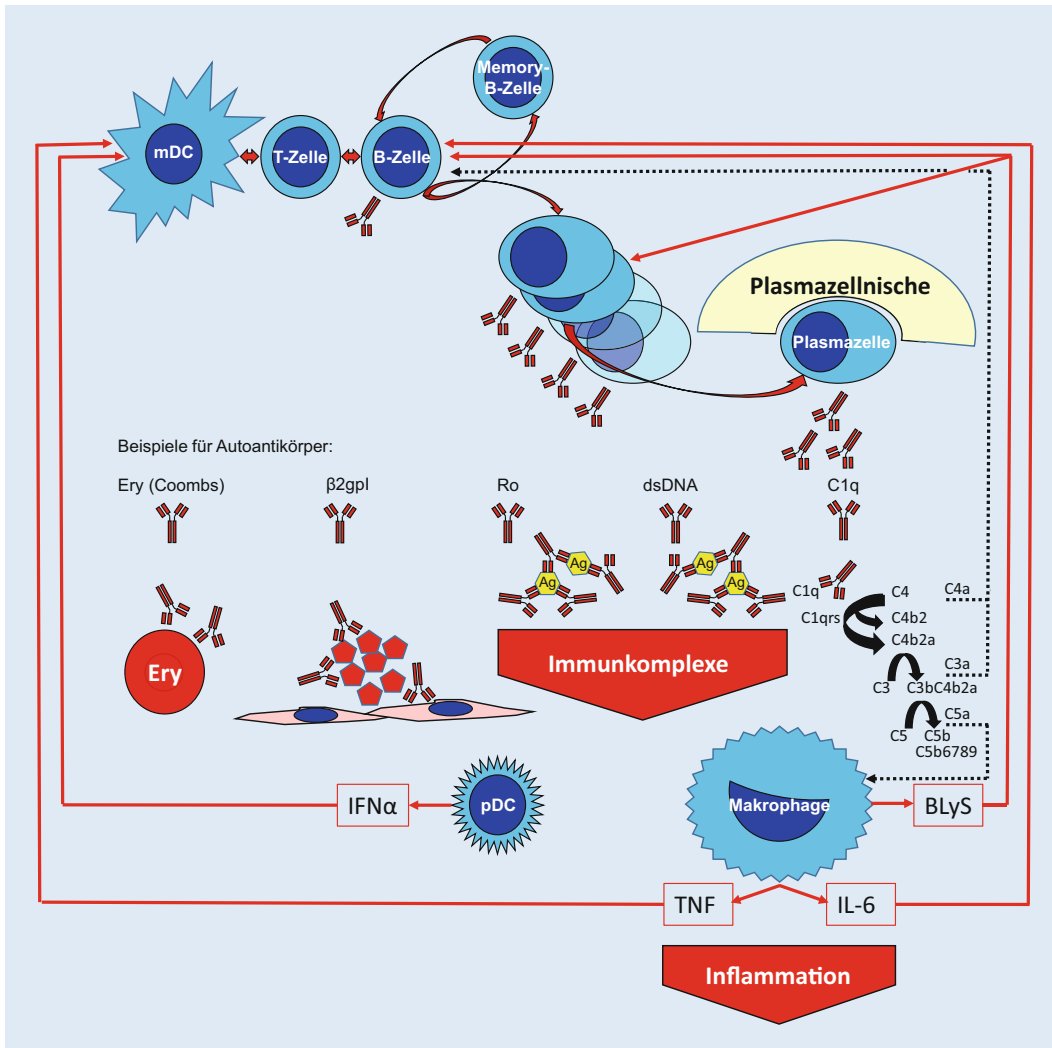


Abb. 1 ▲ Zentrale Aspekte der SLE-Immunpathogenese. Die Autoantikörper beim SLE stammen einerseits von Plasmablasten, andererseits von langlebigen Plasmazellen, die in Plasmazellnischen, unter anderem im Knochenmark, aber auch in entzündeten Organen wie der Niere, sitzen und über Jahrzehnte ihren monoklonalen Autoantikörper produzieren. Es handelt sich um affinitätsgereifte IgG-Antikörper, was T-Zell-Hilfe impliziert. Dabei dürfte die Kostimulation CD40/CD40-Ligand zwischen T- und B-Zelle eine wesentliche Rolle spielen. (Andererseits wirken B-Zellen für ihr durch den Antikörper erkanntes Antigen als antigenpräsentierende Zellen, was sonst die Aufgabe dendritischer Zellen ist.) Autoantikörper wirken zum Teil durch Abräumen von Zellen (Coombs-positive hämolytische Anämie) oder Verstärkung der Aktivierung von Endothelzellen und Blutplättchen (Antiphospholipidsyndrom, hier am Beispiel des zentralen Anti-β2-Glykoprotein-I-Antikörpers gezeigt). Vor allem aber bilden sie, insbesondere um Basalmembranen, Immunkomplexe aus Autoantikörper und Autoantigenen. Typische Beispiele dafür sind Anti-Ro-Antikörper (subakut kutaner LE) und Anti-dsDNA-Antikörper (proliferative Lupusnephritis). Immunkomplexe aktivieren über C1q und den klassischen Weg Komplement und werden von Fc-Rezeptoren auf Makrophagen erkannt. Makrophagen produzieren neben proinflammatorischen Zytokinen (TNF, Interleukin-6) auch den B-Zell-Wachstumsfaktor BLYS/BAFF, während plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) als Antwort auf Immunkomplexe Interferon-α sezernieren

spezifischen SLE-Autoantikörper gehören in diese Kategorie.

Die andere Gruppe von Autoantikörpern ist hingegen zumindest nicht offensichtlich bzw. regelhaft elektrisch geladen. Dazu gehören unter anderem die Autoantikörper gegen diverse Blutzellen, die entsprechend zu Coombs-positiver autoimmunhämolytischer Anämie, Thrombopenie, Leukopenie oder Lymphopenie füh-

ren können, aber auch Antikörper gegen die Komplementkomponente C1q, ribosomale P-Proteine und viele Autoantikörper geringer Spezifität, wie z. B. Schilddrüsenautoantikörper und Autoantikörper gegen Antigene fraglicher Relevanz [10, 11].

Wege zur Autoantikörperbildung

Damit Autoantikörper entstehen können, müssen mindestens 2 Voraussetzungen gegeben sein: Einerseits muss das Autoantigen irgendwann dem Immunsystem zugänglich sein. Andererseits müssen Kontrollmechanismen, welche die Proliferation autoimmuner B-Zellen verhindern, außer Kraft gesetzt werden. Dazu kommt noch ei-

Tab. 1 SLE-Autoantikörper	
Antikörper mit elektrischer Ladung	
Antigen	Testsystem
dsDNA ^a	Farr, CLIFT, CIA, ELISA
Histone	ELISA
Nukleosomen	ELISA
Sm ^a	LIA, Immundiffusion, ELISA
U1RNP	LIA, Immundiffusion, ELISA
Ro	LIA, Immundiffusion, ELISA
La	LIA, Immundiffusion, ELISA
RA33 (hnRNP A2)	ELISA
Anti-Cardiolipin ^a	ELISA
Anti-β2-gp I ^a	ELISA
Antikörper ohne elektrische Ladung	
Antigen	Testsystem
Erythrozyten	Coombs-Test
Thrombozyten	Indirekt (Blutbild), ELISA
Leukozyten	Indirekt (Blutbild)
Lymphozyten	Indirekt (Blutbild)
C1q	ELISA
Ribosomal P	ELISA
<i>CLIFT</i> Crithidia luciliae Immunfluoreszenztest, <i>CIA</i> chemiluminescence immunoassay, <i>ELISA</i> enzyme linked immunsorbent assay, <i>LIA</i> line immune assay ^a Für die SLE-Klassifikation relevante Autoantikörpertests (SLE-spezifische Antikörper, Antiphospholipidantikörper)	

ne (naturgemäß genetisch bedingte) HLA-Konfiguration, die eine Präsentation bestimmter Antigenpeptide ermöglicht.

Die SLE-typischen Autoantikörper haben Immunglobulinklassenwechsel und Affinitätsreifung durchgemacht. Im Rahmen der Affinitätsreifung kommt es zu zufälligen Mutationen im Bereich der Antigen-bindenden Domäne der Antikörpermoleküle. In der Folge können nur die B-Zellen überleben und klonal expandieren, deren B-Zell-Rezeptoren (membranständige Antikörper) durch die Mutationen eine höhere Affinität zum Antigen erworben haben. Die Gensequenz der Immunglobuline mutiert in den variablen Regionen besonders stark und entspricht somit nicht mehr der Keimbahnsequenz, die bei naiven, noch nicht aktivierten B-Zellen, gefunden wird.

Im Gegensatz zu solchen „Germline“-Antikörpern finden sich bei SLE-assozii-

ierten Autoantikörpern typischerweise Mutationen, die zum Austausch von Aminosäuren führen. So besitzen Anti-dsDNA-Antikörper oft positiv geladene Aminosäuren, v.a. Arginin, in den Antigen-bindenden Domänen. Dadurch steigt die Affinität zur negativ geladenen DNA. Da sowohl Immunglobulinklassenwechsel als auch Affinitätsreifung weitgehend T-Zell-abhängige Prozesse darstellen, hatten die autoreaktiven B-Zellen während ihrer Reifung T-Zell-Hilfe, also Unterstützung durch Antigen-spezifische T-Helferzellen [12, 13], insbesondere folliculäre T-Helferzellen (T_{FH}). Auch hier sollten Sicherheitsmechanismen greifen, die normalerweise zur (zentralen oder peripheren) Toleranz führen, aber beim SLE offensichtlich unzureichend funktionieren.

Zugang zu Autoantigenen

Viele der SLE-Autoantigene sind normalerweise tief im Inneren der Zellen verborgen, klassischerweise im Zellkern (antinukleäre Antikörper [ANA]). Zugänglich werden sie typischerweise infolge des Zelltods, der auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen kann.

Physiologisch sterben Zellen durch Apoptose, gleichsam aus Altersschwäche oder weil sie nicht mehr benötigt werden, aber z.B. auch durch exogene Schädigung wie UV-Bestrahlung. Apoptose ist ein energieabhängiger Prozess, der durch endogene Funktionsstörungen (z.B. der Mitochondrien, DNA-Schädigung) oder exogene Selbstmordbefehle (z.B. durch Bindung von Fas-Ligand an Fas; Fehlen von Wachstums- oder Überlebensfaktoren wie Interleukin-2 (IL-2) für aktivierte T-Zellen) ausgelöst wird und bei dem die Zelle „gefährliche“ Antigene gleichsam einpackt und mit „immunregulierenden“ Signalen und „Friss-mich“-Signalen kombiniert [14, 15]. Obwohl diese Autoantigene so relativ gut zugänglich sind, würden sie noch nicht zu einer Immunreaktion führen. Die apoptotischen Zellreste werden dank der „Friss-mich“-Signale normalerweise sehr effizient durch Fresszellen aufgenommen, und es kommt nicht zu einer Autoimmunreaktion. Das ändert sich, wenn die Phagozytose durch spezialisierte Makrophagen zu lange dauert. Dann ähneln die apoptotischen Zellreste immer mehr

denen von Zellen, die durch Nekrose, also „gewaltsam“ ums Leben gekommen sind. Nekrotische Zellen setzen Alarmine frei, um das Immunsystem zu aktivieren; schließlich ist die Ursache für Nekrose häufig eine Infektion oder ein physikalisches Trauma mit Störung der Epithelbarriere und sekundärer Infektion oder mitunter auch ein Malignom.

Beim SLE ist diese verzögerte Aufnahme apoptotischen Materials gut gezeigt. Vermutlich liegt sie auch der UV-Empfindlichkeit im Sinne einer Auslösung von Schüben zugrunde, weil bei jeder UV-Exposition Hautzellen apoptotisch werden und beseitigt werden müssen [16]. Ist die Phagozytose der apoptotischen Zellen beeinträchtigt, werden diese sekundär nekrotisch und setzen unter anderem Nukleosomen frei, die mit proinflammatorischen Alarminen wie HMGB1 assoziiert sind. Diese Protein-DNA-Komplexe können dendritische Zellen effizient aktivieren, worauf diese z.B. Histonpeptide präsentieren und gleichzeitig kostimulatorische Signale exprimieren [17]. Ziemlich sicher gibt es unterschiedliche Mechanismen, die die sofortige Phagozytose apoptotischer Zellen beeinträchtigen. Dazu gehören hereditäre Defekte früher Komplementkomponenten wie C1q, C2 und C4, da Komplement auch an der Beseitigung spät-apoptotischer Zellen beteiligt ist [18]; auch Antikörper gegen Komplementproteine werden beim SLE gefunden und können Funktionsstörungen des Komplementwegs vermitteln. Weitere Mechanismen sind nicht ganz aufgeklärt; sie scheinen aber zum Teil mit der SLE-Aktivität (Immunkomplexe) zusammenzuhängen, zum Teil genetisch determiniert [19] zu sein (■ Tab. 2).

Auch bei 2 weiteren Formen des Zelltods werden SLE-Autoantigene dem Immunsystem zugänglich. Einerseits passiert das bei der Nekroptose, einem inflammatorischen Typ des Zelltods, bei dem durch Selbstmordbefehle eine Nekrose ausgelöst wird, mit den oben skizzierten Konsequenzen [14]. Andererseits werden auch bei der NETose Autoantigene zugänglich [20, 21]. NETose ist ein aggressives Selbstmordprogramm neutrophiler und eosinophiler Granulozyten. Dabei werden aus dem Zellinneren Chromatinfragmente, also DNA-Histon-Komplexe aktiv ausgestoßen, um insbesondere bakterielle Krankheitserre-

Tab. 2 Mit (seltenen Formen von) monogenem SLE assoziierte Gene und ihre mögliche pathophysiologische Rolle. Viele der Informationen sind dem Review von Demirkaya [19] et al. entnommen		
Gen	Funktion des Proteins	Angenommene Mechanismen
<i>C1q</i>	Komplementkomponenten (frühe Komponenten des klassischen Aktivierungswegs)	0: Defekte Abräumung apoptotischer Zellen
<i>C1r/C1s</i>		
<i>C2</i>		
<i>C4</i>		
<i>DNASE1</i>	DNA-Endonukleasen	0: Verminderte Degradation von NETs oder anderweitig freigesetzten Chromatins; damit Anreicherung von DNA-assoziierten Autoantigenen sowie vermehrte Interferonantwort auf vermehrte intra- und extrazelluläre DNA-Reste
<i>DNASE2</i>		
<i>DNASE1L3</i>		
<i>TREX1</i>		
<i>SAMHD1</i>	Phosphohydrolase	0: Vermehrte Interferonantwort, Anfälligkeit gegen Retroviren
<i>RNASEH2A</i>	Ribonukleasen	0: Vermehrte Interferonantwort auf nicht abgebaute RNA
<i>RNASEH2B</i>		
<i>RNASEH2C</i>		
<i>ADAR1</i>		
<i>IFIH1</i>	dsRNA-Sensor (Prot: MDA5)	+ : Vermehrte Interferonantwort durch hyperaktive Rezeptoren
<i>TMEM173</i>	Sensor autologe DNA (Prot: SAVI)	
<i>OTUD1</i>	Deubiquitinase	0: Vermehrte Interferonantwort durch fehlende Inaktivierung von IRF3
<i>ACPS</i>	Tartrat-resistente alkalische Phosphatase (Prot: TRAP)	0: Vermehrte Interferonantwort über TLR9 durch fehlenden Abbau von Osteopontin
<i>PRKCD</i>	Proteinkinase Cδ	0: Verminderte Apoptose autoreaktiver B-Zellen
<i>FAS/FASL</i>	Apoptose-Rezeptor/Ligand	0: Verminderte Apoptose von Lymphozyten
<i>TNFSF13B</i>	B-Zell-Zytokin (Prot: BlyS/BAFF)	+ : Besseres Überleben autoreaktiver B-Zellen
0 Ausfall (oder deutliche Funktionsschwächung), + Vermehrte Produktion oder erhöhte Aktivität, Prot von Gen kodiertes Protein		

ger mit klebrigen, netzartigen Strukturen aus Ribonukleinsäure aus dem Neutrophileninneren zu bedecken. In diesen „neutrophilic extracellular traps“ (NETs) befinden sich keimtötende Proteine, wobei insbesondere die kationischen Histone bakterizid wirken. Damit finden sich in den NETs typische Lupusautoantigene wie dsDNA, Histone und HMGB1. Wenn Bakterien wie Staphylokokken eine große Menge neutrophiler Granulozyten ins Gewebe rekrutieren und bei diesen NETose induzieren, entsteht Eiter. Normalerweise werden NETs aber durch DNasen (z. B. DNase I und DNase II like 3) im Blut und Gewebe sofort degradiert und beseitigt. Die Fähigkeit zur Degradation von NETs ist bei einer Subgruppe von SLE-Patienten drastisch beeinträchtigt und dann mit dem Auftreten einer Lupusnephritis assoziiert. Ursache für die ver-

minderte Fähigkeit zur NET-Degradation von Lupusseren ist entweder die Maskierung der NETs durch Anti-dsDNA-Antikörper oder aber die verminderte Aktivität NETs-degradierender DNasen im Serum. Interessanterweise lassen sich NETs z. B. in den entzündeten Nieren bei der Lupusnephritis nachweisen [22]. Da einerseits bei SLE-Patienten durch die hohe Zahl an Low-density-Granulozyten vermehrt Apoptose auftritt, andererseits die NETs-Degradation beeinträchtigt ist, kommen nukleäre Autoantigene in Form von NETs in proinflammatorischem Kontext (z. B. in den NETs gefangenen Bakterien) vermehrt in Kontakt mit antigenpräsentierenden Zellen des angeborenen Immunsystems und könnten entscheidend zum Toleranzbruch beitragen [23].

Antigenpräsentation

Die Präsentation von Antigenen erfolgt primär durch dendritische Zellen, denn nur sie können naive T-Zellen aktivieren. Im weiteren Verlauf der Immunreaktion gelingt sie auch sehr effizient durch antigenspezifische B-Zellen, da diese auch geringste Mengen ihres spezifischen Antigens mithilfe ihrer B-Zell-Rezeptoren aufnehmen und präsentieren können. Die wirkungsvolle Antigenpräsentation hängt einerseits von der individuellen Ausstattung an HLA-Molekülen, andererseits vom Aktivierungszustand der antigenpräsentierenden Zellen ab. Dabei ist der SLE mit HLA-DR3 und HLA-DR15, vermutlich auch HLA-DR9 assoziiert [7].

Wesentliche Faktoren für die Aktivierung antigenpräsentierender Zellen stellen die Interferone dar, die insbesondere (konventionelle) dendritische Zellen aktivieren und die Antigenpräsentation verbessern, was gut zu ihrer physiologischen Rolle in der Virusabwehr passt.

T-Zellen

Dass T-Zellen beim SLE eine Rolle spielen, ist schon durch die Tatsachen der deutlichen HLA-Assoziation des SLE und der T-Zell-Hilfe für die Autoantikörperproduktion gegeben. Diese T-Zell-Hilfe lässt sich auch *in vitro* nachbilden [24, 25]. Autoreaktive T-Zellen können das Autoantigen dabei im MHC-Kontext entweder durch dendritische Zellen oder durch gegen das gleiche Antigen gerichtete B-Zellen präsentiert bekommen, weniger effizient auch durch Makrophagen. Für die Aktivierung der B-Zellen spielt dann aus heutiger Sicht die Kostimulation von CD40-Ligand (CD40L) auf T-Zellen zu CD40 auf B-Zellen eine wichtige Rolle. Die Blockade dieser Achse beim SLE wird derzeit mittels zweier medikamentöser Ansätze, Dapirolizumab pegol (gegen CD40L) und Iscalimab (gegen CD40), getestet. Für Dapirolizumab sind Phase-II-Ergebnisse publiziert [26].

Unterstützt wird die Bedeutung der Lupus-T-Zellen durch Daten zur niedrig dosierten IL-2-Gabe bei SLE [27, 28]. Beim SLE herrscht auf Basis veränderter Signaltransduktionsmechanismen ein relativer IL-2-Mangel vor [29]. Während höhere IL-2-Dosen zur Aktivierung inflammatori-

scher Effektor-T-Zell-Antworten beitragen könnten, führt die Zufuhr in niedriger Dosis zum selektiven Überlebensvorteil von regulatorischen T-Zellen (Treg), die hohe Konzentrationen des hochaffinen IL-2-Rezeptors an ihrer Oberfläche tragen [30]. Die beobachtete klinische Besserung in diesen Studien spricht auch für eine relevante Rolle der Treg bzw. eines Funktionsdefizits oder Mangels von Treg beim SLE.

B-Zellen

Obwohl bestimmte Mutationen [19] auf diesem Weg zum SLE führen (■ Tab. 2), sind mit Sicherheit nicht alle Faktoren bekannt, die dazu führen, dass im Rahmen des SLE verschiedenste autoimmune B-Zellen überleben und teilweise zu langlebigen Plasmazellen werden. Solche Mechanismen einer unvollständigen negativen Selektion, also des Überlebens autoimmuner B-Zellen, müssen aber vorhanden sein, weil die SLE-Autoantikörper nicht monoklonal, sondern zumindest oligoklonal, wenn nicht gar polyklonal sind. Es werden also immer mehrere autoimmune B-Zellen aktiviert.

Ein diesbezüglich plausibler Umweltfaktor ist die Infektion mit Epstein-Barr-Virus (EBV) [31]. EBV führt zu einer drastischen, polyklonalen B-Zell-Aktivierung. Während fast alle jungen Erwachsenen diese Infektion bereits hinter sich haben, ist das bei Kindern und Jugendlichen nicht der Fall. Bei Kindern und Jugendlichen mit SLE wurde hingegen in 100% eine stattgehabte EBV-Infektion nachgewiesen [32].

Ein endogener Faktor ist das B-Zell-Zytokin B-Lymphozyten-Stimulator (BLyS) oder B-Zellen-aktivierender Faktor (BAFF). BLyS/BAFF-Überproduktion ist ein genetischer Risikofaktor für den SLE [33], und BLyS/BAFF ist bei Patienten mit aktivem SLE deutlich erhöht [34, 35]. Das Zytokin bindet v. a. 2 unterschiedliche Rezeptoren (BAFF-Rezeptor, TACI – „transmembrane activator-1 and calcium modulator and cyclophilin ligand-interactor“) auf B-Lymphozyten und zum Teil Plasmazellen und kann zu einer unvollständigen negativen Selektion autoimmuner B-Zellen führen [36].

Plasmablasten und langlebige Plasmazellen

Während B-Zellen wesentliche Funktionen als antigenpräsentierende Zellen und für das Immungedächtnis („memory B cells“) haben, müssen sie für die Antikörperproduktion in Richtung Plasmazellen ausdifferenzieren [37]. Zunächst entstehen Plasmablasten, die noch proliferieren und dann zu nicht mehr vermehrungsfähigen Plasmazellen differenzieren. Während die Mehrzahl der Plasmazellen nur wenige Tage überlebt, können bestimmte Plasmazellen zu sog. langlebigen Plasmazellen werden, vorausgesetzt, sie finden eine Plasmazellnische, aus der sie ggf. eine andere Plasmazelle verdrängen. Sowohl rezente differenzierte Plasmablasten als auch langlebige Plasmazellen spielen beim SLE eine Rolle [38].

In den mutmaßlichen Plasmazellnischen, die wohl überwiegend aus mesenchymalen Zellen bestehen, erhalten Plasmazellen Überlebenssignale in Form von Zytokinen (z.B. APRIL) und direkten Zell-Zell-Kontakten, sodass sie dort als langlebige Plasmazellen über Jahrzehnte überleben und ihren jeweiligen monoklonalen Antikörper produzieren können [39]. Von langlebigen Plasmazellen sezernierte neutralisierende Antikörper sind verantwortlich für den lebenslangen Schutz vor Kinderkrankheiten wie Mumps und Masern nach einer durchgemachten Infektion oder Impfung. Langlebige Plasmazellen finden sich besonders im Knochenmark, in der Milz, aber auch in chronisch entzündeten Organen, z. B. in der Niere bei Lupusnephritis [40, 41]. Langlebige Plasmazellen, die pathogene Antikörper produzieren, können jedoch auch die Ursache therapierefraktärer Autoimmunkrankheiten darstellen, da diese Plasmazellen durch konventionelle Therapien wie hoch dosierte Glukokortikoide, Cyclophosphamid, Mycophenolat oder Rituximab praktisch nicht angreifbar sind. Einige experimentelle Therapien, die jedoch zumindest für den SLE nicht zugelassen sind, können auch langlebige Plasmazellen zumindest teilweise eliminieren. Hierzu gehören die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation kombiniert mit Anti-Thymozyten-Globulin, die durch ein „immunologisches Reset“ sogar medika-

mentenfreie Remissionen erzielen kann, die für die Myelomtherapie zugelassenen Proteasom-inhibitoren (z. B. Bortezomib) und Anti-CD38-Antikörper (z. B. Daratumumab) sowie das neben BAFF auch APRIL neutralisierende TACI-Ig-Fusionsprotein Atacicept.

Direkte Autoantikörpereffekte

Ein Teil der SLE-Autoantikörper bindet direkt an zugängliche Antigene. Am einfachsten ist das anhand der Autoantikörper gegen Blutkörperchen erklärbar [42, 43]. Durch den Coombs-Test direkt nachweisbar sind die Autoantikörper gegen Erythrozytenzellmembranen im Rahmen der autoimmunhämolytischen Anämie. Mit Antikörpern beladene Erythrozyten werden in der Folge auch mit Komplementspaltprodukten bedeckt. Das führt v. a. über Komplement- und Fc-Rezeptoren zur Phagozytose in Milz und Leber, andererseits über den „membrane attack complex“ (MAC), der als Pore in der sonst dichten Zellmembran wirkt, auch zur direkten Lyse von Erythrozyten. Auch wenn Autoantikörper gegen Thrombozyten, Granulozyten und Lymphozyten beim SLE in der Regel nicht direkt nachgewiesen werden, sind die Vorgänge bei diesen Zytopenien meist analog derer bei der autoimmunhämolytischen Anämie. (Möglicherweise können auch autoreaktive zytotoxische T-Zellen die Hämatopoese beeinträchtigen). Alternativ kann es aber auch bereits zu Effekten im Rahmen der Bildung im Knochenmark kommen, was sich dann in Form verminderter Zellreihen in der Knochenmarkstanze zeigt. Ähnliche, wenn auch im ZNS lokalisierte Effekte, ergeben sich durch Autoantikörper gegen Aquaporin 4, die zum Untergang von Neuronen führen können [44, 45].

Ebenfalls gut erklärbar sind die Effekte von Antiphospholipidantikörpern [46, 47]. Kommt es zu einer (gewissen) Aktivierung von Thrombozyten oder Endothelzellen, werden Cardiolipin und das daran gebundene Beta-2-Glykoprotein-I für die Autoantikörper zugänglich, was zu einer kompletten Aktivierung mit Bildung venöser und/oder arterieller Thromben führt. Dadurch ist auch die häufige, meist leichte Thrombopenie beim Antiphospholipidsyndrom erklärbar.

Tab. 3 Evidenz in Form positiver Ergebnisse aus klinischen Prüfungen für die Rolle diverser Komponenten des Immunsystems in der Pathophysiologie des SLE

Ziel	Ansatz/Substanz	Evidenz	Bei welcher Organbeteiligung
B-Zellen	Obinutuzumab	Phase II	Lupusnephritis
Regulatorische T-Zellen	IL-2 niedrig dosiert	Phase II	Lupusnephritis, nichtrenaler SLE
T-B-Kostimulation CD40L	Dapirolizumab pegol	Phase II	Nichtrenaler SLE
Plasmablasten	Cyclophosphamid ^a	Phase III	Lupusnephritis
Langlebige Plasmazellen	ASCT	Offen	Lupusnephritis, nichtrenaler SLE
	Bortezomib	Offen	Lupusnephritis, nichtrenaler SLE
Autoantikörper	Immunadsorption	Offen	Lupusnephritis, nichtrenaler SLE
TNF	Infliximab	Offen	Lupusnephritis
	Etanercept	Offen	Nichtrenaler SLE
BlyS/BAFF	Belimumab	Phase III	Lupusnephritis, nichtrenaler SLE
IL-6	Tocilizumab	Offen	Lupusarthritis
	Baricitinib	Phase II	Nichtrenaler SLE
Typ-I-Interferone	Anifrolumab	Phase III	Nichtrenaler SLE
	Anifrolumab	Phase II	Lupusnephritis
	Baricitinib	Phase II	Nichtrenaler SLE

^aCyclophosphamid wirkt aber unter anderem auch auf T- und B-Lymphozyten

Schwieriger sind direkte, funktionelle ZNS-Effekte zu erklären, die unter anderem infolge von Antikörpern gegen ribosomale P-Proteine auftreten können [48]. Da hier keine Apoptose von Nervenzellen nachweisbar ist, verursachen diese Antikörper offenbar reversible Fehlfunktionen. Sie werden außerhalb des ZNS produziert; das medikamentöse „Schließen“ der offenen Blut-Hirn-Schranke durch sehr hoch dosierte Glukokortikoide und deren breit entzündlichen Wirkungen führen zu einer umgehenden Besserung psychotischer Symptome.

Immunkomplexe

Die große Gruppe der sehr unterschiedlichen entzündlichen Manifestationen des SLE werden hingegen v. a. durch Immunkomplexe ausgelöst [5], die häufig an (negativ geladenen) Basalmembranen gebildet werden, aber durchaus auch in der Zirkulation vorkommen. In diesem Fall handelt es sich nahezu ausschließlich um IgG-Immunkomplexe, die auf der Y-Form der Immunglobuline mit 2 Bindungsstellen beruhen. Art des Immunkomplexes und Ort der Ablagerung bedingen dabei die Organmanifestation. So sind Komplexe aus doppelsträngiger DNA bzw. Nukleosomen und Anti-dsDNA-Antikörpern auf den glomerulären Basalmembranen die Auslöser der proliferativen (Klasse III und IV) Lu-

pusnephritiden [49]. Ro-anti-Ro-Antikörper-Komplexe im Bereich der Basalmembran in der dermoepidermalen Junctionszone der Haut liegen den subakut kutanen (SCLE-)Manifestationen und dem neonatalen Lupus zugrunde [50, 51].

Immunkomplexe können an ihren Fc-Teilen (dem Stiel des Ypsilon) v. a. von Monozyten und Makrophagen über deren Fc-Rezeptoren gebunden werden. Fc-Rezeptor-Knockout-Mäuse ohne proinflammatorische Fcγ-Rezeptoren sind vor einer Lupusnephritis geschützt [52]. Immunkomplexe führen aber auch zur Komplementaktivierung über den klassischen Weg [53]. C1q bindet an die Komplementbindungsstelle des Fc-Teils und der C1qrs-Komplex spaltet und aktiviert C4 (zu C4b und C4a) und dann C2 im Komplex C4b2 zu C4b2a. In der Folge werden C3 und C5 gespalten; auf C5b baut sich als C5b6789 der oben bei den direkten Antikörperwirkungen erwähnte MAC auf. Entscheidend für die Organschädigung dürfte die Freisetzung von C3a und C5a sein, die chemotaktisch wirken und das Einströmen von Entzündungszellen veranlassen.

Zytokine

Sowohl Monozyten/Makrophagen als auch plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) reagieren mit der Produktion von Zytokinen, wenn sie Immunkomplexe er-

kennen. Makrophagen produzieren dabei einerseits proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF) [54] oder IL-6 [55], andererseits aber BlyS/BAFF [56]. Die proinflammatorischen Zytokine tragen auch beim SLE zur Gewebeeentzündung bei, wie Ergebnisse offener Studien mit TNF-Blockern [57, 58] und dem IL-6-Rezeptor-Blocker Tocilizumab [59] zeigen (■ Tab. 3).

Hingegen ist BlyS/BAFF kein proinflammatorisches Effektorzytokin, sondern bewirkt eine positive Feedbackschleife. Immunkomplexe führen zur Bildung von BlyS/BAFF; BlyS/BAFF fördert das Überleben auch autoimmuner B-Zellen und erhöht so die Last an Autoantikörpern und Immunkomplexen. Dieser Mechanismus ist im Fall systemischer Virusinfektionen, bei denen es zur Bildung von Immunkomplexen kommt, Teil der physiologischen Immunreaktion, führt aber beim SLE zu einem Circulus vitiosus. Da Rezeptoren für BlyS/BAFF nur auf B-Zellen vorhanden sind, erhöhen sich die BlyS/BAFF-Spiegel bei B-Zell-Mangel, insbesondere nach B-Zell-Depletion [60].

Die direkte Blockade von BlyS führt zu einem relativ raschen Anstieg niedriger Komplement-C3- und -C4-Spiegel [61], vermutlich durch Rückgang von Immunkomplexen. Autoantikörper fallen über die Zeit leicht ab, die Gesamtimmunglobuline werden aber in aller Regel nicht relevant vermindert [62]. Hingegen führt Atacicept zu einem deutlichen Abfall von IgG [63]. Atacicept besteht aus dem Fc-Teil des humanen IgG und der extrazellulären Domäne von TACI, einem Rezeptormolekül, das sowohl BlyS als auch APRIL bindet. Das TACI-IgG-Hybridmolekül blockiert somit zusätzlich zu BlyS das Schwesterzytokin APRIL („a proliferation-inducing ligand“) und beeinträchtigt so auch das Plasmazellüberleben.

Im Gegensatz zu den Makrophagen produzieren pDC als Antwort auf (DNA- oder RNA-haltige) Immunkomplexe Typ-I-Interferone, insbesondere Interferon-α (IFNα) [64]. IFNα hat neben antiviralen und Apoptose-fördernden Eigenschaften einen erheblichen Einfluss auf die Ausreifung und Aktivierung konventioneller dendritischer Zellen [65] und fördert seinerseits wieder die BlyS-Sekretion [56].

Der stärkere Effekt von Anifrolumab [66], das den gemeinsamen Rezeptor aller Typ-I-Interferone (neben Interferon- α (IFN α) auch IFN β , IFN ϵ , IFN κ und IFN ω) blockiert, im Vergleich zum Anti-IFN α -Antikörper Sifalimumab [67] kann ein Hinweis für eine Rolle anderer Typ-I-Interferone sein. In der Lupushaut spielt jedenfalls epidermal produziertes IFN κ eine induzierende Rolle [68]. Dass Typ-I-Interferone beim SLE eine Rolle spielen, ergibt sich auch aus einer Reihe von Beschreibungen SLE-assoziiierter genetischer Veränderungen, die zur vermehrten Interferonsekretion führen (Tab. 2; [19]), und aus der lange bekannten Tatsache der Auslösbarkeit eines SLE durch die therapeutische Gabe von Typ-I-Interferon z. B. bei Virushepatitiden [69].

Schlussfolgerung

Auch wenn wir die Pathophysiologie des SLE bei Weitem nicht komplett verstehen, haben die Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte und die neuen Therapien eine Menge neuer Puzzle-teile beige-steuert, die sich zunehmend zu einem Bild zusammenfügen. Das SLE-Risiko steigt mit Faktoren, die zur B-Zell-Aktivierung oder zum Überleben autoreaktiver B-Zellen beitragen, mit Störungen in der Ab-räumung apoptotischen Zellmaterials, das viele SLE-assoziierte Autoantigene enthält, und mit chronischem Interferoneinfluss als „Virus-Gefahrensignal“. Pathogene Autoantikörper werden sowohl von kurzlebigen Plasmablasten als auch von langlebigen Plasmazellen produziert, wobei Letztere weitgehend resistent gegen konventionelle Immunsuppressiva sind. Die Autoantikörper wirken zum Teil direkt auf Zellen und können in Form von Immunkomplexen und mithilfe von Komplement Makrophagen aktivieren, die über proinflammatorische Zytokine die Entzündungsreaktion befeuern und über das B-Zell-Zytokin BlyS/BAFF sowie Interferone in einer positiven Rückkopplungsschleife zum Überleben autoreaktiver Lymphozyten und zur Bildung weiterer Autoantikörper beitragen. Neue Therapien ergeben dort gezielte Ansätze.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. univ. Martin Aringer
Rheumatologie, Medizinische Klinik III und
UniversitätsCentrum für Autoimmun- und
Rheumatische Erkrankungen (UCARE),
Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät
Carl Gustav Carus, TU Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
martin.aringer@uniklinikum-dresden.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Aringer: Beratertätigkeit AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Galapagos, GSK, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB. Referententätigkeit AbbVie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Galapagos, GSK, Lilly, MSD, Otsuka, Pfizer, Roche. S. Finzel: Beratertätigkeit Novartis. Referententätigkeit Novartis, UCB. R.E. Voll: Beratertätigkeit: AbbVie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, BMS, GSK, Janssen-Cilag, Hexal, Neutrolis, Novartis, Roche, Sanofi. Referententätigkeit: AbbVie, Amgen, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, Janssen-Cilag, Hexal, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi. Forschungsfinanzierung: Amgen, BMS, Novartis, Pfizer.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Kamen DL (2014) Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression. *Rheum Dis Clin North Am* 40:401–412
2. Kwon YC, Chun S, Kim K et al (2019) Update on the genetics of systemic lupus erythematosus: ge-

- nome-wide association studies and beyond. *Cells* 8(10):1180. <https://doi.org/10.3390/cells8101180>
3. Aringer M, Brinks R, Dörner T et al (2021) European league against rheumatism (EULAR)/American college of rheumatology (ACR) SLE classification criteria item performance. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219373>
4. Schmajuk G, Hoyer BF, Aringer M et al (2018) Multicenter Delphi exercise to identify important key items for classifying systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 70:1488–1494
5. Tsokos GC (2011) Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 365:2110–2121
6. Cervera R, Khamashta MA, Font J et al (1993) Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European working party on systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 72:113–124
7. Rahman A, Isenberg DA (2008) Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 358:929–939
8. Pisetsky DS (2020) Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 110:102356
9. Rekvig OP (2019) The dsDNA, anti-dsDNA antibody, and lupus nephritis: what we agree on, what must be done, and what the best strategy forward could be. *Front Immunol* 10:1104
10. Olsen NJ, Li QZ, Quan J et al (2012) Autoantibody profiling to follow evolution of lupus syndromes. *Arthritis Res Ther* 14:R174
11. Aringer M, Vital E (2013) Lots of autoantibodies equal lupus? *Arthritis Res Ther* 15:102
12. Elkon K, Casali P (2008) Nature and functions of autoantibodies. *Nat Clin Pract Rheumatol* 4:491–498
13. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R (2017) The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol* 18:716–724
14. Yang F, He Y, Zhai Z et al (2019) Programmed cell death pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res* 2019:3638562
15. Nagata S (2018) Apoptosis and clearance of apoptotic cells. *Annu Rev Immunol* 36:489–517
16. Hile GA, Kahlenberg JM (2021) Immunopathogenesis of skin injury in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 33:173–180
17. Urbanaviciute V, Fürnrohr BG, Meister S et al (2008) Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE. *J Exp Med* 205:3007–3018
18. Carroll MC (2000) The role of complement in B cell activation and tolerance. *Adv Immunol* 74(61–88):61–88
19. Demirkaya E, Sahin S, Romano M et al (2020) New horizons in the genetic etiology of systemic lupus erythematosus and lupus-like disease: monogenic lupus and beyond. *J Clin Med* 9(3):712. <https://doi.org/10.3390/jcm9030712>
20. Jeremic I, Djuric O, Nikolic M et al (2019) Neutrophil extracellular traps-associated markers are elevated in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 39:1849–1857
21. Mistry P, Kaplan MJ (2017) Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin Immunol* 185:59–73
22. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K et al (2010) Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:9813–9818

Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus

Insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) help to understand the complex disease patterns and to develop new treatment strategies. The disease manifestations essentially result from autoantibodies, immune complexes and cytokines. Particularly the propensity towards developing various autoantibodies is central to the disease itself; autoantibody specificities lead to highly variable organ manifestations. This review article delineates the clinically relevant state of knowledge on SLE pathogenesis, with the goal to establish a model useful for clinical practice, which also helps to classify the novel therapeutic approaches.

Keywords

Antibodies · Immune complexes · Plasma cells · BlyS/BAFF · Interferon

23. Knight JS, Carmona-Rivera C, Kaplan MJ (2012) Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front Immunol* 3:380
24. Stummvoll GH, Fritsch RD, Meyer B et al (2009) Characterisation of cellular and humoral autoimmune responses to histone H1 and core histones in human systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 68:110–116
25. Voll RE, Roth EA, Girkontaite I et al (1997) Histone-specific Th0 and Th1 clones derived from systemic lupus erythematosus patients induce double-stranded DNA antibody production. *Arthritis Rheum* 40:2162–2171
26. Furie RA, Bruce IN, Dörner T et al (2021) Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 60(11):5397–5407
27. Humrich JY, von Spee-Mayer C, Siegert E et al (2015) Rapid induction of clinical remission by low-dose interleukin-2 in a patient with refractory SLE. *Ann Rheum Dis* 74:791–792
28. He J, Zhang R, Shao M et al (2020) Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 79:141–149
29. Chen PM, Tsokos GC (2021) T cell abnormalities in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Rheumatol Rep* 23:12
30. von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdiram D et al (2016) Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 75:1407–1415
31. Jog NR, James JA (2020) Epstein Barr virus and autoimmune responses in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 11:623944
32. James JA, Kaufman KM, Farris AD et al (1997) An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 100:3019–3026
33. Theodorou E, Nezos A, Antypa E et al (2018) B-cell activating factor and related genetic variants in lupus related atherosclerosis. *J Autoimmun* 92:87–92
34. Zhang J, Roschke V, Baker KP et al (2001) Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 166:6–10
35. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB et al (2011) B lymphocyte stimulator levels in systemic lupus erythematosus: higher circulating levels in African American patients and increased production after influenza vaccination in patients with low baseline levels. *Arthritis Rheum* 63:3931–3941
36. Shabgah AG, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J et al (2019) The role of BAFF and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Cell Physiol* 234:17050–17063
37. Malkiel S, Barlev AN, Atisha-Fregoso Y et al (2018) Plasma cell differentiation pathways in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 9:427
38. Alexander T, Radbruch A, Hiepe F (2015) Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol* 74:183–190
39. Hiepe F, Radbruch A (2016) Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. *Nat Rev Nephrol* 12:232–240
40. Starke C, Frey S, Wellmann U et al (2011) High frequency of antibody-secreting cells and long-lived plasma cells within inflamed kidneys of NZB/WF1 lupus mice. *Eur J Immunol* 41:2107–2112
41. Espeli M, Bökers S, Giannico G et al (2011) Local renal autoantibody production in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 22:296–305
42. Neely J, von Scheven E (2018) Autoimmune haemolytic anaemia and autoimmune thrombocytopenia in childhood-onset systemic lupus erythematosus: updates on pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 30:498–505
43. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT et al (2015) Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med* 2:e78
44. Mader S, Jeganathan V, Arinuma Y et al (2018) Understanding the antibody repertoire in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and neuromyelitis optica spectrum disorder: do they share common targets? *Arthritis Rheumatol* 70:277–286
45. Moraitis E, Stathopoulos Y, Hong Y et al (2019) Aquaporin-4 IgG antibody-related disorders in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 28:1243–1249
46. Chighizola CB, Meroni PL (2018) Thrombosis and anti-phospholipid syndrome: a 5-year update on treatment. *Curr Rheumatol Rep* 20:44
47. Radic M, Pattanaik D (2018) Cellular and molecular mechanisms of anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol* 9:969
48. Choi MY, Fitzpatrick RD, Buhler K et al (2020) A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 19:102463
49. Goilav B, Putterman C (2015) The role of anti-DNA antibodies in the development of lupus nephritis: a complementary, or alternative, viewpoint? *Semin Nephrol* 35:439–443
50. Stavropoulos PG, Goules AV, Avgerinou G et al (2008) Pathogenesis of subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 22:1281–1289
51. Alniemi DT, Gutierrez A Jr., Drage LA et al (2017) Subacute cutaneous lupus erythematosus: clinical characteristics, disease associations, treatments, and outcomes in a series of 90 patients at mayo clinic, 1996–2011. *Mayo Clin Proc* 92:406–414
52. Clynes R, Dumitru C, Ravetch JV (1998) Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science* 279:1052–1054
53. Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ (2021) A review of complement activation in SLE. *Curr Rheumatol Rep* 23:16
54. Aringer M, Smolen JS (2012) Therapeutic blockade of TNF in patients with SLE-promising or crazy? *Autoimmun Rev* 11:321–325
55. Berger S, Balló H, Stutte HJ (1996) Immune complex-induced interleukin-6, interleukin-10 and prostaglandin secretion by human monocytes: a network of pro- and anti-inflammatory cytokines dependent on the antigen:antibody ratio. *Eur J Immunol* 26:1297–1301
56. López P, Scheel-Toellner D, Rodríguez-Carrio J et al (2014) Interferon- α -induced B-lymphocyte stimulator expression and mobilization in healthy and systemic lupus erythematosus monocytes. *Rheumatology (Oxford)* 53:2249–2258
57. Aringer M, Houssiau F, Gordon C et al (2009) Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)* 48:1451–1454
58. Cortes-Hernandez J, Egri N, Vilardell-Tarres M et al (2015) Etanercept in refractory lupus arthritis: an observational study. *Semin Arthritis Rheum* 44:672–679
59. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH et al (2010) Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 62:542–552
60. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JC et al (2008) B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis* 67:1011–1016
61. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE et al (2011) Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 377:721–731
62. van Vollenhoven RF, Navarra SV, Levy RA et al (2020) Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a phase III study extension. *Rheumatology (Oxford)* 59:281–291
63. Isenberg D, Gordon C, Licu D et al (2015) Efficacy and safety of atacept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis* 74:2006–2015
64. Hua J, Kirou K, Lee C et al (2006) Functional assay of type I interferon in systemic lupus erythematosus plasma and association with anti-RNA binding protein autoantibodies. *Arthritis Rheum* 54:1906–1916
65. Blanco P, Palucka AK, Gill M et al (2001) Induction of dendritic cell differentiation by IFN-

- alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 294:1540–1543
66. Furie R, Khamashta M, Merrill JT et al (2017) Anifrolumab, an anti-interferon-alpha receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 69:376–386
67. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP et al (2016) Sifalimumab, an anti-interferon-alpha monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 75(11):1909–1916
68. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC et al (2018) Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis* 77:1653–1664
69. Vial T, Descotes J (1995) Immune-mediated side-effects of cytokines in humans. *Toxicology* 105:31–57

Carola Holzner (in Zusammenarbeit mit Sabine Jürgens)

Bleibt das Herz stehen, wenn man niest?

Frankfurt am Main: Fischer Taschenbuch 2023, (ISBN: ISBN 978-3-596-70977-9), 18,00 EUR

Wer den Blick offen hält für Popkultur und Soziale Medien, hat bestimmt schon von Doc Caro gehört: Dr. med. Carola Holzner, Fachärztin für Anästhesiologie mit Zusatzweiterbildungen in Intensivmedizin, Notfallmedizin und Innerklinischer Akut- und Notfallmedizin und als Videobloggerin sympathische und energische Botschafterin für medizinischen Wissenstransfer in die Öffentlichkeit.



Carola Holzner hat schon mehrere Sachbücher veröffentlicht, aktuell ein neues Buch, das sich zum Ziel macht, Medizin endlich verständlich zu machen. Auch dieses Buch wird mit hoher Wahrscheinlichkeit wieder ein Bestseller. Zu Recht. Holzner wählt den Weg, über Mythen und Behauptungen zu Gesundheitsthemen einen leichten Einstieg zu ermöglichen und dabei erstaunlich viel gut verständliches Wissen unterzubringen. Ob es nun um Fragen geht wie „Wärmt Alkohol von innen?“ oder „Machen Süßigkeiten zuckerkrank?“, Holzner nimmt die Fragen ernst, streut jede Menge bodenständige „Ärzt:innen sind auch nur Menschen“-Passagen ein, bleibt bei allen Bemühungen um Authentizität jedoch ganz nah an den Fakten und sorgt somit unbeirrt für Aufklärung und Wissenszuwachs.

Die kurzen Kapitel sind unterhaltsam geschrieben und leicht lesbar. Die Kunst von Holzner und ihrer Koautorin Jürgens ist es, sehr viel Information unterzubringen und nie den leichten Weg der Vereinfachung zu gehen, sondern den Lesenden anatomisch und (patho-)physiologisch korrekte Fakten ins Lesevergnügen zu mischen, ohne dass es langweilt. Im Wartebereich kann dieses Buch mit seinen in sich abgeschlossenen Abschnitten für Kurzweil sorgen und durch die humorvolle Art der Erzählung einen Beitrag zur angenehmen Zerstreuung leisten. Und auch medizinisches Personal wird Vergnügen haben an den kurzen Beschreibungen, die aufzeigen, wie Kommunikation auf Augenhöhe scheinbar mühelos gelingen kann. Das ist umso wertvoller, als wir in Zeiten leben, in denen ChatGPT mehr Empathie zugesprochen wird als humanen Medizinerinnen und die Ausführungen des Chatbots auf Patientenfragen als qualitativ besser eingestuft werden [1]. Die Wertschätzung für Patienten und medizinische Laien sowie deren Sorgen oder Erklärungsversuche steht bei Holzner immer im Mittelpunkt.

Dr. med. Nataša Djordjević, Heidelberg

1. Ayers JW, Poliak A, Dredze M, et al. (2023) Comparing Physician and Artificial Intelligence Chatbot Responses to Patient Questions Posted to a Public Social Media Forum. *JAMA Intern Med* 183:589–596 doi:10.1001/jamainternmed.2023.1838