

Aus der

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie

Rheumatologie: Prof. Dr. med. M. Schneider

Prämature und akzelerierte Arteriosklerose bei Systemischem Lupus Erythematodes

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Sandra Beer

2006

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg, Dekan

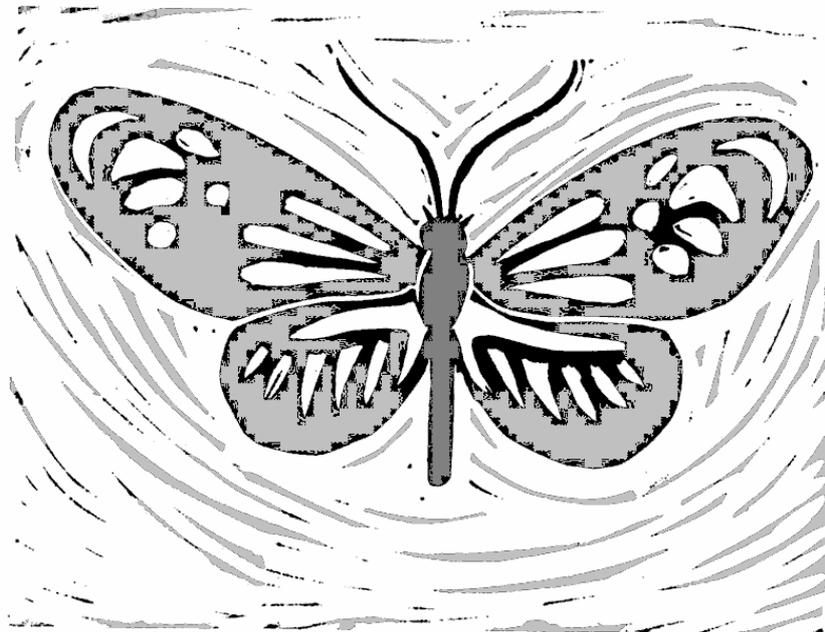
Referent: Univ.-Prof. Dr. Schneider

Korreferent: Prof. Dr. Siebler

**Überall geht ein früheres Ahnen
dem späteren Wissen voraus.**
Alexander von Humboldt, Kosmos

**Gut fragen heißt,
viel wissen.**
Sprichwort aus Arabien

**Was wir wissen, ist ein Tropfen,
was wir nicht wissen, ein Ozean.**
Isaac Newton



**Ich widme diese Arbeit meiner wunderbaren Familie
und dabei ganz besonders der „nächsten Generation“, Maja und Finn.
Alles ist möglich!**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	3
1.1. Fragestellung und Zielsetzung	4
2. Der systemische Lupus erythematoses (SLE)	
2.1. Epidemiologie	5
2.2. Pathophysiologie	6
2.3. Klinischer Verlauf und Krankheitsaktivität	7
2.4. Kardiale Manifestationen beim SLE	8
2.5. Prä-mature Arteriosklerose beim SLE	9
2.6. Therapie des SLE	11
2.7. Krankheitsfolgen (Damage) und Prognose	13
2.8. Das Antiphospholipidsyndrom (APS)	14
3. Arteriosklerose	
3.1. Pathogenese	16
3.1.1. Traditionelle Risikofaktoren	18
3.1.2. Neuere Risikofaktoren	23
3.1.3. SLE-assoziierte Risikofaktoren	25
3.2. Prävention und Therapie	28
3.3. Erfassung von Arteriosklerose	30
3.3.1. Intima-Media-Dicke (IMT)	31
4. Patienten und Methoden	
4.1. Studiendesign	33
4.2. Klinische Untersuchung (Anthropometrie)	36
4.3. Laboruntersuchungen	36
4.4. Apparative Untersuchungen	36
4.4.1. Extrakranieller Doppler (ECD) und Intima-Media-Dicke (IMT)	36
4.4.2. Transkranialer Doppler (TCD) und Mikroemboliedetektion	37
4.5. Erfassung SLE-assoziiierter Krankheitsdaten und Risikofaktoren	37
4.6. Statistische Methoden	38

5. Untersuchungsergebnisse	
5.1. Krankheitsspezifische Charakteristika der Lupuspatienten	39
5.2. Laborergebnisse der Patientengruppe	40
5.3. Aktuelle Medikation der Lupuspatienten	40
5.4. Kardiovaskuläre Risikofaktoren/Ereignisse von Patienten und Kontrollen	41
5.5. Anzahl und Verteilung traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren	42
5.6. Schulbildung	42
5.7. Anthropometrie	43
5.8. Laborparameter	44
5.9. Begleitmedikation	45
5.10. IMT-Messung und Plaquenachweis	46
5.11. Sekundäres Antiphospholipidsyndrom (APS)	49
5.12. Mikroembolien im TCD	51
6. Diskussion	52
7. Zusammenfassung	59
8. Abkürzungsverzeichnis	62
9. Literaturverzeichnis	64
10. Danksagung	79
11. Lebenslauf	80

1. Einleitung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung, die vornehmlich Frauen im jüngeren Lebensalter betrifft. Daten der letzten Jahre liefern zunehmend Hinweise auf eine prämaturre und akzeleriert verlaufende Arteriosklerose beim SLE wie auch bei anderen chronisch-entzündlichen Systemerkrankungen (z.B. der rheumatoiden Arthritis).

Bei Lupuspatienten finden sich bereits im mittleren Lebensalter höhere Raten für eine koronare Herzkrankheit (KHK) sowie vaskuläre Komplikationen (Myokardinfarkt, Apoplex) als in vergleichbaren Altersgruppen der Normalbevölkerung. (8; 35; 39; 40; 102; 104; 120; 125; 161; 176).

Dabei spielen traditionelle Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, familiäre Disposition, Übergewicht und Nikotinkonsum) ebenso eine Rolle wie krankheitsassoziierte Faktoren (Krankheitsdauer und -aktivität) und die Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Steroide) (40; 147).

In der äußerst komplexen und weiterhin nicht vollständig geklärten Pathogenese der Arteriosklerose wird zunehmend die Rolle entzündlicher und immunologischer Komponenten diskutiert. (13; 94; 130; 138)

Die Erkrankung SLE selbst könnte hierbei auf unterschiedliche Weise zur Beschleunigung der Atherogenese beitragen: einerseits durch den chronisch-entzündlichen Gefäßprozess („Vaskulitis“) direkt - untermauert wird diese Hypothese durch Ergebnisse, welche eine inflammatorische Komponente der Arteriosklerose auch bei Gesunden belegen. (129; 130; 138)

Andererseits durch eine, bei den Patienten häufig vorhandene, Kombination traditioneller Risikofaktoren (wie z.B. Hypertonus, Dyslipoproteinämie und Diabetes mellitus), meist bedingt durch eine Steroidtherapie und/oder Nierenbeteiligung. (116; 120; 121)

Entgegen der Annahme, dass insbesondere die Aggravation traditioneller Risikofaktoren das erhöhte Arterioskleroserisiko bei Lupus erklärt, konnten neuere

Untersuchungen, die für diese Faktoren kontrollierten, beweisen, dass die Erkrankung per se einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt. (40; 104)

Neuere Forschungsergebnisse lassen vermuten, dass es im Rahmen des SLE zu frühen, subklinischen Veränderungen im Sinne einer Versteifung („stiffness“) der Gefäßwand kommt, welche diese im weiteren Verlauf „anfälliger“ für den allgemeinen Arterioskleroseprozessmacht.

Die Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) der Carotiden hat sich allgemein als noninvasive und gut reproduzierbare Untersuchungsmethode zum Nachweis und Verlaufsbeurteilung einer (subklinischen) Arteriosklerose etabliert. (17; 18; 112; 113)

In zahlreichen Studien korreliert eine erhöhte IMT bzw. der Nachweis carotidialer Plaques mit zukünftigen vaskulären Ereignissen und eignet sich damit als Prädiktor solcher. (33; 55; 63; 68; 71)

1.1. Fragestellung und Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit sollen anhand umfassender klinischer, laborchemischer und apparativer Untersuchungen an einer Kohorte von 200 Lupuspatienten folgende Hauptfragestellungen erforscht und diskutiert werden:

- ist die Rate kardio- und cerebrovaskulärer Komplikationen in einer großen deutschen Lupus-Kohorte gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ?
- falls das der Fall ist, welches sind die relevanten zugrundeliegenden Risikofaktoren dafür ?
- spiegelt sich das erhöhte kardiovaskuläre Risiko in einer erhöhten Intima-Media-Dicke (IMT) der betroffenen Personen wider bzw. ist die Messung der IMT dazu geeignet, dieses Risiko bei Lupuspatienten abzuschätzen ?

2. Der systemische Lupus erythematoses (SLE)

2.1. Epidemiologie des SLE

Der systemische Lupus erythematoses gilt als typische Autoimmunerkrankung, die klinisch durch eine Beteiligung verschiedenster Organsysteme gekennzeichnet ist.

Die Krankheit ist weltweit verbreitet. Die Inzidenz ist abhängig von Rasse und Geschlecht und wird auf 0,4 bis 9,2 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner/Jahr geschätzt. Die Prävalenz liegt in Europa bei 25-27/100.000 Einwohner, in Asien bei 49/100.000 Einwohner und in Afrika bei >200/100.000 Einwohner. Anhand der Ergebnisse neuerer Studien scheint die Inzidenz des SLE anzusteigen. ^(119; 169)

Die Geschlechterverteilung von Frauen zu Männern beträgt ca. 9:1. Zwillingsstudien haben gezeigt, dass bei eineiigen, verglichen mit zweieiigen Zwillingen, die Erkrankung mehr als viermal so oft auftritt. Insgesamt konnten enge familiäre Assoziationen und Häufungen nachgewiesen werden, wie sie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen, wie z.B. der multiplen Sklerose oder dem Typ-I-Diabetes auftreten. ⁽³⁰⁾

Letztlich kann sich die Erkrankung in jedem Alter manifestieren, häufig sind jedoch Frauen im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt betroffen.

Es handelt sich um eine chronische, in Schüben verlaufende Erkrankung, in deren Verlauf unterschiedliche Organsysteme befallen sein können.

In einer großen schwedischen Studie mit einem Beobachtungszeitraum von über 6 Jahren in einer definierten Bevölkerung von 160000 Menschen betrug die Schubfrequenz 0,2/Jahr/Patient, dabei waren besonders Patienten mit Hypokomplementämie, hohen ds-DNS-Antikörper-Titern und einer neuropsychiatrischen Beteiligung betroffen. ⁽⁷⁸⁾

Bei Morbidität und Mortalität spielen neben Lebensgewohnheiten, Umweltstressoren und dem Zugang zu medizinischer Versorgung auch die Compliance der Patienten und psychosoziale Faktoren wie Versicherungs- und sozioökonomischer Status eine Rolle. ^(27; 54; 97; 117; 178)

Die Überlebensraten haben sich seit den 80er Jahren stetig verbessert. ^(154; 269) Studien zur Untersuchung von Todesursachen beim SLE zeigen, dass deutliche

alters-, geschlechts- und rassenspezifische Unterschiede bestehen, wobei auch hier sozioökonomische Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen. ^(37; 50; 177)

Prospektive Multicenterstudien geben 5-Jahres-Überlebensraten von 95 % bzw. 92 % bei Patienten mit Nierenbeteiligung an. ^(2; 3; 27)

Die 10- bzw. 15-Jahres-Überlebensraten liegen bei 85 respektive 79 %, während die 20-Jahres-Überlebensrate von Lupuspatienten ca. 53-68% beträgt. ^(2; 119)

Neben Todesursachen im Rahmen einer Organbeteiligung durch die Erkrankung selbst, spielen vor allem Infektionen im Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Therapie eine Rolle. In den letzten Jahren häufen sich zudem die Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardio- und cerebrovaskuläre Komplikationen. ^(136; 139; 168;)

2.2. Pathophysiologie des SLE

Der Systemische Lupus erythematoses (SLE) ist durch ein überschießendes Immunsystem mit der Produktion von Autoantikörpern durch T-Zell-abhängige B-Zell-Stimulation charakterisiert. ⁽¹⁴⁴⁾

Die autoimmune Reaktion durch die Antikörper selbst bzw. Ablagerung von Immunkomplexen kann letztlich jedes Organ betreffen, am häufigsten sind es jedoch Gelenke, (Schleim)Haut und seröse Häute oder im Falle schwerer Organbeteiligungen die Nieren oder das Zentralnervensystem.

Die Ätiologie des SLE ist nicht vollständig aufgeklärt. Generell wird eine Dysregulation der apoptotischen Zellclearance bzw. Störung des retikuloendothelialen Systems (RES) als tragender pathophysiologischer Mechanismus diskutiert. ⁽¹⁴⁴⁾

Zwillingsstudien weisen auf eine genetische Komponente hin. ^(30; 132)

Umweltfaktoren, bestimmte Noxen und Infektionen scheinen eine Rolle bei der Triggerung der Krankheit zu spielen. ^(66; 73) So gibt es z.B. Hinweise auf mögliche auslösende Faktoren auf viraler Ebene. Diskutiert wurden in diesem Zusammenhang sowohl Parvo- und Retroviren, das Epstein-Barr- und Cytomegalie-Virus als auch das HIV. ^(4; 65; 75; 128)

Defekte im Komplementsystem stellen eine weitere Komponente dar. ⁽⁵⁶⁾

Auch Hormone scheinen Einfluss auf Ausbruch und Verlauf der Erkrankung zu haben. So sind Erstmanifestationen und Krankheitsschübe im Zusammenhang mit hormonellen Umstellungen im Rahmen der Pubertät, Schwangerschaft und Geburt beschrieben, ebenso wie nach Einnahme von Hormonpräparaten, wie z.B. Kontrazeptiva. ⁽⁵⁷⁾

2.3. Klinischer Verlauf des SLE

Der SLE zählt zum Formenkreis der Kollagenosen. Im Zusammenhang mit der gestörten Immunregulation können letztlich sämtliche Organsysteme betroffen sein, was für das sehr variable Symptomenspektrum verantwortlich ist.

Klinisch kommt es neben Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, subfebrilen Temperaturen und Gewichtsverlust häufig zu Arthralgien und Arthritiden, vaskulitischen Haut- und Schleimhautveränderungen, Serositiden sowie gastrointestinalen und neurologischen Symptomen.

Prognoseweisend bzw. limitierend ist vor allem das Ausmaß einer Nieren- oder ZNS-Beteiligung

Die Krankheit verläuft in Schüben mit teilweise beschwerdefreien Remissionsintervallen. Als potentiell schubauslösend gelten nach bisherigen Erkenntnissen z.B. starke UV-Strahlung, bakterielle und virale Infekte, hormonelle Veränderungen und bestimmte Medikamente. In klinischen Studien wurde auch der Einfluß von Umweltstressoren sowie psychosozialer bzw. sozioökonomischer Faktoren auf die Morbidität belegt. ^(97; 117; 178)

Zur Einstufung der klinischen Aktivität des SLE wurden unterschiedliche Scoring-Instrumente entwickelt, wie z.B. der „Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index „ (SLEDAI) oder der „Systemic Lupus Activity Measure“ (SLAM), den wir in unserer Studie verwenden, da er gegenüber dem SLEDAI in der Beurteilung von Aktivität einige Vorteile bietet. ^(92; 93)

Bezüglich Komorbiditäten im Zusammenhang mit dem SLE spielen zum einen die durch die Therapie (z.B. Steroide) induzierten Veränderungen bei Blutdruck, Lipid-,

Glukose- und Knochenstoffwechsel eine Rolle. So treten gehäuft Dyslipoproteinämien, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und eine Osteoporose auf.

Zum anderen findet sich auch häufig eine vermehrte Infektneigung durch die Störung des Immunsystems selbst bzw. den Einsatz weiterer immunsuppressiver Medikamente.

2.4. Kardiale Manifestationen beim SLE

Bei bis zu 70 % aktiver Lupuspatienten sind Anomalitäten in unterschiedlichen kardiologischen Untersuchungen nachweisbar. So finden sich z.B. bei ca. 47% Auffälligkeiten im Ruhe-EKG, bei 72% Veränderungen in der M-mode-Echokardiographie und bei 55% Auffälligkeiten im Röntgenthorax. ⁽¹²⁷⁾

Die am häufigsten beobachteten klinischen Manifestationen sind eine Perikarditis bzw. ein Perikarderguß in 39%, ein arterieller Hypertonus in 22%, eine KHK in 16%, eine Myokarditis in 14%, eine Herzinsuffizienz in 10%, eine pulmonal-arterielle Hypertonie und Herzklappenveränderungen in je 9% sowie ein Pleuraerguß in 7% der Fälle. ⁽¹⁰⁾

Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine prospektive Studie zur Untersuchung der kardialen Funktion in Südschweden, die bei 101 Lupuspatienten in EKG, Echokardiographie und Myokardszintigraphie in 27% Klappenveränderungen, bei 19% einen Perikarderguß, bei 16% eine leichte pulmonal-arterielle Hypertonie und in 9,5% der Fälle stattgehabten Herzinfarkt nachweisen konnte. (3 der betroffenen 7 Frauen waren jünger als 40 Jahre !). ⁽¹⁵⁹⁾

Aus histologischen Ergebnissen von Autopsien sind Details über das immunpathologische Muster koronararterieller Läsionen bekannt. Neben diffusen entzündlichen Veränderungen fanden man vor allem auch Immunkomplexaggregate und zelluläre Komponenten. In einigen Fällen konnte eine aktive Vaskulitis identifiziert werden. ^(14; 82)

Beim akuten Koronarverschluss können bei Lupuspatienten also neben einer akzelerierten Arteriosklerose auch eine koronare Vaskulitis oder ein Vasospasmus mit aufgesetzter Thrombose (bei z.B. sekundärem APS) eine Rolle spielen. ^{(42; 72; 140;}

165)

2.5. Prämaturre und akzelerierte Arteriosklerose beim SLE

Bereits bei Untersuchungen in den 70er Jahren fiel bei SLE-Patienten eine zweigipflige Verteilungskurve der Mortalität auf: Todesfälle in jüngeren Jahren waren meist bedingt durch Lupusaktivität, Organmanifestationen (vor allem eine Nierenbeteiligung) und infektiöse Komplikationen, im höheren Alter (>40 Jahre) dagegen durch kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse. ⁽¹⁷⁰⁾

Es gab zudem anekdotische Berichte über das Auftreten tödlicher verlaufender früher Herzinfarkte vornehmlich bei jüngeren Lupuspatienten mit bereits längerem Krankheitsverlauf (>6 Jahre). ⁽¹⁰⁹⁾

Auch in Autopsie-Studien der 70er und 80er Jahre an ebenfalls relativ jungen Patientinnen (16-37 Jahre) wurde der histologische Beweis einer koronaren Herzkrankheit erbracht. ^(24; 58)

In den späten 80er Jahren häuften sich die Daten über gesteigerte Mortalitätsraten bedingt durch eine akzelerierte Arteriosklerose. ^(8; 50; 139)

Erhöhte Raten vaskulärer Komplikationen reichen von 6-10 % in unterschiedlichen SLE-Kohorten, ohne dass dies hinreichend auf konventionelle Risikofaktoren zurückgeführt werden kann. ^(8; 39; 40; 72; 74; 116; 125; 165; 176)

Assoziationen bestehen zu Alter, Rasse, sozioökonomischen Faktoren sowie der Krankheitsdauer. ^(10; 103; 105; 207; 159; 176; 178)

Auch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) tritt bei Lupuspatienten gehäuft auf. In einer Studie konnten als Risikofaktoren dafür eine längere Krankheitsdauer sowie ein längerer Steroidgebrauch identifiziert werden. ⁽¹⁰⁷⁾

Damit stellt die prämaturre und akzelerierte Arteriosklerose eine wichtige Komplikation des SLE dar. Mit zunehmender Beherrschung von Akutsituationen des SLE ist die KHK inzwischen eine der Hauptursachen für Mortalität und Letalität von Lupuspatienten geworden. ^(60; 182; 140; 159)

Die Prävalenz einer klinisch manifesten koronaren Herzerkrankung (KHK) variiert je nach Autor und primärem Endpunkt der Studie zwischen 4,7 und 45% (s. Tabelle 1)

Tabelle 1: Prävalenz der KHK bei SLE

Erstautor		Studientyp	n	Prävalenz (%)
Bulkley ⁽²⁴⁾	1975	Autopsiestudie	36	7,4
Haider ⁽⁵⁸⁾	1981	Autopsiestudie	22	45
Urowitz ⁽¹⁷⁰⁾	1976	AP/Myokardinfarkt (prospektiv)	81	7,4
Rubin ⁽¹³⁹⁾	1985	Autopsiestudie	51	41
Gladman ⁽⁵⁴⁾	1986	AP/Myokardinfarkt (prospektiv)	507	8,9
Jonsson ⁽⁷⁸⁾	1989	AP/Myokardinfarkt (prospektiv)	76	19,8
Petri ⁽¹²⁰⁾	1992	AP/Myokardinfarkt (prospektiv)	229	8,3
Manzi ⁽¹⁰³⁾	1997	Myokardinfarkt	498	15
Rahman ⁽¹²⁵⁾	1999	AP/Myokardinfarkt (prospektiv)	751	4,7
Stahl-Hellengren ⁽¹⁵⁶⁾	2000	AP/Myokardinfarkt (prospektiv)	85	14,1

Das durchschnittliche Alter für das Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses in der Allgemeinbevölkerung beträgt 65-74 Jahre, bei Lupuspatienten dagegen 48-50 Jahre. Lupuspatienten haben insgesamt ein 5 bis 9fach erhöhtes Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden. ^(20; 78)

In einer groß angelegten Studie über 13 Jahre bei wurden bei 498 Lupuspatientinnen Inzidenzraten für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall nach Altersgruppen berechnet und mit denen der Framingham-Offspring-Studie verglichen. Die Wahrscheinlichkeit für vaskuläre Komplikationen war z.B. in der Gruppe der 35-44jährigen gegenüber der Kontrollgruppe um das mehr als 50fache erhöht. ⁽¹⁰⁴⁾

Die Inzidenzrate für einen Myokardinfarkt wird 1,5% pro Jahr, die für einen Schlaganfall mit 0,5% Apoplex pro Jahr angegeben. In 3-45 % der Fälle ist eine KHK Ursache eines SLE-Todesfalls (s. Tabelle 2).

Tabelle 2: Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen bei SLE

Erstautor	Jahr	Studienperiode	n	Mortalität (%)
Urowitz ⁽¹⁷⁰⁾	1976	1970-1974	81	45
Rosner ⁽¹³⁶⁾	1982	1965-1976	1103	3
Rubin ⁽¹³⁹⁾	1985	1970-1983	417	16
Jonsson ⁽⁷⁸⁾	1989	1979-1986	86	44
Petri ⁽¹²⁰⁾	1992	1987-1992	229	8
Ward ⁽¹⁷⁷⁾	1995	1969-1983	408	16
Aranow ⁽⁸⁾	1996	1966-1995	1080	13
Cervera ⁽²⁷⁾	1999	1990-1995	1000	17,7
Stahl-Hellengren ⁽⁵⁶⁶⁾	2000	1981-1986	121	76

Die Ursache der akzelerierten Arteriosklerose beim SLE ist bisher nicht sicher geklärt. Es scheinen mehrere Faktoren eine Rolle zu spielen, wie z.B. inflammatorische Reaktionen im Rahmen der Erkrankung selbst oder auch eine Vermehrung der allgemeinen Risikofaktoren der Arteriosklerose durch die Krankheit bzw. ihre Therapie. ^(104; 177; 179)

Neuere Studien erhärten außerdem den Verdacht auf eine tragende Rolle immunologischer Prozesse in der Atherogenese. ^(13; 46; 47; 130; 137; 150; 179)

2.6. Therapie des SLE

Je nach Art und Schwere möglicher Organbeteiligung kommen unterschiedliche immunmodulierende oder immunsuppressive Medikamente in der Therapie des SLE zum Einsatz. In Phasen längerfristiger schubfreier Remission der Erkrankung bedürfen Patienten gelegentlich auch keiner Medikation. ⁽¹⁴⁵⁾

Zur Kupierung von Arthralgien und lupusassoziierter Hautveränderungen, bzw. bei Verläufen ohne Beteiligung innerer Organe, kommen Antimalariamittel wie (Hydroxy)Chloroquin (Resochin®, Quensyl®) und niedrig dosierte Steroide sowie symptomorientiert nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zum Einsatz. Bei

Blutbildveränderungen, z.B. im Rahmen einer hämolytischen Anämie oder Autoimmunthrombozytopenie, hat sich der Einsatz von Cyclosporin A (z.B. Immunosporin®) bewährt. Auch bei steroid-resistenten SLE-Verläufen mit Lupusnephritis bzw. nephrotischem Syndrom stellt Cyclosporin A eine Therapiealternative bzw. –ergänzung dar.

In Fällen mit leichteren Organbeteiligungen oder im Zuge einer Erhaltungstherapie nach erfolgreicher Behandlung einer schwereren Organbeteiligung ist Azathioprin (z.B. Imurek®) ein Mittel erster Wahl.

Bei schwereren, potentiell lebensbedrohlichen Krankheitsverläufen, wie z.B. dem Auftreten einer Glomerulonephritis oder einer Vaskulitis des zentralen oder peripheren Nervensystems, ist eine Behandlung mit Cyclophosphamid (Endoxan®) indiziert. In seltenen Fällen erosiver Gelenkveränderungen wird auch das, in der Lupustherapie sonst eher selten eingesetzte, Methotrexat (z.B. Lantarel®) angewendet.

Neuere Substanzen aus der Transplantationstherapie, wie z.B. Mycophenolatmofetil (CellCept®) oder Tacrolimus etablieren sich zunehmend, vor allem in der Erhaltungstherapie unterschiedlicher Organmanifestationen. ⁽⁴⁹⁾

In perakuten Verläufen oder bei einer schweren Schubsymptomatik ist der Einsatz hochdosierter Steroide häufig nicht zu umgehen. Auch extrakorporale Verfahren wie die Plasmaseparation oder Immunadsorption kommen in solchen Fällen zum Einsatz. Im Rahmen experimenteller Studien sind Erfolge mit neueren Substanzen wie z.B. monoklonalen Antikörpern wie Rituximab oder anti-CD40Liganden beschrieben sowie z.B. die Verhinderung eines Krankheitsschubes durch spezifische B-Zell-Depletion mit Reduktion der ds-DNA-Ak durch LJP 394. ⁽⁴⁹⁾

Unter Berücksichtigung der Hypothese, dass der SLE einen primären Risikofaktor der Arteriosklerose darstellt, gilt es einerseits, durch eine adäquate Therapie den Entzündungsprozess der Erkrankung zu unterdrücken, als auch andererseits die Entwicklung atherogener Risikokonstellationen zu verhindern.

Dabei geht es, neben der Vermeidung von z.B. Übergewicht und Nikotinkonsum, vor allem auch um die Therapie eines arteriellen Hypertonus. ^(43; 61; 87; 96; 115; 148; 153)

Antimalariamittel scheinen neben ihrer immunmodulierenden Wirkung auch einen senkenden Effekt auf die Blutfette zu haben. ^(118; 126)

2.7. Krankheitsfolgen (Damage) und Prognose

Im längeren Verlauf der SLE-Erkrankung können an den unterschiedlichen betroffenen Organen mehr oder weniger gravierende Langzeitfolgen bzw. –schäden („Damage“) auftreten.

Zur Abbildung dieses kumulativen Schadens, zu dem auch die Arteriosklerose-assoziierten Veränderungen gehören, wurde vom „American College of Rheumatology (ACR)“ ein Score-System etabliert, das chronische (> 6Monate nachweisbar) Schädigungen an verschiedenen Organsystemen erfasst, die entweder durch die Erkrankung selbst oder die erforderliche Therapie verursacht wurden. ^(52; 53)
Der sogenannte SLICC ("Systemic Lupus International Collaborating Clinics") beurteilt dabei 12 Organsysteme:

- Augen: Katarakt, retinale Veränderungen, Optikusatrophie
- ZNS: kognitive Störungen, , Psychose, Krampfanfälle, Apoplex, Polyneuropathien, transverse Myelitis
- Niere: verminderte GFR<50%, Proteinurie > 3g/d, terminale Niereninsuffizienz
- Lunge: pulmonalarterielle Hypertonie, Lungenfibrose, Lungenembolie
- Herz: Angina pectoris, Myokardinfarkt, Bypass-Operation, Kardiomyopathie, Klappenfehler, Perikarditis>6Monate bzw. Perikardfensterung
- periphere Gefäße: Claudicatio intermittens>6Monate, tiefe Venenthrombose, Ulcus cruris, Akrenverlust oder -amputation
- Gastrointestinaltrakt: Mesenterialinfarkt, Milzexstirpation, chronische Peritonitis, Ösophagusstenose
- Skelett/Muskulatur: Muskelschwäche bzw. -atrophie, deformierende Arthritis, Sehnenruptur, Osteoporose mit (Wirbelkörper)Fraktur, aseptische Knochennekrose(n), Osteomyelitis
- Haut: chronisch vernarbende Alopezie, Hautulcerationen, Pannikulitis

- gonadale Insuffizienz, sekundäre Amenorrhoe (< 40. Lebensjahr)
- Diabetes mellitus
- Auftreten maligner Tumoren

Die Prognose des systemischen Lupus erythematodes wird maßgeblich durch das Ausmaß einer Nieren- oder ZNS-Beteiligung geprägt.

Einige prospektive Studien beschäftigen sich mit dem „Outcome“ bei SLE und identifizierten weitere klinische Faktoren mit prognostischem Wert. So stellt z.B. eine hämolytische Anämie ein schlechtes Prognostikum dar. ⁽⁷⁴⁾

In einer kanadischen Studie an 665 Lupuspatienten mit einem 20-Jahres-Follow up wurden als ungünstige prognostische Marker für die Mortalität ein renaler Schaden, eine Thrombopenie, eine Lungenbeteiligung, eine hoher Aktivitätsindex (SLEDAI > 20) und ein Alter > 50 Jahre bei Diagnosestellung identifiziert. ⁽³⁾

2.8. Das Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Anfang der 1950er Jahre wurde bei einzelnen Lupuspatienten erstmals eine Gerinnungsstörung beschrieben, die sich einerseits laborchemisch in einer verlängerten Blutgerinnungszeit äußerte, andererseits klinisch mit einer vermehrten Thromboseneigung einherging. Die dafür verantwortlichen Antikörper wurden aufgrund ihrer funktionellen Wirkung „Lupus-Antikoagulan“ (LAK) genannt.

In den 80er Jahren wurden die Zusammenhänge zwischen LAK, Cardiolipin-Antikörpern (aCL) und thromboembolischen Komplikationen von HUGHES ⁽⁷⁰⁾ unter dem Begriff des „Antiphospholipidsyndroms“ (APS) zusammengefaßt.

Nach den 1999 überarbeiteten Klassifikationskriterien von SAPPORO liegt ein APS vor, wenn mindestens je eines der folgenden klinischen- und Laborkriterien erfüllt ist:

Klinische Kriterien:

- vaskuläre Thrombosen (arteriell oder venös) in einem beliebigem Organ. Dabei muss die Thrombose dopplersonographisch oder histopathologisch gesichert sein.
- Schwangerschaftsmorbidität
 - a) ≥ 1 unerklärte Tode eines morphologisch unauffälligen Fötus ≥ 10 . SSW. oder
 - b) ≥ 1 Frühgeburt(en) eines morphologisch unauffälligen Neugeborenen ≤ 34 . SSW wegen schwerer (Prä)Eklampsie Plazenta Insuffizienz, oder
 - c) ≥ 3 unerklärte aufeinanderfolgende Spontanaborte ≤ 10 . SSW, nach Ausschluss mütterlicher anatomischer oder hormoneller Abnormitäten bzw. elterlicher Chromosomenschäden.

Labor-Kriterien

- 1 aCL IgG und/oder IgM ≥ 2 Gelegenheiten im Abstand von > 6 Wochen (standardisierter ELISA).
- 2 LAK im Plasma, bei ≥ 2 Gelegenheiten, die mindestens 6 Wochen auseinanderliegen, untersucht nach den Richtlinien der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase.

Ein APS bei SLE-Patienten wird als sekundäre Form bezeichnet, bei der primären Form lässt sich keine zugrundeliegende Autoimmunerkrankung nachweisen.

Von den thrombembolischen Komplikationen können letztlich alle Gefäßregionen betroffen sein, die klinische Symptomatik reicht von transitorisch ischämischen Attacken (TIA) über Krampfanfälle bis zum apoplektischen Insult.

Neben den Thrombosen kommt es im Rahmen eines APS auch zu proliferativen Veränderungen am Endothel selbst. ⁽¹⁷²⁾

Neuere Daten aus 2003 zeigen auch bei Patienten mit einem primärem APS eine erhöhte IMT, die nicht signifikant assoziiert war mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Diabetes, Rauchen, Übergewicht und Hypertonie, Diese Patienten hatten ein 3fach erhöhtes Schlaganfall-Risiko. ⁽¹⁰⁸⁾

Pathogenetisch scheint, wie Ergebnisse verschiedener Experimente zeigen, eine Endothelialzell-Aktivierung durch die aCL selbst eine Rolle zu spielen. (26; 48; 103; 123; 149; 172)

Mehrere klinische Studien identifizierten inzwischen aCL als unabhängigen Risikofaktor für eine Arteriosklerose bzw. KHK bei SLE-Patienten. (116; 172)

Die Therapie des APS besteht in der Prophylaxe weiterer Thrombosen mit Thrombozytenaggregationshemmern, Heparin und Cumarinpräparaten. Eine immunsuppressive Therapie allein aufgrund eines APS ist nicht indiziert.

3. Arteriosklerose

3.1. Pathogenese

Der Prozess der Entstehung der Arteriosklerose wird als Atherogenese bezeichnet. Die Arteriosklerose stellt mit fortschreitendem Alter einen physiologischen Prozess im Gefäßsystem dar und besteht in einer, zur Verhärtung führenden, Umwandlung der Arterienwand, durch Veränderungen in der Grundstruktur und Ablagerungen bestimmter Plasmabestandteile. (111; 137)

Sie betrifft das gesamte Gefäßsystem, so dass der Nachweis von Gefäßveränderungen in einem arteriellen Bett, z.B. dem cerebralen Gefäßsystem, korreliert mit ähnlichen Veränderungen in anderen Regionen, z.B. den Koronarien.⁽³⁶⁾

Vorstufen der Arteriosklerose entstehen schon in der Kindheit, wo sich Veränderungen an der Intima großer und mittlerer Arterien zeigen und sogar bei Föten können bereits „fatty streaks“ nachgewiesen werden, insbesondere bei einer mütterlichen Hypercholesterinämie. (110; 158)

Lange Zeit galt die Arteriosklerose als eine nicht-beeinflußbare, degenerative Erkrankung der Gefäßwand. Arbeiten der letzten Jahre haben dieses Verständnis gewandelt. Nach heutigem Kenntnisstand wird die Arteriosklerose als multifaktorielle Erkrankung mit dem zugrundeliegendem Konzept einer chronisch-entzündlichen

Reaktion begriffen, ein komplexer Prozess, in den klassische inflammatorische Zellen wie Monozyten, Makrophagen und T-Zellen ebenso wie inflammatorische Mediatoren (Zytokine, Wachstumsfaktoren, Chemokine) involviert sind. ^(94; 111; 138)

Der genaue Pathomechanismus jedoch ist bis dato ungeklärt. Unterschiedliche Theorien beleuchten vermutlich nur Teilaspekte des Prozesses, an dem, nach bisherigen Wissensstand, mitbeteiligt sind:

- Traumata (z.B. durch Noxen wie Blutdruckanstiege, Ischämien oder toxische Faktoren) mit nachfolgender Reaktion der Gefäßwand (Verletzungstheorie)
- monoklonale Zellwucherungen (z.B. ausgelöst durch Virusinfektionen)
- Lipidinfiltrationen (Lipidtheorie)
- lokale Thrombosen (durch bestimmte hyperkoagulabilitätsinduzierende Prozesse) oder die Wirkung von Wachstumsfaktoren (z.B. PDGF, Katecholamine, γ -Interferon etc.) oder vasoaktiven Faktoren (z.B. Prostacyclin, EDRF, Thromboxan etc.)

Vermutlich spielen auch genetische Faktoren eine Rolle. ^(77; 164)

Einige Studien konnten Zusammenhänge zwischen chronischen, viralen und bakteriellen, Infektionen (z.B. Helicobacter pylori, Chlamydia pneumonia, CMV) und einer KHK aufzeigen. ^(32; 106; 143)

Die Frühphase der Atherogenese ist gekennzeichnet durch die sogenannte endotheliale Dysfunktion:

Das gesunde Gefäßendothel hält die vaskuläre Homöostase aufrecht durch Modulation des Gefäßtonus sowie Regulierung von lokalem Zellwachstum und extrazellulärer Matrix, wodurch die inflammatorische Antwort kontrolliert wird. ^(83; 179)

Durch den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren, bestimmter Noxen und mechanischer Kräfte, kommt es funktionellen und morphologischen Veränderungen, z.B. einer vermehrten Endothelpermeabilität, wodurch Lipoproteine und andere Plasmakomponenten (wie das CRP) in die Gefäßwand gelangen. ^(28; 83; 114)

In die initialen Schritte ist zirkulierendes LDL involviert, von Gewebsmakrophagen in die Gefäßwand aufgenommen und in sogenannten „Schaumzellen“ gespeichert wird.

(13)

Ein kompliziertes Zusammenspiel zellulärer und humoraler Prozesse zieht eine Migration und Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen nach sich - ein entscheidender Schritt der Fatty-Streak-Formation. Die Fettstreifen nehmen an Größe zu durch Ablagerung von Kalzium, Kollagen und elastischen Fasern womit eine entzündliche Läsion, bestehend aus einem Cholesterinester-Kern und umgebenden Entzündungszellen, entstanden ist: das Plaque ^(12; 13)

Die bindegewebige „Kappe“ über dem extrazellulären Cholesterin ist fragil und neigt unter dem Einfluss von Scherkräften zu Rupturen, wodurch thrombogenes Material freigesetzt wird. Folgen der Thrombosierungen sind lokale Ischämien, wie z.B. beim Myokardinfarkt, oder auch Thrombembolien, wie beim apoplektischen Insult.

3.1.1. Traditionelle Risikofaktoren

Mit dem Begriff Risikofaktoren werden Parameter definiert und statistisch bewertet, welche die Wahrscheinlichkeit einer späteren Erkrankung oder das Fortschreiten einer bereits eingetretenen Erkrankung kennzeichnen.

Einzelne Risikofaktoren interagieren miteinander und beeinflussen sich gegenseitig. So ist eine Insulinresistenz häufig mit einer Adipositas und Hypertriglyceridämie verknüpft und prädisponiert außerdem zu einem arteriellen Hypertonus. ^(80; 124)

Dabei haben Risikofaktoren häufig einen multiplikativen Effekt. So wird z.B. in der PROCAM-Studie dargestellt, dass bereits bei Vorliegen eines Diabetes mellitus oder eines arteriellen Hypertonus die Herzinfarkttrate mehr als verdoppelt, bei Kombination von beidem bereits 8mal, und beim Hinzukommen einer Hypercholesterinämie fast 20mal so hoch ist. ⁽⁹⁾

Um individuelle Präventions- und Therapiestrategien zu entwickeln, ist die Erfassung des gesamten Risikoprofils eines Patienten nötig. Auf manche dieser Größen ist keine Einflussnahme möglich, bei anderen ist der positive Effekt einer Intervention durch klinische Studien belegt. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die verschiedenen Gruppen der Risikofaktoren

Tabelle 3: Risikofaktoren der Arteriosklerose

Unbeeinflussbare Risikofaktoren	Familiäre Disposition Lebensalter Männliches Geschlecht genetische/ethnische Besonderheiten Mangelgeburt
Beeinflussbare Risikofaktoren	Fettstoffwechselstörungen (Gesamt-↑, LDL-↑, HDL-Cholesterin↓, Triglyceride↑) Arterieller Hypertonus Diabetes mellitus Nikotinkonsum Bewegungsarmut Sozioökonomischer Status
„Neuere“ Risikofaktoren	Lipoprotein (a) ↑ Fibrinogen ↑ Homocystein ↑ C-reaktives Protein ↑ Nachweis von aCL Antikörper gegen oxLDL

Geschlecht, genetische und sozioökonomische Faktoren

Frauen haben ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer KHK als Männer. Die Ursache dieses Geschlechtsunterschiedes ist nicht eindeutig geklärt, hormonelle Einflüsse sind am wahrscheinlichsten. Östrogen verbessert die Endothelfunktion, wohingegen der Eintritt der Menopause die endotheliale Dysfunktion begünstigt. ⁽¹⁶²⁾

Die Bedeutung von Familiengeschichte und genetischen Anlagen wurde durch mehrere Studien bestätigt. Bei erstgradig Verwandten betroffener Personen sollte darum ein Risikofaktoren–Screening erfolgen. ⁽¹⁶⁴⁾

Der Einfluss geographischer Faktoren, kultureller Einflüsse und des Lebensstils lässt sich an mehreren Beispielen belegen, wie z.B. anhand der verminderten Arterioskleroserate bei Bevölkerungsgruppen mit mediterranem Lebens- und Ernährungsstil. Der Begriff „Französisches Paradoxon“ beschreibt das Phänomen deutlich seltener auftretender Herz-Kreislauf-Erkrankungen, obwohl Franzosen mindestens so fettreich essen wie Amerikaner, Verantwortlich für diesen Schutzmechanismus scheint die Art der Fette, sowie der höhere Fisch-, Gemüse- und Rotweinkonsum der Franzosen zu sein.

Ein anderes Beispiel sind Japaner, die, wenn sie nicht in ihrem Heimatland, sondern z.B. in den USA/Hawaii aufwachsen, eine deutlich höhere Inzidenz für eine KHK haben.

Psychosoziale Faktoren spielen ebenfalls eine Rolle, häufig sind sie eng verknüpft mit der Lebensweise. Beeinflusst wird der sozioökonomische Status durch z.B. Familien- und Versicherungsstatus aber auch die Haushaltsgröße.

In Gruppen mit niedrigem Sozialstatus findet man gehäuft Arteriosklerose fördernde Lebensweisen, wie z.B. Übergewicht durch ungesunde Ernährung und geringe körperliche Aktivität sowie Rauchen und Alkoholismus, aber auch geringe krankheitsbezogene Kenntnisse. Der inverse Effekt des sozioökonomischen Status auf die Morbidität ist in zahlreichen Untersuchungen belegt. ^(11; 97; 98)

Zur Beschreibung der „sozialen Position“ wird in Studien u.a. der HOLLINGSHEAD-Index verwendet, der sich aus Angaben zu Ausbildungsjahren und beruflichen Prestige zusammensetzt. ⁽⁶⁹⁾

Auch in der deutschen Bevölkerung bestätigt sich der Einfluss des Sozialstatus und anderer sozioökonomischer Faktoren auf eine koronare Herzkrankheit. Bei 4796 zufällig ausgewählten Personen (Alter 25-69 Jahre) waren die Risikofaktoren Adipositas und Bewegungsmangel häufiger in niedrigen sozialen Schichten vorhanden. Männer dieser Schichten rauchten zudem mehr. Insbesondere geringe Jahre Schulbesuch waren mit einem höheren kardiovaskulären Risiko assoziiert, mehr als z.B. das Haushaltseinkommen oder der Berufsstand. ⁽⁶⁴⁾

Rauchen

Sowohl bei Aktiv- als auch bei Passivrauchern ist das Arteriosklerose-Risiko deutlich erhöht. Zigarettenrauchen verstärkt die Thrombozytenaggregation und Blutgerinnung, führt durch Minderung der NO-Produktion zur Endotheldysfunktion und Vasokonstriktion, außerdem stört der Nikotinkonsum die Glukosetoleranz und führt zum Anstieg von CRP und Fibrinogen. ^(80; 99)

Bestimmte Risikofaktoren scheinen besondere Auswirkungen auf bestimmte Teile des Gefäßbettes zu haben, so steht z.B. für die Entwicklung einer pAVK das Rauchen an erster Stelle. ⁽³⁶⁾

Übergewicht, Adipositas und Körperfettverteilung

Von der WHO wird zur Bestimmung und Einteilung von Übergewicht und Adipositas der Body-Mass-Index (BMI) empfohlen.

Bereits in der FRAMINGHAM-Studie wurde die Adipositas als eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bewertet. ^(76; 81) Hinzu kommt, dass durch eine Adipositas weitere klassische Risikofaktoren verstärkt werden, wie z.B. eine Dyslipoproteinämie, Insulinresistenz oder arterielle Hypertonie. So führt z.B. eine Gewichtszunahme von 10kg zu einem Blutdruckanstieg von ca. 3 mmHg. Umgekehrt führt eine Gewichtsreduktion zu einer messbaren Verbesserung von Blutfetten, Blutdruck und Glucosestoffwechsel.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass eine Adipositas bei Frauen mittleren Alters den CRP-Spiegel erhöht. ⁽⁵⁹⁾

Wichtig für eine Risikoeinschätzung ist vor allem die Verteilung des Körperfettes. Die androide (zentrale, abdominelle) Adipositas stellt eine höhere Gefährdung dar als die gynoide (weibliche) Adipositas, wo die Fettdepots an Gesäß und Hüften betont sind. Zur Beurteilung der Körperfettverteilung wird in Studien die waist-hip-ratio (WHR) verwendet, die bei Männern mit Werten >1 und bei Frauen bei Werten $>0,85$ ein zunehmendes Risiko birgt.

Diabetes

Eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) und ein Diabetes mellitus sind wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die meisten Typ-II-Diabetiker haben bereits bei Diagnosestellung arteriosklerotische Veränderungen. Fast die Hälfte aller Typ-II-Diabetiker stirbt vorzeitig an akuten koronaren Ereignissen, ein weiteres Viertel an Schlaganfällen. Auch eine pAVK ist bei Diabetikern im Vergleich zu nicht Zuckerkranken 4 -10 mal häufiger.

Die Schwere einer KHK, die bei Diabetikern häufig diffuser ausgeprägt ist, hängt dabei von Diabetesdauer und Blutzuckereinstellung ab.

Auch mit weiteren Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie und Hypertonie ist der Diabetes eng verknüpft, wodurch der atherogenetische Prozeß vorangetrieben wird.

Bei Frauen stellt der Diabetes einen noch größeren Risikofaktor für eine KHK dar als bei Männern gleichen Alters, der sonstige „weibliche“ Vorteil dabei wird dadurch aufgehoben. ⁽⁸⁸⁾

Arterieller Hypertonus

Der arterielle Hypertonus stellt einen der häufigsten und einflussreichsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Bei den Risikofaktoren für das Auftreten von Schlaganfällen (ischämisch oder hämorrhagisch) findet sich die Hypertonie an erster Stelle. ^(5; 80)

Eine optimale Blutdruckeinstellung senkt das (kardio)vaskuläre Risiko signifikant. ⁽¹⁰⁰⁾

Dyslipoproteinämie

Die Rolle der Lipide als einer der Hauptrisikofaktoren in der Atherogenese ist seit den 70er Jahren und insbesondere der FRAMINGHAM-Studie durch zahlreiche weitere Untersuchungen belegt. ^(12; 80; 81; 124)

Neben einer Hypercholesterinämie birgt insbesondere die Kombination von erhöhten Triglyceriden und erniedrigtem HDL-Cholesterin ein hohes Risiko. Ein hoher HDL-Spiegel dagegen wirkt antiatherogen. ⁽¹⁵⁷⁾

Vermutlich stellt auch ein alleinig erhöhter Triglyceridspiegel einen unabhängigen Risikofaktor für eine KHK dar. ⁽³¹⁾

Eine Dyslipoproteinämie entsteht häufig sekundär infolge der Therapie mit bestimmten Medikamenten (z.B. Diuretika, Kontrazeptiva) oder im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen (z.B. einer Hypothyreose). Beim SLE sind, durch den chronisch-entzündlichen Prozess der Erkrankung selbst, Störungen im Fettstoffwechsel vorhanden. Hinzu kommen Veränderungen im Lipidprofil bedingt durch z.B. ein nephrotisches Syndrom oder eine Steroidtherapie.

3.1.2. Neuere Risikofaktoren

Prospektive epidemiologische Studien wie die Framingham-Studie haben wesentlich dazu beigetragen, die Haupt-Risikofaktoren der Arteriosklerose zu definieren. Dass die Arteriosklerose zunehmend auch als chronisch-inflammatorischer Prozess betrachtet wird, führte zur Identifikation weiterer „neuerer“ Risikofaktoren: ^(86; 94; 130)

Homocystein

Homocystein ist eine Aminosäure, die aus Methionin gebildet wird, ihr Metabolismus ist Vitamin B6-, Vitamin B12- und Folsäure-abhängig. Erhöhte Serumspiegel entstehen durch z. B. genetische Defekte, Vitaminmangelzustände, bei einer Hypothyreose oder Niereninsuffizienz sowie der Therapie mit bestimmten Medikamenten (z.B. Methotrexat).

Eine Hyperhomocysteinämie führt sowohl zu einer direkten (toxischen) Endothelschädigung als auch zu indirekten Effekten wie der Proliferation glatter Muskelzellen und Thrombozytenaktivierung. Ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bei erhöhten Serumspiegeln ist durch Studien belegt. ⁽¹⁷⁴⁾

In einer prospektiven Untersuchung hatten ca. 15% der Lupus-Patienten erhöhte Serumspiegel und ein damit 2-3fach erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, KHK oder arterielle Thrombosen. ⁽¹²¹⁾

Fibrinogen

Fibrinogen, ein in der Leber gebildetes Akut-Phase-Protein spielt eine aktive Rolle in der Entwicklung arteriosklerotischer Plaques durch Erhöhung der Plasmaviskosität und eine verstärkte Plättchenaggregation. ^(79; 86; 99)

Der Fibrinogenspiegel korreliert mit dem Ausmaß einer Arteriosklerose und dem Risiko für KHK, Apoplex und pAVK. ^(38; 62)

Einige der genannten Risikofaktoren beeinflussen sich gegenseitig. So erhöht z.B. ein Nikotinkonsum die Fibrinogen- und CRP-Spiegel im Serum. Erhöhte Fibrinogenspiegel finden sich außerdem im höheren Alter und bei Typ-II-Diabetikern.

Antikörper gegen oxidiertes LDL (oxLDL)

Der Oxidation von Lipoproteinen und Antikörpern gegen die so entstandenen Moleküle, wird eine tragende Rolle in der Atherogenese zugeschrieben.

Sowohl in Tierversuchen als auch inzwischen verschiedenen (z.T. prospektiven) Studien am Menschen konnte gezeigt werden, dass Antikörper gegen oxLDL mit der Progression der Arteriosklerose assoziiert sind. ^(13; 142; 173)

Antikörper gegen oxLDL treten bei SLE und APS-Patienten häufig auf, sie sind kreuzreaktiv mit Antiphospholipid-Antikörpern (aPL).

Lipoprotein (a)

Lp(a) ist ein cholesterolreiches Plasmalipoprotein und ähnelt dem LDL-Cholesterin.

Es ist Ziel sowohl der zellulären, als auch der humoralen Immunantwort und damit ein weiteres, in die autoimmunen Prozesse der Atherogenese involviertes Molekül.

⁽⁹⁴⁾

Erhöhungen des Lp(a)-Spiegels sind eng assoziiert mit einer prämaternen Arteriosklerose, verdickten Intima-Media und erhöhten Inzidenz kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse. ⁽¹⁴⁶⁾

Östrogen

Hohe Östrogenspiegel verbessern die Endothelfunktion, während niedrige Hormonspiegel (wie z.B. bei Eintritt der Menopause) die endotheliale Dysfunktion begünstigen. Im Vergleich zu menstruierenden Frauen konnte bei menopausalen eine Störung der endothelial-abhängigen Vasodilatation nachgewiesen werden. ⁽¹⁶²⁾ Kontrazeptiva und eine Hormonersatztherapie erhöhen das kardiovaskuläre Risiko, wie eine aktuelle Studie gezeigt und damit in der Öffentlichkeit für großes Aufsehen gesorgt hat. ⁽⁸⁵⁾

C-reaktives Protein (CRP)

Im Rahmen des inflammatorischen Prozesses der Atherogenese lassen sich in der Gefäßwand Entzündungsmediatoren nachweisen, welche die Bildung von Akut-Phase-Proteinen wie dem C-reaktive Protein (CRP) induzieren. Das CRP spielt eine wichtige Rolle in der zellulären Frühphase der Arteriosklerose, indem es das Komplementsystem aktiviert und auf die Schaumzellformation einwirkt. ^(1; 62; 84; 166)

Große populationsbasierte Studien belegten, dass erhöhte CRP-Spiegel prädiktiv für das Auftreten kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse sind. ^(44; 129; 131; 152; 175)

Neuere Untersuchungen zeigen, dass das CRP mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert, wie z.B. mit einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI) bzw. vermehrten Bauchumfang sowie anderen Variablen des Insulin-Resistenz-Syndroms. Erhöhte CRP-Spiegel finden sich außerdem bei Zigarettenrauchern. ^(44; 59; 167)

3.1.3. SLE-assoziierte Risikofaktoren

Viele Autoren konnten in ihren SLE-Kohorten sowohl die Relevanz traditioneller, als auch die spezieller SLE-assoziiertes, kardiovaskulärer Risikofaktoren aufzeigen.

Dabei können bei Lupuspatienten, wie auch in der Normalbevölkerung, alle klassischen Risikofaktoren vorkommen, sind dabei aber in Häufigkeit und Ausprägung häufig unterschiedlich. ^(21; 103; 120; 125; 161)

So zeigte sich z.B. beim Vergleich von 250 Patienten, ohne bisher bekannte kardiovaskuläre Manifestationen, mit altersgematchten Kontrollen der Normalpopulation, in der Patientengruppe signifikant häufiger ein Hypertonus und Diabetes mellitus, die Lupuspatienten hatten außerdem höhere Serumspiegel für VLDL-Cholesterin, Triglyceride und Homocystein. ⁽²⁰⁾

Veränderungen im Lipidprofil sind beim SLE häufig anzutreffen: bei ca. 75 % der Patienten zeigen sich in den ersten 3 Jahren nach Diagnosestellung erhöhte Cholesterinspiegel. Besonders ausgeprägt ist die Hypercholesterinämie bei älteren Patienten und höheren kumulativen Steroiddosen. ^(16; 89)

Während einige Studien eine Assoziation von längerfristiger Steroidtherapie und kardiovaskulären Ereignissen zeigten ^(35; 104) konnten andere Autoren diesen Zusammenhang bei SLE-Patienten nicht belegen. ^(54; 120)

Lupuspatienten neigen, sowohl durch die Erkrankung selbst, als auch durch den Einsatz bestimmter Therapeutika, zu einer „Verstärkung“ der traditionellen Risikofaktoren. Als Beispiel sei hier der Effekt von Steroiden auf Fett- und Glucosestoffwechsel genannt. Dabei führt der überwiegende Teil der in der Therapie des SLE eingesetzten immunsuppressiven Medikamente zu einer Erhöhung der Serumlipide, nur für die Antimalariamittel ist ein cholesterinsenkender Effekt belegt. ^(24; 118)

Auch bei einer renalen Beteiligung manifestiert sich häufig eine ausgeprägte Hyperlipidämie. Meist ist eine Nierenbeteiligung zudem mit einem arteriellen Hypertonus assoziiert. ^(20; 103; 120)

Die Rolle von Cardiolipin- und β -2-Glycoprotein-I-Ak in der Atherogenese ist Gegenstand intensiver Untersuchungen, da Lupuspatienten mit einem sekundären APS bzw. hohen Titern dieser Antikörper ein erhöhtes vaskuläres Risiko aufweisen. ^(48; 123)

Die nachfolgende Tabelle zeigt die, bisher in Studien bei Lupuspatienten identifizierten, sich teilweise mit traditionellen überlappenden, krankheitsassoziierten Risikofaktoren:

Tabelle 4: Risikofaktoren der Arteriosklerose bei SLE

	Petri (120; 122)	Gladman (54)	Manzi (103; 104)	Doria (35)	Manger (102)	Selzer (147)	Bruce (21)	Fearon (42)	McDonald (107)
Alter	+		+	+	+	+			
Krankheitsdauer	+	nf	+		+	nf		+	+
Krankheitsaktivität			+	+				+	nf
Steroide jemals	nf						+		nf
Dauer Steroidgabe	+		+					+	+
Steroide kumulativ			+	+	+				
hoher „damage“			+			+		+	
Hypertonie	+	+	+	+	+	+	+	+	nf
Cholesterin ↑	+	+		+	+	nf	+	+	nf
HDL ↓ u/o LDL ↑			+		+	+			
Homocystein ↑	+		+						
Fibrinogen ↑			+			nf			
CRP ↑			+	nf					
Diabetes mellitus	nf	+			nf				
Übergewicht	+	nf	+		nf	+	+		
Rauchen	nf				+	nf	+		nf
kardiale Beteiligung		+					+		
CV Ereignis früher			+				+		
Nierenbeteiligung				+	+			+	
Kreatinin ↑			+						
Leukopenie						+			
aCL <i>present</i>	+								nf
dsDNS-Ak <i>present</i>						+			
fam. Disposition	nf					+			nf
ohne AMM-Therapie						+			

Legende
↑ erhöhte Serumspiegel
↓ erniedrigte Serumspiegel
CV kardiovaskuläres
AMM Antimalariamittel

+ signifikante Korrelation (uni- oder multivariate Analyse)
nf (not found) keine signifikante Korrelation
freie Felder: nicht untersucht oder nicht angegeben

3.2. Prävention und Therapie

Auch wenn die Arteriosklerose einen physiologischen Teil des Alterungsprozesses darstellt, ist sie in Ausprägung und Progress durchaus beeinflussbar.

Durch Vermeidung ungesunden Lebensstils (Nikotinkonsum, gesteigerte Kalorienzufuhr mit hohem Anteil tierischen Fetts, Bewegungsmangel) kann die „Arteriosklerose-Last“ bereits so verringert werden, dass keine medikamentösen Maßnahmen nötig sind. Leider entspricht solch ein Lebensstil häufig nicht den Ansprüchen der modernen westlichen Gesellschaft.

Es gibt Bevölkerungsgruppen in der Welt, bei denen die Arteriosklerose und ihre klinischen Folgen, auch in höherem Alter nicht, oder kaum prävalent sind.

Bestimmte Ernährungsformen (wie z.B. die „mediterrane“ Kost mit Fisch, Olivenöl, frischen Früchten und Gemüse) und regelmäßige körperliche Aktivität vermindern gleich mehrere Risikofaktoren wie z.B. Störungen von Fett- und Glukosestoffwechsel, Übergewicht oder Bluthochdruck und reduzieren so das Herzinfarkt-Risiko. ^(43; 96; 124)

Zur Bekämpfung der Arteriosklerose und ihrer klinischen Komplikationen sind präventive Maßnahmen dringend erforderlich, da diese Erkrankungen sowohl die Lebensqualität des Betroffenen selbst, als auch das Budget des Gesundheitswesens belasten.

Im Internet-Zeitalter gibt es Websites unterschiedlicher Institutionen, auf denen z.B. unter Eingabe persönlicher Angaben (Alter, Gewicht, Nikotin, Begleiterkrankungen etc.) das vaskuläre Risiko für bestimmte Bevölkerungs-, Alters- oder Krankheitsgruppen eingeschätzt werden kann (z.B. PROCAM-Risk-Calculator der International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease).

Basierend auf umfassenden Studienergebnisse wurden in zahlreichen Ländern Empfehlungen zu Primär- und Sekundärprävention arteriosklerotischer Komplikationen veröffentlicht. ⁽¹⁸¹⁾

Die Empfehlungen der American Heart Association (AHA) aus dem Jahre 2002 beziehen sich z.B. auf Verbesserungen der Umgebung der Privat- und Arbeitsplatzumgebung (z.B. das Vermeiden von Passivrauchen) oder auch die Blutdruck- und Diabeteseinstellung mit Angabe neuer strenger Zielwerte. Sie

enthalten diätetische Details zur Optimierung von Blutfettwerten und Körpergewicht sowie Empfehlungen zu Sport und körperlicher Aktivität. ⁽¹¹⁵⁾

Wertvollstes Ziel ist die Primärprävention, um bei Risikopersonen das Auftreten der Arteriosklerose und eines assoziierten vaskulären „Erst“-Ereignisses zu verhindern. Dabei gilt es primär, Verhaltensmuster und „Lifestyle“ zu ändern, da dies die am besten beeinflussbaren Ursachen für vaskuläre Erkrankungen darstellen. Wichtigstes Ziel der Primärprävention ist heutzutage die Verhinderung von Übergewicht, da die Adipositas ein zunehmendes Problem unserer Gesellschaft darstellt und häufig weitere Risikofaktoren, wie eine arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie oder einen Diabetes nach sich zieht.

Ziel der Sekundärprävention ist das Aufhalten der Progression einer bereits klinisch manifesten Arteriosklerose im Sinne der Verhinderung weiterer vaskulärer Komplikationen, um Morbidität und Mortalität zu senken.

Die Effektivität bestimmter Präventivmaßnahmen lässt sich anhand des Risikos für einen Myokardinfarkt beschreiben. So ist dieses nach z.B. Aufgabe des Rauchens innerhalb von 5 Jahren halbiert.

Eine günstige Beeinflussung des atherogenen LDL-Profiles ist möglich durch Diät und Gewichtsreduktion, vermehrte körperliche Aktivität sowie den Einsatz von Lipidsenkern. Der Benefit einer lipidsenkenden Therapie, sowohl in Hinblick auf Primär- als auch Sekundärprävention der Arteriosklerose und ihrer klinischen Manifestationen, wurde durch zahlreiche internationale Studien belegt (z.B. *ALLIANCE, AVER, CARE, COURAGE, LIPID*). Dies gilt. Eine Reduktion des LDL-Cholesterin um 20 % vermindert das KHK-Risiko um ca. 20 %. ^(61; 87; 181)

Der präventive Nutzen einer optimierten Blutdruckeinstellung ist nachhaltig bewiesen. Eine Übersicht über 14 randomisierte Studien mit ca. 37000 Personen mit durchschnittlichen Behandlungsdauer von über 5 Jahren zeigte, dass eine längerfristige Senkung des mittleren diastolischen Blutdrucks um 5-6 mmHg das Schlaganfallrisiko um 35-40% und das Herzinfarktrisiko um 20-25% senken konnte, ebenso wie die Mortalitätsrate bezüglich vaskulärer Ereignisse insgesamt. ⁽²⁹⁾

3.3. Erfassung von Arteriosklerose

Frühe Arbeiten zur Arteriosklerose bei SLE erfassen vor allem stattgehabte klinische Ereignisse, hinter deren alarmierender Frequenz sich trotzdem eine hohe Dunkelziffer präklinischer arteriosklerotischer Veränderungen verbirgt. Daher wurden Studien mit dem Ziel durchgeführt, solche zu erfassen und Surrogatmarker der Arteriosklerose zu evaluieren.

Für sehr frühe Veränderungen (ohne messbare morphologische Strukturveränderungen der Gefäßwand) kann mittels *Sonographie der Brachialarterien* die Endothelfunktion beurteilt werden. Als Stimulus zur Endothelprüfung wird entweder Acetylcholin oder so genannter „shear stress“ verwendet. Ein gesundes Endothel antwortet mit Vasodilatation, wobei die prozentuelle Zunahme des Gefäßdiameters als *„flow mediated dilation“* mittels Ultraschall ermittelt werden kann. Bei SLE-Patienten ist, im Vergleich zu alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen, die Fluss-vermittelte Dilatation deutlich niedriger.

(95)

Eine weitere Methode ist die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit (*PWV, pulse wave velocity*) entlang der Arterien in die Peripherie. Diese lässt sich relativ einfach und nicht-invasiv mit dem sogenannten Augmentations-Index (Alx) quantifizieren und ist abhängig von der Elastizität der Gefäße. Studien bewiesen die negative Beeinflussung der *PWV* durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Hypercholesterinämie und Diabetes. Darüber hinaus konnte in verschiedenen Populationen (Hypertoniker, Patienten nach Koronarinterventionen, Dialysepatienten) prospektiv gezeigt werden, dass Alx und *PWV* imstande sind, kardiovaskuläre Ereignisse (Apoplex, Myokardinfarkt, Tod) unabhängig von anderen Risikofaktoren vorherzusagen. Bei Lupuspatienten konnte mit dieser Methode dargestellt werden, dass eine Gefäßwand-Steifigkeit der Aorta früher auftritt als bei Gesunden.⁽¹⁴⁷⁾

Radiologische Untersuchungen mittels *Elektronenstrahltomographie (EBCT)* ermöglichen den quantitativen Nachweis von Kalkablagerungen, die mit der Ausbildung arteriosklerotischer Plaques entstehen können. Im EBCT bei

Lupuspatienten konnten im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöhte Calcium-Scores ermittelt werden.⁽¹⁰²⁾

Bei der *dualen Isotopen-Perfusionsszintigraphien (DIMPI)* werden im Thallium-Scan Perfusionsstörungen und damit letztlich koronarsklerotische Veränderungen abgebildet. 40% einer untersuchten Gruppe von SLE-Patienten zeigten hier anormale Untersuchungsergebnisse.^(22; 23)

3.3.1. Intima-Media-Dicke (IMT)

Die Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) an den Carotiden mittels hochauflösendem Ultraschall ist eine, inzwischen weit verbreitete, Untersuchung zum Nachweis von Arteriosklerose und der Beurteilung ihres Progresses im Verlauf. Technische Voraussetzungen für die Bestimmung der IMT ist ein Ultraschallgerät mit einem 8-MHz-Schallkopf.

Die Methode eignet sich ausgezeichnet zum Screening, da es in der Bevölkerung gut untersuchte Normalkollektive gibt und die Methode nicht-invasiv, relativ einfach und ubiquitär verfügbar ist. Zusätzlich zur IMT können auch Lokalisation und Ausdehnung evt. vorhandener Plaques bestimmt werden.^(112; 113; 141)

Plaques werden als umschriebene lokale Protrusion der Gefäßwand in das Lumen definiert. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einer Zunahme der carotidialen IMT und der Anzahl vorhandener Plaques dargestellt werden. Die Prävalenz von Plaques variiert, bei guter Reproduzierbarkeit, mit Autor und untersuchtem Kollektiv.^(90; 91; 160)

Ebenfalls Kollektiv-abhängig gibt es unterschiedliche Referenzwerte für die carotidiale IMT. Bei gesunden Probanden in einer deutschen Population ergaben sich folgende Werte für die Altersgruppen 40-54 Jahre bzw. 55-70 Jahre:

bei Männern 0,79 bzw. 0,87 mm, bei Frauen 0,7 bzw. 0,82 mm.

Als „sicher“ pathologischer Wert für Männer wurde eine IMT >1 mm definiert, bei Frauen > 0,85 mm bis zum 55 Lebensjahr, danach ebenfalls >1 mm.⁽¹⁶³⁾

Da die Arteriosklerose systemisch verläuft, kann eine nachweisbare Sklerose an den Carotiden indirekt als Marker für eine Koronarsklerose gelten. In zahlreichen Studien mit verschiedenen (nicht-SLE) Populationen (Normalbevölkerung, Hypertoniker, Diabetiker) konnte bewiesen werden, dass eine signifikante Korrelation zwischen der carotidialen IMT und dem aktuellen Stenosegrad der Koronarien besteht. (17; 33; 71;)

Die IMT ist außerdem assoziiert mit zukünftigen cerebro- und kardiovaskulären Ereignissen und kann darum als nicht-invasiver Prädiktor für deren Inzidenz gelten und zur Risiko-Abschätzung verwendet werden. (18; 34; 68; 112)

Autor/Studien-abhängig besteht ab IM-Dicken von ca. 0,82-1,0 mm ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte, für Schlaganfälle bereits ab 0,75 mm. Auch eine Progression der IMT ab 0,034 mm/pro Jahr erhöhte das Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Komplikationen signifikant. (7)

Durch verlässliche serielle Daten wurde die longitudinale Reliabilität von IMT-Messungen in einer Multicenterstudie dargestellt und gezeigt, dass Follow-up-Untersuchungen in Kohorten nach 2 Jahren ausreichen, um signifikante Änderungen zu entdecken. (41)

Die IMT wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. In Studien wurden Korrelationen beschrieben zu: Alter, männlichem Geschlecht, WHR↑, arteriellem Hypertonus, Insulinresistenz, BZ↑, Cholesterin↑, Triglyceride↑, LDL↑, HDL↓, CRP↑, Fibrinogen↑, Lip(a)↑, Plasmaviskosität↑, Nikotinkonsum und auch dem psychosozialen Status. (15; 34; 55; 63; 146; 152; 175)

4. Patienten und Methoden

4.1. Studiendesign

Das Universitätsklinikum Düsseldorf betreut ca. 300 Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses (SLE).

Beginnend im Sommer des Jahres 1999 bis Ende des Jahres 2002 wurden nach dem Zufallsprinzip 200 dieser Patienten in diese „Arteriosklerose“) Studie eingeschlossen. Dazu wurden (aus organisatorischen Gründen) jeweils Donnerstags Patienten, die für diesen Tag einen Termin in der Rheumaambulanz hatten bzw. sich stationär in der rheumatologischen Abteilung befanden, befragt, ob sie an der Studie teilnehmen möchten.

Der überwiegende Teil der Pat. zeigte großes Interesse, nur einige wenige lehnten die Teilnahme, überwiegend aus Zeitknappheit, ab.

Alle Patienten erfüllten die 1997 überarbeiteten ACR-Klassifikations-Kriterien für SLE⁽⁶⁷⁾ und willigten schriftlich in die Untersuchungen ein.

Für die Basisuntersuchungen und das Risikofaktoren-Screening (s. Tabelle 5, Diagramm Studiendesign), wurde, in Zusammenarbeit mit der hiesigen neurologischen Abteilung, das Protokoll der „Carotid Atherosclerosis Progression Study“ (CAPS), welche 6972 Personen der deutschen Normalbevölkerung (Mitglieder zweier Krankenversicherungsunternehmen, die im Rahmen eines Präventionsprogramms freiwillig an den Untersuchungen teilnahmen) umfasst, verwendet.⁽¹⁵³⁾

Zu diesem Protokoll, welches die Kontrollpersonen in gleicher Weise durchliefen, gehörten klinische, apparative und Labor-Untersuchungen, sowie ein standardisiertes, computergestütztes Interview (s. Tabelle 6), welches neben einem umfassenden Risikoprofil auch klinische Ereignisse wie Angina pectoris (AP),

Myokardinfarkt (MI), transitorisch ischämische Attacke (TIA), Apoplex und periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) erfasste.

Mit Hilfe der CAPS-Datenbank konnten nahezu jedem der Patienten alters- und geschlechts-identische Kontrollpersonen zugeordnet werden. Dieses 1:4-Matching ermöglichte den Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit 780 Normalpersonen.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf geprüft und positiv beurteilt.

Tabelle 5 : Diagramm Studiendesign

Klinische Untersuchung	Labor	Interview	Apparative Untersuchungen
Größe, Gewicht Body-Mass-Index	Cholesterin mit Subfraktionen Triglyceride	<u>Anamnese bezüglich</u> Angina pectoris Myokardinfarkt TIA Apoplex pAVK	EKG
Taillen-, Hüftumfang Waist-Hip-Ratio	Blutbild Kreatinin CRP HbA1c	<u>Anamnese bezüglich</u> Diabetes mellitus arteriellem Hypertonus familiärer Disposition Rauchgewohnheiten	ECD mit IMT-Messung
Pulsfrequenz Blutdruck	Fibrinogen Sexualhormone	<u>Anamnese bezüglich</u> Sozioökonomie körperlicher Aktivität Alkoholkonsum	TCD (*)
	Immunologisches Labor (*)	<u>Medikamentenanamnese</u> Allgemein Immunsuppressive Therapie (*)	

(*) nur Patienten

Tabelle 6 : Inhalte des Patienteninterviews nach CAPS-Protokoll

im Interview erfasste Risiko- und „Lifestyle“ Faktoren (Details siehe „Carotic atherosclerosis Progression Study“ ⁽¹⁵³⁾)	
1.	Höchster Schulabschluss (keiner, Haupt-, Real-, Fachhoch-, Abitur)
2.	Ausbildungsabschluss (keiner, in Ausbildung oder Studium, Berufsfachschule, Lehre, Hochschulabschluss)
3.	Augenblickliche Arbeitssituation (Student, Schüler, Angestellter, Arbeiter - Vollzeit, Teilzeit, arbeitslos, arbeitsunfähig, Rentner mit /ohne Teilzeitbeschäftigung)
4.	Ermittlung eines körperlichen Aktivitäts-Scores in Anlehnung an Empfehlungen des „ <i>National Heart, Blood and Lung Institute</i> “, dazu wurde folgende körperliche Belastungen erfasst: <ul style="list-style-type: none"> - <u>Arbeitsbelastung</u> (Stunden/Tag Tätigkeiten unterschiedlicher körperlicher Belastungsstufen wie z.B. Sitzen, Gehen, leicht/schwer Heben/Tragen etc.) - <u>Belastung im Haushalt</u> (Stunden/Tag Tätigkeiten unterschiedlicher körperlicher Belastungsstufen wie z.B. Sitzen, Gehen, leicht/schwer Heben/Tragen etc.) - <u>Gartenarbeit</u> (Stunden/Woche, welche körperliche Belastung, getrennt für Sommer und Winter) - <u>Schlafdauer</u> (durchschnittlich, Nacht- und Tagschlaf zusammen) - <u>Spazierengehen, Radfahren</u> (Stunden/Woche; getrennt für Sommer und Winter)
5.	Rauchverhalten (was, wie viel, seit wann, wie über den Tag verteilt)
6.	Alkohol (semiquantitativer) Fragebogen modifiziert nach <i>GIOVANUCCI</i> ⁽⁵¹⁾
7.	Familienanamnese (Herzinfarkt oder Apoplex bei I° Verwandten, in welchem Alter bei diesen)
8.	Arterieller Hypertonus (seit wann, wie ausgeprägt, Therapie ?)
9.	Diabetes mellitus (Typ, seit wann, Therapie ?)
10.	Hinweise auf KHK entsprechend dem ROSE-Questionnaire ⁽¹³⁵⁾ (Auftreten/Frequenz thorakaler Schmerzen in den letzten 12 Monaten, wann zuletzt, Lokalisation, Auftreten bei Belastung, Verhalten in dieser Situation, belastungsabhängige AP gesichert?)
11.	Herzinfarkt (Anzahl, in welchem Alter ?)
12.	Herz-Operation (jemals am Herzen operiert, Ballondilatation erfolgt ?)
13.	Apoplex (Anzahl, in welchem Alter ? Welche Ausfälle, ggf. Seite)
14.	Hinweise auf TIA (z.B. Amaurosis fugax, Sprach-, motorische oder sensible Störungen, welche Seite, wann zuletzt)
15.	Carotis-Operation (wann, welche Seite)
16.	Hinweise auf pAVK (Auftreten/Frequenz von Bein-/Wadenschmerz bei welcher Gehstrecke, Verhalten in dieser Situation)
17.	Gynäkologischer Status (Hysterektomie, Ovariectomie, menopausale Beschwerden, Hormoneinnahme)
18.	Kinder (Anzahl)
19.	Medikation (Auflistung aktuell eingenommener Medikamente)

4.1. Klinische Untersuchung (Anthropometrie)

- Für jeden Patienten wurde der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Übergewicht war definiert als $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, eine Adipositas lag definitionsgemäß vor bei einem $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- Es wurde der Umfang von Taille (auf Höhe des Nabels) und Hüfte (auf Höhe der Symphyse und dem prominentesten Teils des Gesäßes) gemessen, um daraus die Waist-Hip-Ratio (WHR) zu errechnen. Eine zentrale Adipositas war definiert durch eine $\text{WHR} \geq 0,95$ bei Männern und $>0,85$ bei Frauen.
- Bei jedem Patienten wurden Ruhepuls und Blutdruck dokumentiert.

4.3. Laboruntersuchungen

Neben einer umfassenden Routinediagnostik mit Blutbild-, Nieren- und Leberwerten sowie einem Urinstatus wurden Standardlabortechniken zur Bestimmung von Blutfetten, HbA1c, Fibrinogen, CRP, Komplementfaktoren und Sexualhormonen verwendet.

4.4. Apparative Untersuchungen

Bei jedem Patienten wurde ein Ruhe-EKG durchgeführt und neben der Erfassung von Standardwerten (Lagetyp, Rhythmus etc.) auf Ischämiezeichen und Herzrhythmusstörungen analysiert.

4.4.1. Extrakranieller Doppler (ECD) und Intima-Media-Dicke-Messung

Durch, in dieser Untersuchung geübte, medizinisch-technische Mitarbeiterinnen der hiesigen neurologischen Abteilung wurde die Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria

carotis communis (ACC) bestimmt. (Hochauflösender B-mode-Ultraschall; SIEMENS Allegra, 7,5 Hz).

Dazu wurde die IMT auf beiden Seiten 2,5 und 3,5 cm proximal der Bifurkation gemessen und der Mittelwert kalkuliert.

Eine erhöhte Intima-Media-Dicke war definiert wie bei Werten $>0,8$ mm. Dieser Grenzwert wurde anhand der Ergebnisse verschiedener deutscher Studien gewählt. (7; 153; 163)

In der Untersuchung der ACC- und Bulbus-Region entdeckte Plaques (definiert gemäß CAPS, als fokales Hervorragen ins Lumen von mehr als 1,7 mm - mit oder ohne Verkalkung - wurden ausgemessen und dokumentiert.

4.4.2. Transkranieller Doppler/Mikroembolie-Detektion

Die transkranielle Doppleruntersuchung wurde, ebenfalls durch Mitarbeiterinnen der hiesigen neurologischen Abteilung mit einem Gerät der Firma EME Pioneer TC 4040 durchgeführt. Den Patienten wurde dazu ein ringförmiges Kopfteil aufgesetzt und eine 2-MHz-Sonde im Schläfenbereich oberhalb des Os zygomaticum fixiert. Die Perfusion der Arteria cerebri media mit z.B. Strömungsbeschleunigungen bei Patienten mit cerebralen Gefäßveränderungen konnten auf diese Weise beurteilt werden. Außerdem wurde über 30 Minuten das Auftreten sogenannter Mikroembolien, hoch-energetische Signale, die bei APS-Patienten sowohl mit dem aCL-Titer als auch cerebrovaskulären Ereignissen assoziiert sind, überwacht. (19; 151; 154; 155)

Bei $n=162$ Patienten konnte diese Untersuchung durchgeführt werden, bei den übrigen fand sich entweder kein geeignetes Schläfenfenster oder die Compliance der Patienten war mangelhaft.

4.5. Erfassung SLE-assoziiierter Krankheitsdaten und Risikofaktoren

- Individuelle Krankheitsdaten und SLE-assoziierte Risikofaktoren wie Krankheitsdauer und Organmanifestationen sowie bisherige und aktuelle Medikation wurden aus den Krankenakten bzw. durch Befragung der Patienten selbst abgeleitet.
- Bezüglich einer immunsuppressiven Therapie wurden die aktuellen Substanzen und Dosierungen dokumentiert, bei Antimalariamittelleinnahme auch die Einnahmedauer in Jahren und bei Cyclophosphamid die Kumulativdosis.
(Eine Berechnung der kumulativen Steroideinnahme gestaltete sich aufgrund der häufig wechselnden Dosierungen und z.T. widersprüchlichen Angaben vieler Patienten so kompliziert, dass darauf verzichtet werden musste).
- die Dokumentation von Krankheitsaktivität (am Untersuchungstag) und kumulativen Schadens („damage“) erfolgte mit im Zuge der Qualitätssicherung validierten Instrumenten für die klinische Dokumentation (SLICC, SLAM) ^(53; 93)
- Für die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QOL) wurde der Fragebogen Medical Outcome Surveys Short Form 36 (SF-36) eingesetzt. ⁽²⁵⁾
- immunologische Laboruntersuchungen: Antinukleäre Antikörper wurden in der Immunfluoreszenz unter Verwendung von HEp-2-Zellen als Substrat gemessen (*Immunoconcepts, Biozol, Echingen, Deutschland*). dsDNA-Ak im Serum wurden bestimmt mit Hilfe des anti-dsDNA Kit (*Farr Assay*) von Trinity Biotech, Ireland, gemäß den Instruktionen des Herstellers (Normwert <7 IU/ml). aCL und β 2GPI-Ak wurden mittels eines ELISA (Orgentec, Mainz, Deutschland) bestimmt.

4.6. Statistische Methoden

Alle Analysen erfolgten mit der statistischen Software für SPSS 12.0 für Windows. Mit Chi-Square-Tests wurden qualitative Variablen berechnet, mittels two-sample Wilcoxon-Tests quantitative Variablen analysiert.

Zur Auswertung der IMT wurde eine ANOVA Varianzanalyse durchgeführt.

Um univariate Korrelationen zwischen kontinuierlichen Variablen und erhöhter IMT bzw. dem Vorhandensein eines Plaques zu berechnen, wurde ein Kruskal-Wallis-Test angewendet.

Erhöhte IMT (getrennt nach rechter und linker Seite entsprechend dem CAPS-Protokoll) und das Vorhandensein von Plaques wurden als kategorielle Variablen für eine logistische Regressionsanalyse verwendet.

5. Untersuchungsergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle werden die Basischarakteristika der beiden Gruppen dargestellt.

Tabelle 7: Demographische Daten von Patienten und Kontrollen im Vergleich

	Patienten (n=200)	Kontrollen (n=780)
<u>Durchschnittsalter</u> [Jahre]	40,4	41,5
(Spanne; SD)	(14-75,8; 13,8)	(19-75; 13,1)
<u>Geschlecht</u>		
- weiblich	171 (85,5%)	651 (83,5%)
- männlich	29 (14,5%)	129 (16,5%)

5.1. Krankheitsspezifische Charakteristika der Lupuspatienten

Die durchschnittliche Krankheitsdauer der untersuchten Lupuspatienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts betrug 9,5 Jahre. Die kürzeste Zeit seit Diagnosestellung waren ca. 2 Monate, bei einer anderen Patientin dagegen wurde die Diagnose vor bereits 34 Jahren gestellt.

Klinische Krankheitsaktivität, abgebildet durch den SLAM, reichte von 0 (Patienten ohne nachweisbare Krankheitsaktivität) bis 27 (hochaktive Patienten). Im Mittel betrug der SLAM-Score 8,4.

Der bisher durch stattgehabte Organmanifestationen und Therapienebenwirkungen entstandene „kumulative Schaden“ wurde unter Verwendung des SLICC abgebildet und betrug im Durchschnitt 1,3 (Spanne 0 - 10).

Bezüglich (aktueller oder vorausgegangener) schwerer Organbeteiligungen war bei 25 Patienten (12,5%) eine ZNS-Vaskulitis und bei 65 (32,5%) eine Nierenbeteiligung zu eruieren.

5.2. Labor-Ergebnisse der Patientengruppe

Die nachfolgende Tabelle fasst krankheitsassoziierte Laborcharakteristika und immunologische Parameter der Lupuspatienten zusammen.

Tabelle 8: Laborwerte der Patienten

Laborparameter	Gültige Angaben (n)	Mittelwert	Spanne	SD
C3 (mg/dl)	198	85,5	9-151	25,9
C4 (mg/dl)	197	14,86	5-97	9,5
IgG (mg/dl)	198	1311,5	149-3090	487,7
IgA (mg/dl)	198	250,6	25-1450	156
IgM (mg/dl)	197	117,4	15-661	103
ANA Titerstufe (Median*)	192	*640	40-10240	
ds-DNS-Ak RIA (U/ml)	170	65,5	0-1000	166,2
ds-DNS-Ak ELISA (U/ml)	194	88,5	1-1000	183,3
Cardiolipin-Ak (U/ml)	194	13,2	1-120	26,8
β2-Glycoprotein-I-Ak (U/ml)	179	12,4	1-120	26,3
BSG (mm n.W.)	194	29,2	1-110	24,2

5.3. Aktuelle Medikation der Lupuspatienten

Bei der aktuellen Medikation der Lupuspatienten (Mehrfachnennungen bzw. Kombinationen waren möglich und häufig), waren orale Steroide (min. 1mg/d; max. 100mg/d; mittlere Tagesdosis 13,2mg/d) bei 61% der Untersuchten die am

häufigsten vertretene Medikamentengruppe, gefolgt von Antimalariamitteln bei etwa der Hälfte (47%) und Azathioprin bei einem Viertel (25%) der Gruppe.

8,5% der Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Studieneintritts in einem Therapiezyklus mit Cyclophosphamid (intravenöse Stoßgabe in 1- oder 3monatlichen Intervallen).

12 Patienten (6%) erhielten Mycophenolatmofetil, 6 Patienten (3%) Cyclosporin A.

5.4. Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) und Ereignisse bei Patienten und Kontrollen

Tabelle 9: CVRF und Ereignisse von Patienten und Kontrollen

CVRF	Patienten (n=200)		Kontrollen (n=780)	
	n	%	n	%
Arterieller Hypertonus	66	33	102	13,1
Diabetes mellitus	5	2,5	10	1,3
Familienanamnese Myokardinfarkt	20	10	85	10,9
Familienanamnese Apoplex	9	4,5	29	3,7
Klinische Ereignisse				
Koronare Herzkrankheit	12	6	6	0,8
stattgehabter Myokardinfarkt	6	3	3	0,4
stattgehabter Apoplex	12	6	3	0,4
pAVK	7	3,5	22	2,8
Raucherstatus				
Nie-Raucher	64	32,2	292	37,4
Passivraucher	26	13,1	108	13,8
ehemaliger Gelegenheitsraucher	3	1,5	24	3,1
ehemaliger Gewohnheitsraucher	48	24,1	157	20,1
aktueller Gelegenheitsraucher	9	4,5	45	5,8
aktueller Gewohnheitsraucher	49	24,6	154	19,7
Nikotin kumulativ (packyears)	16,07		10,74	

5.5. Anzahl und Verteilung traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren (CVRF)

Sowohl für Lupuspatienten als auch für ihre Kontrollen wurde die Anzahl vorhandener traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Übergewicht, familiäre Disposition, Hypercholesterinämie, Nikotinkonsum) bestimmt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die anteilmäßige Verteilung derselben.

Tabelle 10: Anzahl traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren

Anzahl traditioneller Risikofaktoren	Patienten (n=200)		Kontrollen (n=780)	
	n	(%)	n	(%)
0	42	21,2	131	17,5
1	60	30,3	240	32,1
2	56	28,3	243	32,5
3	31	15,7	107	14,3
4	9	4,5	23	3,1
5	0	0	3	0,4
6	0	0	0	0
mittlere Anzahl CVRF	1,51 (SD 1,1)		1,54 (SD 1,1)	

Mit durchschnittlich 1,51 kardiovaskulären Risikofaktoren in der Patienten- und 1,54 in der Kontrollgruppe unterschieden sich die Kollektive damit nicht signifikant.

5.6. Schulbildung

Im Vergleich der Gruppen im Hinblick auf ihre schulische Ausbildung fällt auf, dass in der Patientengruppe der Anteil derjenigen mit Hauptschulabschluss mehr als doppelt so hoch ist, während die Rate der Abiturienten (28,1%) deutlich unter der der Vergleichsgruppe (44,2%) liegt. Ebenso gab es in der Patientengruppe 6 Personen ohne Schulabschluss, in der Vergleichsgruppe keine solchen.

Tabelle 11 : Schulbildung

Schulbildung	Patienten (n=200)		Kontrollen (n=780)	
	n	(%)	n	(%)
Kein Schulabschluss	6	3	0	0
Hauptschulabschluss	78	39,2	135	17,5
Realschulabschluss	59	29,6	296	38,3
Abitur	56	28,1	341	44,2

5.7. Anthropometrie

Zu den anthropometrischen Maßen gehören Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Bauch- und Hüftumfang und die daraus errechnete Waist-Hip-Ratio (WHR) sowie Herzfrequenz und Blutdruckwerte.

Es zeigte sich, dass die Patientengruppe im Durchschnitt mit einem BMI von 23,79 (kg/m²) und einer WHR von 0,81 signifikant ($p < 0,001$) schlanker war als die Kontrollgruppe.

Aktuelle systolische und diastolische Blutdruckwerte differierten nicht signifikant (s. Tabelle 12), während die Pulsfrequenz in der Patientengruppe im Durchschnitt höher lag.

Tabelle 12: Anthropometrische Daten beider Gruppen

Anthropometrie	Patienten (n=200)		Kontrollen (n=780)		p-Wert
	Mittel	SD	Mittel	SD	
Body-Mass-Index (kg/m ²)	23,79	3,95	25,02	4,3	0,00047
Waist-hip-ratio	0,81	0,07	0,84	0,11	0,00010
Herzfrequenz (/min)	74	14	71	11	0,00463
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	123	18	124	17	0,40777
Diastolischer Blutdruck (mm Hg)	78	10	77	10	0,15690

5.8. Laborparameter

Bezüglich aller Laborparameter, die in einem engeren Zusammenhang zu kardiovaskulären Risikofaktoren und der Arteriosklerose stehen (wie z.B. Blutfette, Fibrinogen oder HbA1c), zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

So wiesen die Kontrollpersonen im Durchschnitt höhere Serumcholesterinwerte auf (218 mg/dl) als die Lupuspatienten (206 mg/dl), wobei die Verteilung der Unterfraktionen dann aber wiederum mit vergleichsweise höheren HDL-Spiegeln in der Kontrollgruppe als günstiger zu bewerten ist.

Dagegen lag das HbA1c in der Patientengruppe höher (5,4 versus 5,1 mg/dl) ebenso wie die Werte für Kreatinin und Fibrinogen. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die signifikanten Unterschiede.

Tabelle 13: Arteriosklerose-assoziierte Laborparameter beider Gruppen

Laborparameter	Patienten (n=200)		Kontrollen (n=780)		p-Wert
	Mittel	SD	SD	Mittel	
Cholesterin (mg/dl)	206	58	218	41	0,00003
HDL- (mg/dl)	58	17	67	16	0,00000
LDL- (mg/dl)	130	50	116	33	0,00676
HbA1c (mg/dl)	5,4	0,5	5,1	0,4	0,00000
Fibrinogen (mg/dl)	346	106	299	65	0,00000
Kreatinin (mg/dl)	1,1	0,8	0,7	0,2	0,00000

Beim Blutbild waren in der Patientengruppe die Werte für Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten erniedrigt, wobei die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren ($p > 0,05$).

Tabelle 14: Blutbildwerte beider Gruppen

Blutbildwerte	Patienten (n=200)		Kontrollen (n=780)	
	Mittel	SD	SD	Mittel
Leukozyten (1000/ μ l)	6,1	2,9	6,4	1,9
Hämoglobin (g%)	12,8	1,8	14,1	1,2
Hämatokrit (%)	39,3	6,4	42,3	3,6
Thrombozyten (100.000/ μ l)	239,2	93,8	249,5	53,5

5.9. Begleitmedikation

In beiden Gruppen wurde innerhalb des strukturierten Interviews erfasst, welche Art von Kardiaka bzw. Antihypertensiva die untersuchten Personen zum Zeitpunkt der Untersuchung einnahmen (Mehrfachnennungen waren möglich und häufig).

Während eine solche Medikation in der Kontrollgruppe nur von relativ wenigen Personen angegeben wurde, wurden in der Patientengruppe insbesondere Thrombozytenaggregationshemmer, ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretika häufiger genannt.

Tabelle 15: Begleitmedikationen beider Gruppen

Medikament	Patienten (n=200)		Kontrollen (n=780)	
	n	(%)	n	(%)
Betablocker	31	15,5	26	3,3
Cholesterinsenker	4	2	0	0
Calcium-Antagonist	23	11,5	0	0
ACE-Hemmer	40	20	19	2,4
Diuretikum	28	14	7	0,9
anderes Antihypertensivum	13	6,5	0	0
Thrombozytenaggregationshemmer	59	29,5	10	1,3
Antikoagulantien	23	11,5	1	0,1
Sexualhormone oder ihre Hemmstoffe	36	18	12	1,5

5.10. IMT-Messung und Plaque-Nachweis

In Tabelle 16 werden die Messergebnisse der Ultraschalluntersuchungen der Carotiden gestaffelt nach Altersgruppen in beiden Gruppen dargestellt.

Tabelle 16: Intima-Media-Dicke (IMT) von Patienten und Kontrollen

Alter (Jahre)	Patienten	mittlere IMT (SD)		Kontrollen	mittlere IMT (SD)	
	n	rechts	links	n	rechts	links
< 25	27	0,51 (0,09)	0,53 (0,10)	72	0,56 (0,07)	0,57 (0,08)
25<-35	58	0,60 (0,12)	0,62 (0,15)	240	0,59 (0,08)	0,61 (0,08)
35<-45	49	0,63 (0,13)	0,65 (0,15)	196	0,64 (0,08)	0,66 (0,08)
45<-55	34	0,70 (0,21)	0,71 (0,17)	140	0,69 (0,09)	0,72 (0,11)
55<-65	22	0,73 (0,11)	0,75 (0,11)	92	0,75 (0,15)	0,78 (0,11)
>65	10	0,78 (0,09)	0,86 (0,11)	40	0,80 (0,11)	0,82 (0,16)
gesamt	200	0,64 (0,15)	0,66 (0,16)	780	0,65 (0,11)	0,67 (0,12)

Die IMT steigt proportional zum Alter der Personen, jedoch ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Nachfolgende Tabelle vergleicht die IMT der 6 Lupuspatienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten haben mit derjenigen von gleichaltrigen Patienten ohne stattgehabtes Ereignis. Dabei zeigt sich bei 3 (=50%) der 6 Lupuspatienten mit positiver Herzinfarktanamnese eine signifikant höhere IMT.

Tabelle 17: Vergleich der IMT von MI- und non-MI-Lupuspatienten

Alter	Patienten MI		Patienten non-MI		mittlere IMT (SD)	
	n	rechts	links	n	rechts	links
36	1	0,6	0,6	44	0,62 (0,07)	0,64 (0,09)
38	1	0,75	0,75	8	0,65 (0,09)	0,61 (0,12)
39	1	0,3	0,35	12	0,58 (0,05)	0,62 (0,08)
46	1	0,6	0,6	28	0,65 (0,07)	0,71 (0,09)
62	1	0,75	0,8	4	0,69 (0,11)	0,71 (0,16)
65	1	0,8	0,95	8	0,77 (0,12)	0,86 (0,17)

Nachweis von Plaques

In der Patientengruppe wurden bei der IMT-Messung im Bereich der ACC in 12 Fällen (**6%**) Plaques entdeckt, davon in 9 Fällen (4,5%) einseitig, in 3 Fällen (1,5%) beidseits.

Das stellt einen signifikanten ($p=0,01472$) Unterschied gegenüber den Kontrollen dar, wo in 20 Fällen (**2,6%**) Plaques nachgewiesen werden, davon in 15 Fällen (1,9%) einseitig, in 5 Fällen (0,6%) beidseits.

Tabelle 18: Univariate Analyse qualitativer und quantitativer Variablen bezüglich erhöhter IMT (>0,8 mm) und Plaque-Nachweis

(p-Werte für signifikante Korrelationen, n.s. nicht signifikant)

	Plaque	IMT rechts >0,8 mm	IMT links >0,8 mm
qualitative Variablen			
AP anamnestisch	n.s.	n.s.	n.s.
MI anamnestisch	n.s.	n.s.	n.s.
Apoplex anamnestisch	n.s.	n.s.	n.s.
Arterieller Hypertonus	n.s.	n.s.	<0,01
Diabetes mellitus	<0,01	n.s.	n.s.
Rauchen aktuell	n.s.	n.s.	<0,05
Familienanamnese MI	n.s.	<0,05	n.s.
Familienanamnese Apoplex	n.s.	n.s.	n.s.
Nierenbeteiligung	n.s.	n.s.	n.s.
APS	n.s.	n.s.	n.s.
Steroide aktuell	n.s.	n.s.	n.s.
Cyclophosphamid aktuell	n.s.	n.s.	n.s.
Antimalariamittel aktuell	n.s.	n.s.	n.s.
quantitative Variablen			
Alter	<0,05	<0,01	<0,01
Krankheitsdauer	n.s.	n.s.	n.s.
Aktivität (SLAM)	n.s.	<0,05	<0,05
Damage (SLICC)	n.s.	n.s.	n.s.
BMI	n.s.	<0,05	<0,05
WHR	n.s.	n.s.	<0,05
Blutdruck systolisch	<0,05	n.s.	<0,01
Blutdruck diastolisch	n.s.	n.s.	<0,01
Cholesterin	n.s.	n.s.	n.s.
HDL-Cholesterin	n.s.	n.s.	n.s.
LDL-Cholesterin	n.s.	n.s.	n.s.
HbA1c	<0,05	n.s.	n.s.
Fibrinogen	n.s.	n.s.	n.s.
Kreatinin	n.s.	n.s.	n.s.
kumulatives Rauchen (py)	<0,05	n.s.	<0,05
C3c	n.s.	n.s.	n.s.
CRP	n.s.	n.s.	n.s.

In den nachfolgenden multivariaten Analysen ergaben sich bei den Lupuspatienten unabhängige Assoziationen für erhöhten BMI sowie eine positive Infarkt-Familiengeschichte mit einer erhöhten IMT rechts, sowie für einen höheren SLAM-Score mit einer erhöhten IMT links.

Plaques waren assoziiert mit erhöhtem HbA1c und kumulativem Rauchen.

Die univariate Analyse aller in Tabelle 18 aufgelisteten quantitativen und qualitativen Variablen zeigte, dass ein Myokardinfarkt bei Lupuspatienten mit einem höheren SLICC-Score und erhöhtem Serumkreatinin assoziiert war ($p < 0,01$ jeweils).

In der multivariaten Analyse stellte sich dann nur noch ein höherer SLICC Score als weiterhin signifikant dar ($p < 0,001$).

Eine entsprechende Berechnung mit einem „modifizierten“ SLICC-Score, bei dem der Myokardinfarkt herausgerechnet wurde, ergab dann jedoch keine signifikante Korrelation mehr.

5.11. Sekundäres Antiphospholidsyndrom (APS)

Bei 33 (16,6%) der Patienten war zum Zeitpunkt des Studieneintritts ein sekundäres Antiphospholipid-Syndrom (APS) gemäß den SAPPORO-Konsensus-Kriterien von 1998 bekannt.

Ohne klinischen Nachweis eines APS lagen bei 3 Patienten erhöhte Titer für Anticardiolipin-Antikörper, bei 4 Patienten erhöhte Titer für β 2-Glycoprotein-I-Antikörper und bei 8 Patienten erhöhte Titer für beide dieser Autoantikörper vor.

Unterscheidet man die 3 Gruppen (Patienten mit und ohne sekundäres APS bzw. Kontrollen) ergeben sich für die Prävalenz eines Apoplex signifikant unterschiedliche Ergebnisse.

Bezüglich der Myokardinfarkt-Rate unterscheiden sich die Patienten signifikant von den Kontrollen jedoch unabhängig eines vorhandenen sekundären APS (s. Tabelle 19).

Tabelle 19: Vaskuläre Ereignisse bei APS/non-APS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe

	Patienten mit APS (n=33)	Patienten ohne APS (n=167)	Kontrollen (n=780)
Myokardinfarkt	n=1 (3%)	n=5 (3%)	n=3 (0,4%)
Apoplex	n=7 (21,2%)	n=5 (3%)	n=3 (0,4%)

Die durchschnittliche IMT unterschied sich in den 3 Gruppen nicht signifikant ($p>0,05$). Für den Vergleich von Plaque-Raten erwiesen sich die Fall- bzw. Ereigniszahlen in den Untergruppen als zu gering.

Tabelle 20: IMT bei APS/non-APS-Patienten verglichen mit der Kontrollgruppe

	Pat. mit APS (n=33)	Pat. ohne APS (n=167)	Kontrollen (n=780)
mittlere IMT ACC rechts (mm)	0,62 (0,4-0,85; SD 0,12)	0,64 (0,3-1,6; SD 0,16)	0,65 (0,3-1,72; SD 0,11)
mittlere IMT ACC links (mm)	0,66 (0,4-1,35; SD 0,18)	0,66 (0,3-1,3; SD 0,16)	0,67 (0,35-1,37; SD 0,12)

Im Bezug auf cerebrovaskuläre Ischämien (CVI), wozu neben dem Apoplex auch transitorisch ischämische Attacken (TIA) unterschiedlicher Qualität gezählt werden, ergeben sich für Lupuspatienten mit und ohne sekundärem APS signifikante Unterschiede mit einer bis zu 7fach erhöhten Prävalenz in der APS-Untergruppe

Tabelle 21: Häufigkeiten cerebrovaskulärer Komplikationen bei Lupuspatienten mit und ohne sekundäres APS

	Patienten mit APS (n=33)	Patienten ohne APS (n=167)
Apoplex	n=7 (21,2%)	n=5 (3%)
Aphasische TIA	n=11 (33,3%)	n=16 (9,6%)
Sensomotorische TIA	n=10 (30,3%)	n=15 (9%)
Amaurosis fugax	n=4 (12,1%)	n=3 (1,8%)

5.12. Mikroembolien im TCD

Bei 19 (11,7%) unserer 162 Patienten, bei denen ein transkranieller Doppler (TCD) durchgeführt wurde, ließen sich in diesem cerebrale Mikroembolien (ME) nachweisen: 8 davon waren Patienten mit sekundärem Antiphospholipidsyndrom (entsprechend 24,2% dieser Subgruppe), die anderen 11 waren Patienten ohne ein solches (entsprechend 6,6% von diesen).

Die Prävalenz cerebrovaskulärer Ischämien (Apoplex und TIA) war in der Gruppe der ME-positiven Patienten signifikant höher.

Auch war die seit der letzten TIA vergangene Zeit (gemessen in Monaten) bei diesen Patienten deutlich kürzer und das Durchschnittsalter bei einem bereits stattgehabten Apoplex signifikant geringer, wie die nachfolgenden Tabellen darstellen.

Tabelle 22: Cerebrovaskuläre Ereignisse bei ME-positiven/- negativen Patienten

	ME-positive Patienten (n=19)	ME-negative Patienten (n=143)
Apoplex	n=2 (22,2%)	n=17 (11,1%)
aphasische TIA	n=4 (16,7%)	n=15 (10,9%)
sensomotorische TIA	n=8 (34,8%)	n=11 (7,9%)
Amaurosis fugax	n=2 (33,3%)	n=17 (10,9%)

<u>Zeit (Monate) seit letzter</u>	ME-positive Patienten (n=19)	ME-negative Patienten (n=143)
aphasischer TIA	12,8 (6-24; SD 7,9)	37,6 (0-160; SD 52,1)
sensomotorischer TIA	7,4 (1-36; 11,8)	13,0 (0-48; 14,7)
Amaurosis fugax	6,0 (3-9; 4,2)	54,0 (4-130; 58,6)
<u>Patientenalter bei Apoplex (Jahre)</u>	20 (18-22; SD 2,8)	34 (19-46; SD 9,7)

6. Diskussion

Mit unserer kontrollierten Studie sollten folgende Hauptfragestellungen untersucht und diskutiert werden:

Bestehen bei deutschen SLE-Patienten erhöhte kardio- und/oder cerebrovaskuläre Komplikationsraten gegenüber der Normalbevölkerung, spiegelt sich dies ggf. in einer erhöhten Intima-Media-Dicke (IMT) wider und was sind die wichtigsten Risikofaktoren für gehäuft auftretende vaskuläre Ereignisse bei diesen Patienten.

In unserem Patientengut liegen die Raten für einen Herzinfarkt (3%) und Schlaganfall (6%) deutlich über derjenigen der deutschen Normalbevölkerung (jeweils 0,4%).

Diese Lupus assoziierten Raten sind niedriger als in bisher beschriebenen Lupus-Kohorten aus den USA und Kanada, wo sie von 8,3% ⁽¹²⁰⁾ über 12,9% ⁽³⁹⁾ bis 15% ⁽¹⁰⁴⁾ reichen.

Untersuchungen an europäischen SLE-Kollektiven gibt es nur wenige. Eine annähernd gleich große (n=206) und ähnlich zusammengesetzte schwedische Kohorte zeigte eine Prävalenz von 12,6% für die vaskulären Ereignisse Myokardinfarkt, Angina pectoris, Apoplex und pAVK insgesamt. ⁽¹⁶¹⁾

In einer prospektiven Kohorte mit 78 italienischen Lupuspatienten ohne bisher bekannte klinische Manifestationen einer Arteriosklerose war während eines untersuchten Follow-up 5-Jahres-Zeitraums kein vaskuläres Ereignis zu verzeichnen.
(35)

Ursachen dieser „kontinentalen Differenz“ sind am ehesten Unterschiede in Geschlechts- und Rassenzusammensetzung der einzelnen Patientengruppen. So bestehen in US-amerikanischen Kollektiven, im Vergleich zu Europa, relevante Unterschiede bezüglich Rassenzugehörigkeit und Krankheitsexpression, z.B. ist die Prävalenz eines SLE deutlich höher unter der schwarzen Bevölkerung.

Zudem unterscheiden sich die Ernährungsgewohnheiten in diesen Ländern, was sich in bekannten traditionellen Risikofaktoren wie Übergewicht, Diabetes und Bluthochdruck widerspiegelt.

In unserem Kollektiv ließen sich für Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich der Risikofaktoren qualitative, aber nicht quantitative Unterschiede nachweisen. Diese waren signifikant in Hinblick auf Bluthochdruck, Body-Mass-Index, Waist-Hip-Ratio, Herzfrequenz, Serumlipide, Fibrinogen, HbA1c, Rauchgewohnheiten, Diabetes mellitus und Schulbildung.

Dass in unseren beiden Gruppen die Kontrollpersonen im Durchschnitt höhere Serumcholesterinwerte aufwiesen als die Patienten, ist am ehesten auf das ebenfalls vergleichsweise höhere relative Körpergewicht (BMI) und tendentiell ungünstige Körperfettverteilung (WHR) zurückzuführen. Ob es sich hier um ein Problem im Zusammenhang mit der, überwiegend sitzenden, Tätigkeit von Büroangestellten in der Kontrollgruppe handelt, lässt sich anhand unserer Untersuchungen nur mutmaßen.

Die dagegen in der Patientengruppe signifikant erhöhten Werte für einzelne Laborparameter sind zweifelsfrei Erkrankungs-assoziiert, im Sinne einer Beeinflussung des Glucosestoffwechsels durch eine Steroidtherapie (HbA1c), erhöhter serologischer Entzündungsaktivität (Fibrinogen) und Organmanifestationen bzw. Medikamentennebenwirkungen (Kreatinin).

Bei je 60% der Patienten bzw. Kontrollpersonen lagen 1 oder 2 der bekannten traditionellen Risikofaktoren, bei 15% jeder Gruppe immerhin 3 solche, vor. Im

Durchschnitt lag die Anzahl traditioneller Risikofaktoren in der Patientengruppe (1,51) jedoch nicht höher als in der Kontrollgruppe (1,54).

Im Vergleich zu bisher beschriebenen Kohorten liegt die durchschnittliche Anzahl traditioneller Risikofaktoren damit bei unserem Kollektiv etwas niedriger.

So fanden sich z.B. in der Johns-Hopkins-Lupuskohorte bei 53% der Patienten mindestens 3 klassische Risikofaktoren, wodurch die vergleichsweise höhere Rate vaskulärer Ereignisse (8,3%) in diesem Kollektiv ebenfalls erklärt sein könnte. ⁽¹²⁰⁾

Einige (Nordamerika-basierte) Lupus-Studien konnten allerdings nachweisen, dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko nicht allein durch eine „Vermehrung“ traditioneller Risikofaktoren zu erklären ist, denn selbst nach Herausrechnen derselben bzw. Adjustierung für diesen Effekt, war das vaskuläre Risiko bei Lupuspatienten weiterhin erhöht. ^(39; 40; 125)

Sowohl die Anzahl nachweisbarer Risikofaktoren, als auch bereits eingetretene vaskuläre Ereignisse, unterschätzen vermutlich bei weitem die Prävalenz subklinischer arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, sodass Surrogatmarker für diese identifiziert wurden. In zahlreichen Studien an der Normalbevölkerung und auch Diabetes- sowie Hypertoniepatienten, konnte die sonographische Untersuchung der Carotiden als einfach anzuwendende, non-invasive und gut reproduzierbare Methode evaluiert werden. Die Ergebnisse belegen, dass eine erhöhte Intima-Media-Dicke (IMT) und/oder der Nachweis carotidialer Plaques sowohl mit stattgehabten als auch zukünftigen vaskulären Komplikationen korreliert. ^(55; 63; 68; 71; 90)

Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei SLE-Patienten. In einer großen, gut untersuchten amerikanischen Lupus-Kohorte (n=175) korrelierten sowohl erhöhte IMT als auch Anzahl nachgewiesener Plaques mit einem vorangegangenen koronaren Ereignis. ⁽¹⁰³⁾

Auch eine retrospektive europäische Studie mit schwedischen SLE-Patienten zeigte, dass Patienten mit der Vorgeschichte eines Myokardinfarktes eine höhere IMT hatten als Patienten ohne bisheriges Ereignis. ⁽¹⁶¹⁾

Für unsere Patienten wurde, unter Berücksichtigung von Ergebnissen bisheriger deutscher Ultraschalluntersuchungen, an den Carotiden eine erhöhte IMT als solche

ab einer Dicke $>0,8$ mm charakterisiert. Plaques wurden entsprechend dem verwendeten CAPS-Protokoll als fokale Protrusion ins Lumen von $>1,7$ mm definiert. Bei unseren Lupuspatienten mit der Anamnese eines Myokardinfarktes (n=6) hatte die Hälfte eine, im Vergleich zu den ereignisfreien Patienten, signifikant höhere IMT. Eine fundierte statistische Berechnung in Hinblick auf nachgewiesene Plaques bzw. Risikoprofil und Besonderheiten dieser Patienten, war aufgrund der niedrigen Fallzahl leider nicht möglich.

Interessanterweise ergaben sich in einer kontrollierten (US) Studie, die unselektierte Patientinnen mit SLE (n=18) und primärem APS (n=4) mit Kontrollen aus der Normalbevölkerung verglich, diskrepante Ergebnisse zwischen Messungen von IMT und dem Nachweis von Plaques. So fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die IMT, jedoch war die Zahl nachgewiesener Plaques unter den Patienten signifikant erhöht. Es wurde postuliert, dass die Arteriosklerose bei SLE bevorzugt im Sinne lokaler Plaquebildung und nicht generalisierter Gefäßverdickung abläuft. Risikofaktor für Plaquebildung war nach multivariater Analyse ein arterieller Hypertonus bzw. der Status „SLE“ an sich. ⁽¹³³⁾

Auch in unseren Patienten- und Kontrollkollektiv unterschieden sich die durchschnittlichen Messergebnisse der IMT weder global, noch in einer Subanalyse nach Altersgruppen. Es ließ sich ein stetiger Zuwachs der IMT mit dem Alter nachweisen, der in seinem Verlauf für beide Gruppen gleich war.

Innerhalb der Patientenkohorte konnten signifikante Korrelationen für eine erhöhte IMT mit Alter, BMI, WHR, Blutdruck, Krankheitsaktivität und aktuellen Raucherstatus nachgewiesen werden, was sich teilweise mit den Ergebnissen bisheriger Veröffentlichungen deckt (Übersicht Tabelle 4: Risikofaktoren der Arteriosklerose bei SLE).

Im Gegensatz zu einigen dieser Studien konnten jedoch keine signifikanten Zusammenhänge mit der Krankheitsdauer, bestimmten Organmanifestationen, Diabetes mellitus, einer Steroidmedikation oder Entzündungsmediatoren, wie CRP und Fibrinogen aufgedeckt werden.

Einfachste Erklärung dafür sind vermutlich, die zum Teil doch recht großen, Unterschiede in der Zusammensetzung der einzelnen Kohorten (s.o.).

Bei 12 (6%) unserer Patienten ließen sich bei der Untersuchung der Carotiden Plaques nachweisen gegenüber 20 (2,6%) in der Kontrollgruppe.

Innerhalb der Patientenkohorte konnten signifikante Korrelationen zwischen dem Vorhandensein von Plaques mit Alter, systolischem Blutdruck, Diabetes mellitus, HbA1c und Rauchen belegt werden.

Im Gegensatz zu anderen Veröffentlichungen ^(103; 104) fanden wir jedoch keine Assoziation zu z.B. Krankheitsdauer bzw. –aktivität oder humoralen Entzündungsparametern.

Dies ist etwas unerwartet, da eine solche Assoziation in Anbetracht der Hypothese einer entscheidenden Rolle der entzündlichen Komponente in der Atherogenese wahrscheinlich war. Möglicherweise ist diese Assoziation jedoch nicht so stark, dass sie mit unserer Kohortengröße zu erkennen ist.

Innerhalb unserer Patientenkohorte blieb nach der multivariaten Analyse nur ein höherer Damage-Score (SLICC) als prädiktiver Faktor für das Auftreten von Plaques, und damit assoziiertem erhöhten vaskulären Risiko, bestehen.

Daraus ließe sich postulieren, dass der durch die Krankheit bzw. ihre Therapie entstandene „Schaden“ am System indirekt also auch Ausdruck der vaskulären Situation ist. Bisher wurde noch durch keine Untersuchung oder Studie geprüft, ob dies bereits (z.B. genetisch ?) „verankert“ ist oder potentiell abänderbar wäre durch z.B. eine frühere, aggressivere Therapie, die somit nicht nur zur Vermeidung relevanter Organmanifestationen, sondern auch einer Verhinderung von „Gefäßschaden“ diene.

Jedoch gilt es in diesem Zusammenhang auch zu bedenken, dass „damage“ durch zu aggressive Therapiestrategien wiederum erst entstehen bzw. aggraviert werden kann. Diese Gratwanderung ist vermutlich eine der größten Herausforderungen in der Betreuung von Lupuspatienten in der Zukunft.

Da die Rate vaskulärer Ereignisse bei SLE-Patienten erhöht ist, ohne dass sich dies gegenüber der untersuchten Kontrollpopulation in einer global erhöhten IMT, als Ausdruck protrahierter Arteriosklerose, darstellen lässt, gibt es bei Lupuspatienten womöglich andere Gründe für die gehäuften Gefäßkomplikationen.

So war z.B. in unserer Kohorte ein stattgehabter Schlaganfall überwiegend durch das Vorhandensein eines Antiphospholipid-Syndroms erklärbar.

In einer prospektiven Studie an gesunden Männern konnte gezeigt werden, dass ein hoher aCL-Titer) mit einer erhöhten Rate für Myokardinfarkte und plötzlichen Herztod assoziiert war. Als Ursache dafür wurde eine Kreuzreaktion der Antikörper mit oxLDL und eine, darüber vermehrte, Arteriosklerose angenommen. ⁽¹⁷³⁾

Interessanterweise war jedoch ein sekundäres APS in unserer Patientengruppe nicht mit einer erhöhten IMT als Ausdruck derselben assoziiert, sodass auch hier möglicherweise andere, bisher nicht bekannte Pathomechanismen eine Rolle spielen.

Aus ärztlicher Sicht ist es von besonderer Relevanz, Patienten mit einem hohen Risiko für klinische Komplikationen der Arteriosklerose, frühzeitig zu identifizieren.

Da die IMT bei Lupuspatienten offensichtlich nur bedingt zur Abschätzung der Gefäßsituation geeignet ist, müssen für diese Patienten andere Surrogatmarker der Arteriosklerose entwickelt werden.

Neuere Untersuchungsergebnisse zur Endothelfunktion der Brachialarterien mittels Bestimmung der Fluss-vermittelten Dilatation bzw. Messung der „vascular stiffness“ mittels „pulsewave velocity“ liegen bereits vor. ^(95; 147)

Daneben ist es wichtig, z.B. durch Untersuchungen wie unsere, weitere (z.B. bisher nicht erkannte, krankheitsassoziierte) Risikofaktoren, die zur Erhöhung des vaskulären Risikos bei Lupuspatienten beitragen, zu identifizieren.

Aus diesem Grund werden wir 2-jährliche Follow-up-Untersuchungen vornehmen und prospektiv IMT-Zuwachs und Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen analysieren um zu prüfen, welche Marker (z.B. spezielle Antikörper, Hormone, Entzündungsmediatoren, Lp(a) und Homocystein) sich in diesem Zusammenhang potentiell als Surrogatparameter eignen.

Bis zur genauen Klärung von Ursache und Verlauf vaskulärer Komplikationen, ist von den behandelnden Ärzten in erster Linie eine erhöhte Aufmerksamkeit mit konsequenter Aufklärung der Patienten gefordert, um die bis dato bekannten Risiken zu mindern.

Retrospektive Untersuchungen konnten belegen, dass viele der Lupuspatienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten, in den Jahren davor, z.B. hinsichtlich

einer Hypercholesterinämie und Hyperglykämie nicht ausreichend behandelt waren.
(20; 21)

Dem überwiegenden Anteil der SLE-Patienten mit mehreren Risikofaktoren ist ihr hohes Arteriosklerose-Risiko nicht einmal bewusst. ⁽¹²²⁾

Der erste Schritt zur Prävention ist daher das Erfassen des individuellen Risikoprofils eines jeden Patienten.

Ein Screening der bekannten Risikofaktoren sollte in regelmäßigen Abständen erfolgen, wie z. B. die Bestimmung der Serumlipide, Blutzucker- und HbA1c-Kontrollen. Neben der Überwachung durch den Arzt sollten die Patienten angehalten werden, ihren Blutdruck regelmäßig selbst zu kontrollieren.

In der Anamnese sollte nach Symptomen klinischer Manifestationen der Arteriosklerose gefragt werden, wie z.B. nach belastungsabhängiger Angina pectoris oder Dyspnoe, als Zeichen einer kardialen Beteiligung. Berichte von Gehstörungen dienen als Hinweise auf eine mögliche pAVK, Sprach-, Seh- oder Sensibilitätsstörungen als Zeichen möglicher transitorisch ischämischer Attacken. ⁽⁶⁰⁾

Die Hypercholesterinämie gilt heute als der am besten gesicherte und diätetisch bzw. medikamentös behandelbare Risikofaktor. Ernährungsumstellungen können vor allem Triglyceride senken und das HDL-Cholesterin erhöhen. Auch regelmäßige körperliche Aktivität hat einen nachweislich positiven Effekt auf den Fettstoffwechsel. In der Normalpopulation vermag die Senkung des Cholesterins um jeweils einen Prozentpunkt das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um etwa 2% zu mindern.

Eine weitere Studie belegt eine Reduktion gleich mehrerer klassischer Risikofaktoren durch eine spezielle cholesterinarme Diät und konnte beweisen, dass auf diese Art auch die Lebensqualität der Lupuspatienten verbessert werden konnte. ⁽¹⁴⁸⁾

Beim SLE ist die lipidsenkende Eigenschaft von Antimalariamitteln, die zur Therapie milderer Verlaufsformen eingesetzt werden, ein gern gesehener Begleiteffekt. ^(118; 126)

Diskutiert wird zudem, ob SLE-Patienten grundsätzlich eine Statin-Therapie empfohlen werden sollte. Zusätzlich zu ihrer Hauptwirkung, der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase (dem Schlüsselenzym in der Cholesterinbildung) wurde den Statinen andere positive Eigenschaften wie die Plaquestabilisation zugeschrieben

Klinische Interventionsstudien in der Normalbevölkerung haben gezeigt, dass die medikamentöse Cholesterinsenkung durch Statine nicht nur die Rate der kardiovaskulären Komplikationen, sondern auch die Gesamtsterblichkeit signifikant senken kann. ⁽¹⁸⁰⁾

Bei den Empfehlungen zur Reduktion der Risikofaktoren sollte besonderer Wert auf eine Gewichtsnormalisierung und einen Rauchverzicht gelegt werden, da dies nicht mit einer zusätzlichen Einnahme von Medikamenten verbunden ist.

Von allen Lebensstiländerungen ist dabei bei Patienten mit manifesten KHK die Nikotinabstinenz die wirksamste Therapie. In einer Metaanalyse wurde in den Studien eine Risikoreduktion von durchschnittlich 46% dokumentiert. Nach 3 Jahren Rauchstopp sinkt das Herzinfarktrisiko bei Frauen auf das von Nichtrauchern. ⁽¹⁸⁰⁾

Daneben gehören der Diabetes mellitus und die arterielle Hypertonie zu den therapeutisch gut beeinflussbaren Risikofaktoren.

7. Zusammenfassung

Lebenserwartung und Lebensqualität von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) haben sich in den letzten Jahren, aufgrund verbesserter Diagnostik und effektiverer Therapiemöglichkeiten, verbessert. Mit diesem Erfolg rücken jedoch chronische Langzeitfolgen dieser Erkrankung in den Vordergrund, an denen beschleunigte arteriosklerotische Gefäßveränderungen einen bedeutenden Anteil haben.

Die Tatsache, dass der SLE mit einem signifikant erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ^(8; 35; 39; 104; 116; 125; 161; 176) assoziiert ist, welche zudem bereits in jüngerem Lebensalter auftreten, ist insbesondere im Hinblick auf die komplexen Pathogenese der Arteriosklerose, in welcher zunehmend die Rolle entzündlicher und immunologischer Komponenten ^(13; 130; 138) diskutiert wird, von Bedeutung.

Zum unkomplizierten, non-invasiven Nachweis (subklinischer) Arteriosklerose eignet sich, insbesondere im klinischen Alltag, die Messung der carotidialen Intima-Media-

Dicke , welche mit vaskulären Ereignissen korreliert, was in zahlreichen Studien an SLE- und nicht SLE-Patienten validiert wurde. ^(17; 33; 71; 113)

In unserer großen, prospektiven deutschen Lupuskohorte liegt die Rate kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse (3 bzw. 6%) deutlich über derjenigen eines alters- und geschlechtsgematchten Kontrollkollektivs (0,4%).

Auch wenn sich die IMT von einigen Patienten mit vorangegangenen vaskulären Ereignissen, signifikant von der anderer Personen abhebt, ergibt sich global betrachtet, kein signifikanter Unterschied zwischen der IMT gesunder Kontrollen und der unserer Patienten.

In Zusammenschau mit Resultaten anderer Studien scheinen die Arteriosklerose bzw. die, zu vaskulären Komplikationen führenden, Gefäßveränderungen beim SLE andersgearteter Qualität zu sein und lassen sich nur bedingt durch Ultraschallmessungen der Carotiden abbilden. Als Fazit aus unseren Untersuchungsergebnissen kann zumindest die IMT allein nicht als verlässlicher bzw. sensitiver Marker zur Abschätzung des vaskulären Risikos von Lupuspatienten gelten.

Ob hingegen der Nachweis carotidialer Plaques, wie in anderen Studien ^(90; 103) mit z.T. ebenfalls diskrepanten Ergebnisse hinsichtlich IMT-Messung und Plaque-Nachweis postuliert, dazu besser geeignet ist, werden erst die Ergebnisse unserer prospektiven Beobachtungen zeigen.

Auch wenn die Zahl der Ereignisse bisher noch zu gering ist, um statistisch verlässliche Aussagen treffen zu können, ist jedoch zumindest tendenziell die Anzahl der, in den Carotiden detektierten Plaques bei unseren Lupuspatienten (6%) im Vergleich zu Kontrollpersonen (2,6%) erhöht.

Während auch bei Lupuspatienten und ihren Gefäßkomplikationen die bekannten (traditionellen) kardiovaskulären Risikofaktoren eine wichtige Rolle spielen, kommen bei diesem Krankheitsbild außerdem krankheitsassoziierte Faktoren, wie die Einnahme bestimmter Medikamente (wie z.B. Steroide) hinzu. Kontrolliert man jedoch für diese Faktoren, stellt man fest, dass die Erkrankung selbst das Risiko darstellt. ^(39; 40)

Auch aus unseren Daten lässt sich aus der Anzahl der Risikofaktoren selbst keine hinreichende Erklärung für die erhöhten Ereignisraten ableiten, da in den Risikoprofilen beider Gruppen zwar qualitative, aber nicht quantitative Unterschiede nachweisbar waren.

Jedoch bekräftigen diese Ergebnisse, dass bei SLE-Patienten die Identifikation und Reduktion traditioneller Risikofaktoren weiterhin essentiell ist, da diese im Gegensatz zu den (noch) nicht bekannten oder schwieriger zu beeinflussenden (krankheitsassoziierten) konkreter zugänglich sind .

Weitere Untersuchungen zur Aufklärung der Besonderheiten in der Atherogenese bei SLE müssen folgen, um zu identifizieren, welche pathophysiologischen Prozesse für das gehäufte Auftreten von Myokardinfarkten und Schlaganfällen bei dieser Erkrankung verantwortlich sind.

So war z.B. in unserer Kohorte ein stattgehabter Schlaganfall überwiegend durch das Vorhandensein eines Antiphospholipid-Syndroms erklärt, was sich mit Studienergebnissen deckt, die aufzeigten, dass ein hoher aCL-Titer mit einer erhöhten Herzinfarktrate assoziiert ist. ^(172; 173)

Da der systemische Lupus erythematodes per se einen unabhängigen Risikofaktor für eine prämatüre und akzelerierte Arteriosklerose darstellt, hat dies zudem weitreichende Konsequenzen für Management und Therapie dieser Erkrankung.

Hierbei ist in erster Linie eine erhöhte Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte gefordert, mit adäquaten Screening und Präventionsmaßnahmen.

Therapeutische Strategien mit früher Risikofaktor-Intervention und effektiver Kontrolle von Krankheitsaktivität sind für die Reduktion von Morbidität und Mortalität entscheidend.

8. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACC	Arteria carotis communis
aCL	anti-Cardiolipin-Antikörper
ACI	Arteria carotis interna
ACR	American College of Rheumatology
AHA	American Heart Association
Aix	Augmentations-Index
AMM	Antimalariamittel
ANA	antinukleäre Antikörper
AP	Angina pectoris
APL	Antiphospholipid-Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
AS	Arteriosklerose
β 2-GP-I-Ak	β -2-Glycoprotein-I-Antikörper
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAPS	Carotid Atherosclerosis Progression Study
CVI	cerebrovaskuläre Ischämie
CVRF	cardiovaskuläre Risikofaktoren
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
DIMPI	duale Isotopen-Perfusionsszintigraphie
ds-DNS	double-stranded DNS
EBCT	Elektronenstrahltomographie
ECD	extrakranielle Doppleruntersuchung
EDRF	endothelium derived relaxing factor
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
HDL-	High Density Lipoprotein
IGT	Impaired Glucose Tolerance
Ig	Immunglobulin
IL-	Interleukin
IMT	Intima-Media-Dicke
INR	International Normalized Ratio
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LDL-	Low Density Lipoprotein
HMG-CoA	Hydroxamethylglutaryl-CoenzymA
KHK	koronare Herzkrankheit
LAK	Lupus-Antikoagulanz
ME	Mikroembolie
MI	Myokardinfarkt
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika

oxLDL	oxidiertes Low Density Lipoprotein
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet-derived growth factor
PWV	pulse wave velocity
py	packyears
QoL	Quality of life
RES	retikuloendotheliales Systems
RIA	Radio-Immuno-Assay
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SF36	(Medical Outcome Surveys) Short Form 36
SSW	Schwangerschaftswoche
TCD	transkranielle Doppleruntersuchung
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
VLDL-	Very Low Density Lipoprotein
WHR	waist-hip-ratio
ZNS	Zentralnervensystem

9. Literaturverzeichnis

1

Abdelmouttaleb I; Danchin N; Ilardo C e.a.:

C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes.

Am Heart J 1999 Feb;137(2):246-51

2

Abu-Shakra M; Urowitz MB; Gladman DD; Gough J:

Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. I. Causes of death.

J Rheumatol 1995 Jul; 22(7):1259-64

3

Abu-Shakra M; Urowitz MB; Gladman DD; Gough J:

Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality.

J Rheumatol 1995 Jul;22(7):1265-70

4

Adelman MK; Marchalonis JJ:

Endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus: candidate lupus viruses.

Clin Immunol 2002; 102(2):107-16

5

Agewall S; Fagerberg B; Berglund G e.a.:

Multiple risk intervention in high risk hypertensive men: comparison of ultrasound intima-media thickness and clinical outcome during 6 years of follow-up.

J Intern Med 2001;249(4):305-14

6

Alarcon-Segovia D; Tumlin JA; Furie RA e.a.:

LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 2003;48 (2): 442-454

7

Aminbakhsh A; Mancini GB:

Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review.

Clin Invest Med 1999 Aug;22(4):149-57

8

Aranow C; Ginzler EM:

Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus.

Lupus 2000;9:166-169

9

Assmann G; Schulte H:

Procam-Studie. Hedingen-Zürich: Panscientia Verlag 1986

10

Badui E; Garcia-Rubi D; Robles E; Jimenez J; Juan L; Deleze M; Diaz A; Mintz G:

Cardiovascular manifestations in systemic lupus erythematosus; prospective study of 100 patients.

Angiology 1985;36:431-441

11

Barker DJ; Forsen T; Uutela A e.a. :

Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study.

BMJ 2001 Dec 1;323(7324):1273-6

12

Beisiegel U; St Clair RW:

An emerging understanding of the interactions of plasma lipoproteins with the arterial wall that lead to the development of atherosclerosis.

Curr Opin Lipidol 1996; 7:265-268

13

Berliner JA; Navab M; Fogelman AM Frank JS; Demer LL; Edwards PA; Watson AD; Lusis AJ:
Atherosclerosis. Basic mechanisms. Oxidation, inflammation and genetics.
Circulation 1995;91:2488-2496

14

Bidani AK; Roberts JL; Schwartz M; Lewis EJ:
Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus.
Am J Med 1980;69:849-858.

15

Bokemark L; Wikstrand J; Attval S e.a.:
Insulin resistance and intima-media thickness in the carotid and femoral arteries of clinically healthy 58-year-old men. The Atherosclerosis and Insulin Resistance Study (AIR).
J Intern Med 2001 Jan;249(1):59-67

16

Borba EF; Bonfa E:
Dyslipoproteinemia in systemic lupus erythematosus: influence of disease, activity and anticardiolipin antibodies.
Lupus 1997;6:533-539

17

Bots ML; Hofman A; de Jong PT; Grobbee DE :
Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam Study.
Ann Epidemiol 1996;6:147-153

18

Bots ML; Hoes AW; Koudstaal PJ Hofmann A; Grobbee DE:
Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction:
The Rotterdam Study.
Circulation 1997;96(5):1432-7

19

Brey RL; Carolin MK:
Detection of cerebral microembolic signals by transcranial Doppler may be a useful part of the equation in determining stroke risk in patients with antiphospholipid antibody syndrome.
Lupus (England), 1997, 6(8) p621-4

20

Bruce IN; Urowitz MB, Gladman DD ; Ibanez D; Steiner G:
Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus. The Toronto Risk Factor Study.
Arthritis Rheum 2003;48 (11):3159-67

21

Bruce IN; Gladman DD; Urowitz MB:
Detection and modification of risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus: a quality improvement study.
Clin Exp Rheumatol 1998;16(4):435-40

22

Bruce IN; Burns RJ; Gladman DD; Urowitz MB:
Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities.
J Rheumatol 2000;27(10):2372-7

23

Bruce IN; Gladman DD; Ibanez D; Urowitz MB:
Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. II. Predictive factors for perfusion abnormalities,
J Rheumatol 2003; 30(2):288-91

24

Bulkley BH; Roberts WC:
The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy.
A study of 36 necropsy patients.
Am J Med 1975;58(2):243-64

25

Bullinger M; Kirschberger I:
SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand.
Hogrefe. Verlag für Psychologie. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle 1998.

26

Cervera R; Khamashta MA; Font J e.a.:
Antiendothelial cell antibodies in patients with the antiphospholipid syndrome.
Autoimmunity 1991;11(1):1-6

27

Cervera R; Khamashta MA; Font J e.a.:
Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period.
Medicine 1999;78:167-175

28

Cleland SJ; Sattar N; Petrie JR e.a.:
Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease.
Clin Sci (Colch) 2000 May;98(5):531-5

29

Collins R; Peto R; MacMahon S e.a.:
Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context.
Lancet 1990;335(8693):827-38

30

Crisswell LA; Amos CI:
Update on genetic risk factors for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.
Curr Opin Rheumatol 2000;12(2):85-90

31

Cullen P:
Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor.
Am J Cardiol 2000 Nov 1;86(9):943-9

32

Danesh J; Collins R; Peto R:
Chronic infections and coronary heart disease: is there a link ?
Lancet 1997;350(9075):430-6

33

Davis PH; Dawson JD; Mahoney LT; Lauer RM:
Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults.
Circulation 1999;100:838-842

34

Davis PH; Dawson JD; Riley WA; Lauer RM:
Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study.
Circulation 2001 Dec 4;104(23):2815-9

35

Doria A; Shoenfeld Y; Wu R e.a.:
Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus
Ann Rheum Dis 2003 Nov;62(11):1071-7 (ISSN: 0003-4967)

36

Droste DW; Ringelstein EB:
Evaluation of progression and spread of atherothrombosis
Cerebrovasc Dis 2002;13 Suppl 1:7-11

37

Dubois EL; Wierchowicki M; Cox MB; Weiner JM:
Duration and death in systemic lupus erythematosus. An analysis of 249 cases.
JAMA 1974;227:1399-1402

38

Ernst E; Resch KL:
Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature.
Ann Intern Med 1993;118(12):956-63

39

Esdaile JM; Abrahamowicz M; Grodzicky T e.a.:
Myocardial infarction (MI) and stroke in SLE: Markedly increased incidence after controlling for risk factors.
Arthritis Rheum 1998;41(9):139.

40

Esdaile JM; Abrahamowicz M; Grodzicky T e.a.:
Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 2001 Oct;44(10):2331-7

41

Espeland MA; Craven TE; Riley WA e.a.:
Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses.
Stroke 1996; 27(3):480-485

42

Fearon WF; Cooke JP:
Acute myocardial infarction in a young woman with systemic lupus erythematosus.
Vasc Med 1996;1(1):19-23

43

Fleming RM:
The effect of high-, moderate- and low-fat diets on weight loss and cardiovascular disease risk factors.
Prev Cardiol 2002; 5(3):110-8

44

Folsom AR; Pankow JS; Tracy RP e.a.:
Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease
Am J Cardiol 2001 Jul 15;88(2):112-7

45

Frost D; Friedl A; Beischer W:
Determination of intima-media thickness of the carotid artery: influences of methods, proband and examination variables.
Ultraschall Med 1998 Aug;19(4):168-73

46

George J; Afek A; Gilburd B; Harats D; Shoenfeld Y:
Autoimmunity in atherosclerosis: lessons from experimental models.
Lupus 2000;9:223-227

47

George J; Harats D, Gilburd B Levy Y; Langevitz P; Shoenfeld Y:
Atherosclerosis-related markers in systemic lupus erythematosus patients: the role of humoral immunity in enhanced atherogenesis.
Lupus 1999;8(3):220-6

48

George J; Shoenfeld Y:
The antiphospholipid (Hughes) syndrome: a crossroad of autoimmunity and atherosclerosis.
Lupus 1997;6:559-560

49

Gescuk BD; Davis JC:
Novel therapeutic agents for systemic Lupus erythematosus.
Curr Opin Rheumatol 2002;14(5):515-521

50

Ginzler E; Berg A.:
Mortality in systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 1987;14:S13:218-22

51

Giovannucci E; Colditz G; Stampfer MJ; Rimm EB; Litin L; Sampson L; Willett WC:
The assessment of alcohol consumption by a simple self-administered questionnaire.
Am J Epidemiol 1991 Apr 15;133(8):810-7 (ISSN: 0002-9262)

52

Gladman D; Ginzler E; Goldsmith C Fortin P; Liang M; Urowitz M; Bacon P; Bombardieri S; Hanly J; Hay E;
Isenberg D; Jones J; Kalunian K; Maddison P; Nived O; Petri M e.a.:
The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College
of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1996; 39(3):363-9

53

Gladman DD; Urowitz MB:
The SLICC/ACR damage index: progress report and experience in the field.
Lupus 1999;8:632-637

54

Gladman DD; Urowitz MB:
Morbidity in systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 1987;14(S13):223-226

55

Gnasso A; Irace C; Mattioli PL; Pujia A:
Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors.
Atherosclerosis (Ireland) 1995;119(1):7-15

56

Goerg S:
The association between systemic lupus erythematosus and deficiencies of the complement system.
Cell Mol Biol 2002; 48(3):237-45

57

Greenstein BD:
Lupus: why women ?
J Womens Health Gend Based Med 2001;10(3):223-9

58

Haider YS; Roberts WC:
Coronary arterial disease in systemic lupus erythematosus; quantification of degrees of narrowing in 22 necropsy
patients (21 women) aged 16 to 37 years.
Am J Med 1981;70(4): 775-81

59

Hak AE; Stehouwer CD; Bots ML; Polderman KH; Schalkwijk CG e.a.:
Association of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in
healthy, middle-aged women.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999 Aug;19(8):1986-91

60

Hallegua DS; Wallace DJ:
How accelerated atherosclerosis in SLE has changed our management of the disorder.
Lupus 2000;9:228-231

61

Hebert PR; Gaziano M; Chan KS; Hennekens CH:
Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality. An overview of randomized trials.
JAMA 1997;278(4):313-21

62

Heinrich J; Schulte H; Schonfeld R; Kohler E; Assmann G:
Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and
peripheral arteries and those arteries supplying the brain.
Thromb Haemost 1995 Mar;73(3):374-9

63

Heiss G; Sharrett AR; Barnes R Chambless LE; Szklo M; Alzola C:
Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk
factors in the ARIC study.

Am J Epidemiol 1991 Aug1;134(3):250-6

64

Helmert U; Shea S; Herman B; Greiser E:
Relationship of social class characteristics and risk factors for coronary heart disease in West Germany.
Public Health 1990 Nov;104(6):399-416

65

Herrmann M; Hagenhofer M; Kalden JR:
Retroviruses and systemic lupus erythematosus.
Immunol Rev 1996; 152:145-56

66

Hess EV; Farhey Y:
Etiology, environmental relationships, and genetics of systemic lupus erythematosus.
Curr Opin Rheumatol 1995;7(5):371-5

67

Hochberg MC:
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1997;40:1725

68

Hodis HN; Mack WJ; La Bree L Selzer RH; Liu CR; Liu CH; Azen SP:
The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events.
Ann Intern Med 1998 Feb 15;128(4):262-9

69

Hollingshead, A.B., 1975.
Four Factor Index of Social Status. Yale Press, New Haven, CT

70

Hughes GRV; Harris EN; Gharavi AE:
The anticardiolipin syndrome.
J Rheumatol 1986;13:486-489

71

Hulthe J; Wikstrand J; Emanuelsson H; Wiklund O; deFeyer PJ; Wendelhag I :
Atherosclerotic changes in the artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis.
Stroke 1997;28(6)1189-94

72

Ilowite NT:
Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 2000;27:15-9

73

Isenberg DA:
Systemic lupus erythematosus: immunopathogenesis and the card game analogy.
J Rheumatol Suppl 1997;48:62-6

74

Jacobsen S; Petersen J; Ullman S e.a.:
A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. II. Disease mortality and clinical factors of prognostic value.
Clin Rheumatol 1998;17(6):478-84

75

James JA; Neas BR; Moser KL e a.:
Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure.
Arthritis Rheum 2001;44(5):1122-6

76

Janssen I; Katzmarzyk PT; Ross R:
Body mass index, waist circumference and health risk: evidence in Support of current National Institutes of Health guidelines.
Arch Intern Med 2002 Oct 14;162(18):2074-9

77

Jerrard-Dunne P; Markus HS; Steckel DA; Buehler A; von Kegler S; Risley P; Sitzer M :
Early carotid atherosclerosis and family history of vascular disease; specific effects on arterial sites have implications for genetic studies.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003 Feb 1;23(2):302-6

78

Jonsson H; Nived O; Sturfelt G:
Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population.
Medicine 1989 May;68(3):141-50

79

Kannel WB; D`Agostino RB; Belanger AJ:
Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor.
Ann Epidemiol 1992;2(4):457-66

80

Kannel WB:
Hypertension, blood lipids, and cigarette smoking as co-risk factors for coronary heart disease.
Ann N Y Acad Sci 1978 Mar 30;304:128-39

81

Kannel WB; Gordon T; Castelli WP:
Obesity, lipids, and glucose intolerance. The Framingham Study.
Am J Clin Nutr 1979 Jun;32(6):1238-45

82

Kawai S; Fukuda Y; Okada R:
Atherosclerosis of the coronary arteries in collagen disease and allied disorders, with special reference to vasculitis as a preceding lesion of coronary atherosclerosis.
Jpn Circ J 1982;46(11):1208-21

83

Keaney JF:
Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction.
Mol Aspects Med 2000;21(4-5):99-166

84

Koenig W; Sund M; Froehlich M e.a.:
C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (monitoring trends and Determinants in Cardiovascular Disease), Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992.
Circulation 1999 Jan 19;99(2):237-42

85

Kovacs P:
The risk of cardiovascular disease with second- and third-generation oral contraceptives.
Medscape Women's Health eJournal 7(4),2002

86

Kullo IJ; Gau GT; Tajik AJ:
Novel risk factors for atherosclerosis.
Mayo Clin Proc 2000 Apr;75(4):369-80

87

LaRosa JC; He J; Vupputuri S:
Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials.
JAMA 1999;282(24):2340-6

88

Lee WL; Cheung AM; Cape D; Zinman B:
Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men.
Diabetes Care 2000;23:962-968

89

Leong KH; Koh ET; Feng PH; Boey ML:
Lipid profiles in patients with systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 1994;21(7):1264-7

90

Li R; Cai J; Tegeler C e.a.:
B-mode-detected carotid artery plaque in a general population. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators.
Stroke 1994;25(12):2377-83

91

Li R; Cai J; Tegeler C e.a.:
Reproducibility of extracranial carotid atherosclerotic lesions assessed by B-mode ultrasound: the Atherosclerosis Risk in Communities Study.
Ultrasound Med Biol 1996;22(7):791-9

92

Liang MH; Socher SA; Larsen MG; Schur PH:
Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1989;32(9):1107-18

93

Liang MH; Socher SA; Roberts WN; Esdaile J:
Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research.
Arthritis Rheum 1988;31:817-825

94

Libby P; Ridker PM:
Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice.
Circulation 1999;100:1148-50

95

Lima DS; Sato EI; Lima VC, Miranda F; Hatta FH:
Brachial endothelial function is impaired in patients with systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol 2002 Feb;29(2):292-7

96

de Lorgeril M; Salen P; Monjaud I; Delaye J:
The 'diet heart' hypothesis in secondary prevention of coronary heart disease.
Eur Heart J 1997;18(1):13-8

97

Lotstein DS; Ward MM; Bush TM e.a.:
Socioeconomic status and health in women with systemic lupus erythematosus.
J Rheumatol, Sep 1998;25(9):1720-9

98

Lynch J; Kaplan GA; Salonen R e.a.:
Socioeconomic status and carotid atherosclerosis.
Circulation 1995;92:1786-1792

99

de Maat MP; Pietersma A; Kofflard M; Sluiter W; Kluft C:
Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers.
Atherosclerosis 1996 Apr;121(2):185-91

100

MacMahon S; Peto R; Cutler J e.a.:
Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias.
Lancet 1990 Mar31;335(8692):765-74

101

Manger K; Manger B; Repp R; Geisselbrecht M; Geiger A; Pfahlberg A; Harrer T; Kalden JR :
Definition of risk factors for death, end stage renal disease, and thromboembolic events in a monocentric cohort of 338 patients with systemic lupus erythematosus.
Ann Rheum Dis 2002 Dec;61(12):1065-70

102

Manger K; Kusus M; Forster C; Ropers D; Daniel WG; Kalden JR; Achenbach S; Manger B:
Factors associated with coronary artery calcification in young female patients with SLE.
Ann Rheum Dis 2003 Sep;62(9):846-50

103

Manzi S; Selzer F; Sutton-Tyrrell K; Fitzgerald SG; Rairie JE; Tracy RP; Kuller LH:
Prevalence and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1999;42(1):51-60

104

Manzi S; Meilahn EN; Rairie JE; Conte CG; Medsger TA; Jansen-McWilliams L; D'Agostino RB; Kuller LH:
Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus:
comparison with the Framingham study.
Am J Epidemiol 1997;145(5):408-15

105

Manzi S; Kuller LH; Edmundowicz D; Sutton-Tyrrell K:
Vascular imaging: changing the face of cardiovascular research.
Lupus (2000)9:176-182

106

Mawhorter SD; Lauer MA:
Is atherosclerosis an infectious disease?
Cleve Clin J Med. 2001;32:855-860

107

McDonald J; Stewart J; Urowitz MB; Gladman DD:
Peripheral vascular disease in patients with systemic lupus erythematosus.
Ann Rheum Dis 1992;51(1):56-60

108

Medina G; Casaos D; Jara LJ e.a.:
Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid
syndrome.
Ann Rheum Dis 2003; 62:607-10

109

Meller J; Conde CA; Deppisch LM; Donoso E; Dack S:
Myocardial infarction due to coronary atherosclerosis in three young adults with systemic lupus erythematosus.
Am J Cardiol 1975;35:309-314

110

Napoli C; D'Armiento FP; Mancini FP e.a.:
Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia.
Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early
atherosclerotic lesions.
J Clin Invest 1997;100(11):2680-2690

111

O'Brien KD; Chait A:
The biology of the artery wall in atherogenesis.
Med Clin North Am 1994;78(1):41-67

112

O'Leary DH; Polak JF; Kronmal RA Manolio TA; Burke GL; Wolfson SK:
Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults.
Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.
N Engl J Med 1999;340(1):14-22

113

O'Leary DH; Polak JF:
Intima-media thickness. A tool for atherosclerosis imaging and event prediction.
Am J Cardiol 2002 Nov 21;90(10C):18L-21L

114

Pearson JD:
Normal endothelial cell function.
Lupus (2000)9,183-188

115

Pearson TA; Blair SN; Daniels SR e.a.:
AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel
guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular
diseases. American Heart Association Science and Coordinating Committee.
Circulation 2002;106(3):388-91

116

Petri M:
Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort.
Lupus 2000;9(3):170-5

117

Petri M; Perez-Gutthann S; Longenecker JC; Hochberg M:
Morbidity of systemic lupus erythematosus : role of race and socioeconomic status.
Am J Med 1991 Oct;91(4):345-53

118

Petri M; Lakatta C; Magder L; Goldman D:
Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus
erythematosus: a longitudinal data analysis.
Am J Med 1994;96(3):254-9

119

Petri M:
Epidemiology of systemic lupus erythematosus.
Best Pract Res Clin Rheumatol 2002 Dec;16(5):847-58

120

Petri M; Perez-Gutthann S; Spence D; Hochberg MC:
Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus.
Am J Med 1992;93(5):513-9

121

Petri M; Roubenoff R; Dallal GE e.a.:
Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus.
Lancet 1996;348(9035):1120-4

122

Petri M; Spence D; Bone LR; Hochberg MC :
Coronary artery disease risk factors in the Johns Hopkins Lupus Cohort: prevalence, recognition by patients, and
preventive practices.
Medicine (Baltimore) 1992 Sep;71(5):291-302

123

Pierangeli SS; Colden-Stanfield M; Liu X e.a.:
Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and in vivo.
Circulation 1999;99(15):1997-2002

124

Prevention of Coronary Heart Disease: Scientific Background and New Clinical Guidelines. Recommendations of
the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart
Disease.
Nutr Metab Cardiovasc Dis 1992;2:113-156

125

Rahman P; Urowitz MB; Gladman DD; Bruce IN; Genest J:
Contribution of traditional risk factors to coronary artery disease in patients with SLE:
J Rheumatol 1999;26:2363-68

126

Rahman P; Gladman DD; Urowitz MB e.a.:
The cholesterol lowering effect of antimalarial drugs is enhanced in patients with lupus taking corticosteroid drugs.
J Rheumatol 1999;26(2):325-330

127

Riboldi P; Gerosa M; Luzzana C; Catelli L:
Cardiac involvement in systemic autoimmune diseases

Clin Rev Allergy Immunol 2002 Dec;23(3):247-61

128

Rider JR; Ollier WE; Lock RJ e.a.:
Human cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus.
Clin Exp. Rheumatol 1997 ;15(4):405-9

129

Ridker PM; Hennekens CH; Buring JE e.a.:
C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women.
N Engl J Med 2000;342:836-843

130

Ridker PM; Cushman M; Stampfer MJ e.a.:
Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men.
New Engl J Med 1997;336(14):973-9

131

Rifai N; Ridker PM:
High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease.
Clin Chem 2001 Mar 47(3):403-11

132

Roberton CA; Vyse TJ:
The genetics of systemic lupus erythematosus.
Exp Nephrol 2000;8(4-5):194-202

133

Roman MJ; Salmon JE; Sobel R; Lockshin MD e.a. :
Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome.
Am J Cardiol 2001 Mar 1;87(5):663-6,A11

134

Roman MJ; Shanker BA; Davis A; Lockshin MD; Sammatritano L; Simantov R; Crow MK; Schwartz JE; Paget SA; Devereux RB; Salmon JE:
Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus
N Engl J Med 2003;349 (25):2399-406

135

Rose G; McCartney P; Reid DD
Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication.
Br J Prev Soc Med 1977 Mar;31(1):42-8

136

Rosner S; Ginzler EM; Diamond HS e.a.:
A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. II. Causes of death.
Arthritis Rheum 1982;25:612-17

137

Ross R:
The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.
Nature 1993;362:810-816 oder 801-9

138

Ross R:
Atherosclerosis – an inflammatory disease.
N Engl J Med 1999;340:115-126

139

Rubin LA; Urowitz MB; Gladman DD:
Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited.
QJ Med 1985;55(216):87-98

140

Salmon JE; Roman MJ :
Accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: implications for patient management.
Curr Opin Rheumatol 2001 Sep(5):341-4

141

Salonen JT; Salonen R:
Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression.
Circulation 1993;87(S3):II56-65

142

Salonen JT; Nyyssonen K; Salonen R e.a.:
Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis.
Circulation 1997;95(4):840-5

143

Sander D; Winbeck K; Klingelhofer J e.a.:
Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and chlamydia pneumoniae seropositivity.
Circulation 2002 Nov 5;106(19):2428-33

144

Schneider M:
Pathophysiology and pharmacology of systemic lupus erythematoses.
J Physiol Pharmacol 1993;44(3):187-97

145

Schneider M:
Treatment and prevention of SLE – an update.
Akt. Rheum (1992), 17: M3-M5

146

Schreiner PJ; Heiss G; Tyroler HA e.a.:
Race and gender differences in association with Lp(a) with carotid artery wall thickness; The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16(3):471-8

147

Selzer F; Sutton-Tyrrell K; Fitzgerald S; Tracy R; Kuller L; Manzi S:
Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus.
Hypertension 2001 Apr;37(4):1075-82

148

Shah M; Kavanaugh A; Coyle Y e.a.:
Effect of a Culturally Sensitive Cholesterol Lowering Diet Program on Lipid and Lipoproteins, Body Weight, Nutrient Intakes and Quality of Life in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.
J Rheumatol 2002;29:2122-8

149

Shoenfeld Y; Harats D; George J:
Atherosclerosis and the antiphospholipid syndrome: a link unravelled?
Lupus 1998;7(2):140-3

150

Shoenfeld Y; Harats D; Wick G (Ed.):
Atherosclerosis and Autoimmunity
2001 Elsevier Science B.V.

151

Siebler M; Sitzer M; Rose G; Steinmetz H:
Microembolism in Carotid Artery Disease.
Echokardiography 1996 Sep;13(5):529-536

152

Sitzer M; Markus HS; Mendall MA e.a.:
C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population.
J Cardiovasc Risk 2002 Apr;9(2):97-103

153

Sitzer M; Skutta M; Siebler M; Sitzer G; Siegrist J; Steinmetz H:
Modifiable stroke risk factors in volunteers willing to participate in a prevention program.
Neuroepidemiology 1998;17(4):179-87

154

Specker C; Rademacher J; Sohngen D; Sitzer M e.a.:
Cerebral microemboli in patients with antiphospholipid syndrome.
Lupus 1997;6(8):638-44

155

Specker C; Perniok A; Brauckmann U; Siebler M; Schneider M:
Detection of cerebral microemboli in APS – introducing a novel investigation method and implications of analogies with carotid artery disease.
Lupus 1998;7 Suppl 2:75-80

156

Stahl-Hellengren C; Jonsen A; Nived O; Sturfelt G:
Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis.
J Rheumatol 2000; 27(3):685-691.

157

Steinberg D; Witztum JL:
Lipoproteins, lipoprotein oxidation and atherogenesis. In „ Molecular Basis of Cardiovascular Disease „ (KR Chien, Ed.), Saunders, Philadelphia, 1999:458-475

158

Strong JP; Malcom GT; McMahan CA; Tracy RE e.a.:
Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study
JAMA 1999;281:727-735

159

Sturfelt G; Eskilsson J; Nived O; Truedsson L; Valind S:
Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: a study of 75 patients from a defined population.
Medicine 1992;71(4):216-23

160

Sutton-Tyrrell K; Wolfson SK Jr.; Thompson T; Kelsey SF:
Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis.
Stroke 1992;23(2):215-20

161

Svenungsson E; Jensen-Urstad K; Heimbürger M; Silveira A; Silveira A; Hamsten A; deFaire U; Witztum JL; Frostegard J:
Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus
Circulation 2001;104:1887-93

162

Taddei S; Virdis A; Ghiadoni L e.a.:
Menopause is associated with endothelial dysfunction in women.
Hypertension 1996;28(4):576-82

163

Temelkova-Kurktschiev T; Fischer S, Koehler C; Mennicken G; Henkel E; Hanefeld M:
Intima-media-thickness in healthy probands without risk factors for arteriosclerosis.
Dtsch Med Wochenschr 2001 Feb23;126(8):193-7

164

Thiery J; Teupser D:
Genetic factors in the development of atherosclerosis.
Z Kardiol 1998; 87(10):777-88

165

Thomas GN; Tam LS; Tomlinson B; Li EK:
Accelerated atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a review of the causes and possible prevention.
Hong Kong Med 2002 Feb;8(1):26-32

166

Torzewski J; Rist C; Mortensen RF; Zwaka TP e.a.:
C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000 Sep;20(9):2094-9

167

Tracy RP; Psaty BM; Macy E e.a.:

Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997Oct;17(10):2167-76

168

Trends in deaths from systemic lupus erythematosus—United States, 1979-1998.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002 May 3;51(17):371-4

169

Uramoto KM; Michet CJ; Thumboo J; Sunku J; O'Fallon WM; Gabriel SE:

Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992

Arthritis Rheum 1999 Jan;42(1):46-50

170

Urowitz MB; Bookman AA; Koehler BE; Gordon DA; Smythe HA; Ogryzlo MA:

The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus.

Am J Med 1976;60(2): 221-5

171

Vaarala O; Mänttärri M; Manninen V e.a.:

Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men.

Circulation 1995;91(1):23-7

172

Vaarala O:

Atherosclerosis in SLE and Hughes syndrome.

Lupus 1997;6:489-490

173

Vaarala O:

Antibodies to oxidised LDL.

Lupus 2000;9:202-205

174

Wald DS; Law M; Morris JK:

Homocysteine and cardiovascular disease : evidence on causality from a meta-analysis.

BMJ 2002 Nov 23;325(7374):1202

175

Wang TJ; Nam BH; Wilson PW e.a.:

Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study.

Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002 Oct 1;22(10):1662-7

176

Ward MM:

Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus.

Arthritis Rheum 1999;42(2):338-46

177

Ward MM; Pyun E; Studenski S:

Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term follow up of an inception cohort.

Arthritis Rheum 1995;38(10):1492-9

178

Ward MM:

Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences.

Arch Intern Med 1990 Apr;150(4):849-53

179

Wick G; Schett G; Amburger A e.a.:

Is atherosclerosis an immunologically mediated disease ?

Immunol Today 1995;16(1):27-33

180

Wirth A (2004)

Lebensstiländerung zur Prävention und Therapie von arteriosklerotischen Krankheiten.
Dt. Ärzteblatt 2004;101: A-1745 / B-1451 / C-1398

181

Wood D; de Backer G; Faergeman O e.a.:

Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention.
Atherosclerosis (Ireland), Oct 1998, 140(2) p199-270

10. Danksagung

Für die Überlassung des Themas, die stets konstruktive und inspirative Kritik und nicht zuletzt für die unermüdlichen Stunden akribischer Korrektur, bedanke ich mich herzlich bei Hr. Prof. Matthias Schneider.

Dir, liebe Rebecca, vielen Dank dafür, dass du mich an diese spannende Thematik heran geführt hast und für deine, im weiteren Verlauf unschätzbare Hilfe und die zahlreichen interessanten Gespräche, woraus ich nicht nur für meine Dissertationsarbeit vieles gelernt habe.

Auch den übrigen Kollegen meiner Klinik bin ich für die geduldige und tatkräftige Unterstützung beim Voranbringen dieses Projektes und der Mitbetreuung unserer Lupus-Kohorte in tiefem Dank verbunden.

Herrn Dr. Willers danke ich für die statistische Betreuung und geduldigen Ratschläge bei der Auswertung der Daten.

Bei Hr. Prof. Siebler und seinen stets zuvorkommenden Mitarbeiterinnen Fr. Rogala, Fr. Lippe und Fr. Cullmann, möchte ich mich für die praktische Unterstützung bei der Durchführung der Ultraschalluntersuchungen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie und allen Freunden, die mir die Kraft und Rückhalt gegeben haben, diese Arbeit durchzuführen, durchzuhalten - und zu einem guten Ende zu bringen.

11. Lebenslauf

Name Sandra Christine Beer

Geburtsdatum/-ort 22.09.1967, Freyung
Familienstand ledig
Konfession römisch-katholisch

Schulbildung

Grundschule 1973–1977 (Dornstadt und Telgte)
Gymnasium 1977–1986 (Münster)
Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Studium

1986–1993 Westfälische-Wilhelms-Universität Münster
Drittes Staatsexamen: 11.06.1993

Ärztliche Tätigkeit

AIP

10/93-05/94 Angiologie und Gefäßchirurgie (Drs. Schwanitz e.a., Köln)
06/94-03/95 Allgemeine, plastische- und Handchirurgie (Drs. Link & Krause, Frechen)

04-09/96 Praxisseminar Humanmedizin (mibeg-Institut Köln/Äk Nordrhein)

Internistische Weiterbildung

10/96-03/97 Johanniter-Krankenhaus, Radevormwald, Abteilung für Gastroenterologie
04/97-07/00 KH Bethanien, Solingen, Fachklinik für Lungen- und Bronchialheilkunde

seit 08/00 Universitätsklinik Düsseldorf; Abt. für Nephrologie und Rheumatologie bzw.
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie

Facharzt

27.04.05 Fachärztin für Innere Medizin (Äk Nordrhein, Düsseldorf)

Abstract

Prämature und akzelerierte Arteriosklerose bei Systemischem Lupus Erythematoses (SLE)

Hintergrund: Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung. Amerikanische Studien weisen auf eine bei dieser Erkrankung prä-mature und akzeleriert verlaufende Arteriosklerose mit vermehrt auftretenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dadurch erhöhte Mortalität hin. Genaue Ursachen und Pathogenese sind bisher nicht geklärt. Vermutlich spielen traditionelle Risikofaktoren ebenso eine Rolle wie neuere oder krankheitsassoziierte. Ähnliche Befunde bei anderen systemisch-entzündlichen Prozessen unterstützen die Hypothese, dass die chronische Entzündungsreaktion bzw. Krankheitsaktivität der Autoimmunerkrankung selbst prädisponierende Faktoren sind. Kontrollierte Studien an deutschen Populationen fehlen.

Als Surrogatparameter subklinischer Arteriosklerose hat sich die Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) der Carotiden bewährt. Eine erhöhte IMT bzw. der Nachweis carotidialer Plaques korrelieren mit vaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt und Apoplex.

Ziel der Arbeit war die Verifizierung erhöhter vaskulärer Ereignisraten deutscher Lupuspatienten sowie der Vergleich von IMT bzw. Plaquestatus dieser Personen mit der alters- und geschlechts-gemachter Normalpersonen und Überprüfung möglicher Korrelationen mit traditionellen, neueren und krankheitsassoziierten Risikofaktoren.

Methodik: Bei 200 SLE-Patienten erfolgte ein standardisiertes Interview, welches klinische vaskuläre Ereignisse erfasste sowie umfassende Daten bezüglich Anthropometrie, Lebensstil, Sozioökonomie, familiärer Disposition, medizinischer Vorgeschichte und Medikamentengebrauch. SLE-assoziierte Risikofaktoren wie Krankheitsaktivität und Damage wurden mit erprobten Instrumenten dokumentiert. Die Carotidenuntersuchung erfolgte mittels hochauflösendem B-mode-Ultraschall. Mit Hilfe der Datenbank der „Carotid Atherosclerosis Progression Study“ (CAPS), die das gleiche Protokoll verwendet und 6972 Personen der Normalbevölkerung umfasst, wurden die Ergebnisse unserer Patienten in einem 1:4 Matching mit denen alters- und geschlechts-identischer Kontrollpersonen verglichen.

Ergebnisse: In unserem Patientenkollektiv liegen die Raten für Herzinfarkt (3 %) und Apoplex (6 %) deutlich über derjenigen der deutschen Normalbevölkerung (jeweils 0,4 %), sind jedoch niedriger als in bisher beschriebenen Lupus-Kohorten aus den USA und Kanada (ca. 8-15 %). Gründe sind am ehesten Unterschiede in Geschlechts- und Rassenzusammensetzung der einzelnen Patientengruppen sowie unterschiedliche Ernährungs- und „Lifestyle“ Gewohnheiten.

Im Vergleich der bekannten Risikofaktoren ließen sich bei Patienten- und Kontrollen zwar qualitative nicht aber quantitative Unterschiede nachweisen. Auch bezüglich der IMT bestand global betrachtet kein signifikanter Unterschied, wobei jedoch bei vereinzelt SLE-Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarktes eine signifikant höhere IMT vorlag. Innerhalb der Patientenkohorte konnten signifikante Korrelationen von IMT bzw. Plaques mit sowohl traditionellen als auch krankheitsassoziierten Risikofaktoren nachgewiesen werden

Schlussfolgerung: Da die Rate vaskulärer Ereignisse bei deutschen SLE-Patienten erhöht ist, ohne dass sich dies gegenüber der untersuchten Kontrollpopulation in einer global erhöhten IMT oder der Mehrung bekannter Risikofaktoren darstellen lässt, gibt es bei Lupuspatienten womöglich andere Gründe für die gehäuften Gefäßkomplikationen. Bis zur Klärung der genauen Ursachen ist von den behandelnden Ärzten eine in erster Linie erhöhte Aufmerksamkeit und konsequente Aufklärung der Patienten gefordert, um die bis dato bekannten Risiken zu mindern.

Düsseldorf, den

.....
Univ.-Prof. Dr. M. Schneider