

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie
des St. Josef-Hospital – Universitätsklinik –
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. P. Altmeyer

**Wirkung der Extrakorporalen Photopherese
unter Berücksichtigung spezifischer Verlaufsparemeter
bei
Progressiver Systemischer Sklerodermie
und
Atopischer Dermatitis**

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

vorgelegt von
Stefanie Reich
aus Herten

2003

Dekan: Prof. Dr. G. Muhr

1. Referent: Prof. Dr. P. Altmeyer

2. Referent: Prof. Dr. A. Bufe

Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2004

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Wirkung der Extrakorporalen Photopherese	1
1.1.1. Psoralene	1
1.1.2. Extrakorporale Photopherese und Apoptose	2
1.1.3. Extrakorporale Photopherese und Immunmodulation	2
1.2. Die Progressive Systemische Sklerodermie	4
1.2.1. Epidemiologie und Einteilung	4
1.2.2. Pathoätiogenese	5
1.2.3. Zelluläre und serologische Marker	9
1.2.4. Therapie	11
1.3. Die Progressive Systemische Sklerodermie unter Extrakorporaler Photopherese	13
1.4. Die Atopische Dermatitis	14
1.4.1. Epidemiologie	14
1.4.2. Pathoätiogenese	16
1.4.3. Zelluläre und serologische Marker	18
1.4.4. Therapie	19
1.5. Die Atopische Dermatitis unter Extrakorporaler Photopherese	19
1.6. Ziel der Arbeit	21

2. Kollektiv und Methodik

2.1. Patientenkollektiv	22
2.1.1. Patienten mit Progressiver Systemischer Sklerodermie	22
2.1.2. Patienten mit Atopischer Dermatitis	24
2.2. Die Extrakorporale Photopherese	26
2.2.1. Ablauf einer Behandlung mit Extrakorporaler Photopherese	26
2.2.2. Überwachung des Patienten	28

2.3. Ausgewählte Laborparameter	30
2.3.1. Line-Immunoassay	31
2.3.2. Radioimmunoassay	31
2.3.3. Nephelometrie	32
2.3.4. Immunfluoreszenz-Test	32
2.3.5. Fluorometrie	32
2.4. Scores	33
2.4.1. Der PSS-Score	33
2.4.2. Der SCORAD-Score	34
2.5. Statistik	35
3. Ergebnisse	
3.1. Ausgewählte Verlaufsparemeter bei der Progressiven Systemischen Sklerodermie	36
3.1.1. Ausgangsstaging (Staging I)	36
3.1.2. Staging II	39
3.1.3. Abschlussstaging (Staging III)	40
3.1.4. Gesamtergebnisse im Verlauf	42
3.1.5. Vergleich von Respondern und Non-Respondern	45
3.2. Ausgewählte Verlaufsparemeter bei der Atopischen Dermatitis	50
3.2.1. Gesamtergebnisse im Verlauf	50
3.2.2. SCORAD im Verlauf	51
3.2.3. Ausgewählte Laborparameter im Vergleich	53
4. Diskussion	
4.1. Progressive Systemische Sklerodermie	57
4.2. Atopische Dermatitis	66
4.3. Extrakorporale Photopherese bei Progressiver Systemischer Sklerodermie und Atopischer Dermatitis	70
5. Zusammenfassung	71

6. Literaturverzeichnis	72
7. Danksagung	89
8. Lebenslauf	90

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

(alphabetisch geordnet)

8-MOP	8-Methoxypsoralen
ACE-Inhibitor	Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitor
AD	Atopische Dermatitis
AEDS	atopic eczema/ dermatitis syndrome
Ag	Antigen
Ak	Antikörper
ANA	Antinukleärer Antikörper
beta-Gal.	beta-Galaktosidase
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
cGvHD	chronischer graft versus host disease
CMV	Cytomegalie-Virus
CR	complete remission
CREST	Sonderform der PSS mit Calcinosis cutis, Raynaud- Phänomen, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie, Teleangiektasien
CRP	C-reaktives Protein
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
CTGF	connective tissue growth factor
Diff-BB	Differentialblutbild
DNA	desoxyribonucleid acid
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
ED	Erstdiagnose
ENA	extractable nuclear antigen
EPX	Eosinophiles Protein X
Exp	Extrakorporale Photopherese
Fas	fatty acids
HIV	human immunodeficiency virus
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type 1
ICAM	intercellular adhesion molecule
IFN gamma	Interferon gamma
IFT	Immunfluoreszenz-Test

Ig	Immunglobulin
IgE ges.	Gesamtmenge an IgE im Serum
Il	Interleukin
Il-R	Interleukin-Rezeptor
KOF	Körperoberfläche
LIA	Line-Immunoassay
MHC	major histocompatibility complex
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MTX	Methotrexat
NK-Zellen	Nukleäre-Killer-Zellen
NR	Non-Responder
o.B.	ohne Besonderheiten
P	progression
PBMC	peripheral blood mononuclear cells
PCR	Polymerasekettenreaktion
PDGF	Platelet derived growth factor
PIII-P	Prokollagen-III-Peptid
PR	partial remission
PSS	Progressive systemische Sklerodermie
PUVA	Psoralen und UVA
R	Responder
RIA	Radioimmunoassay
S. aureus	Staphylokokkus aureus
Sc170 Ak	Antikörper gegen Sc170
SD	stable disease
sTNF-alpha-R	TNF-alpha Rezeptor
TGF-beta	transforming growth factor beta
TIMP	Tissue inhibitor metalloproteinase
TLC	Totale Lungenkapazität
TNF-alpha	Tumor-Nekrose-Faktor alpha
UVA	Ultraviolettes Licht, Gruppe A
VC	Volumenkapazität der Lunge
VIP	vasoaktives intestinales Peptid

1. Einleitung

1.1. Wirkung der Extrakorporalen Photopherese

Die Extrakorporale Photopherese (ExP) arbeitet nach dem Prinzip einer internen PUVA-Therapie und wird seit 1991 zur Immunmodulation bei T-Zell-vermittelten oder durch gestörte Lymphozytenfunktionen bedingte Erkrankungen in Europa angewandt. Sie wurde 1985 von Edelson et al. in den USA entwickelt und in einer klinischen Multicenter-Studie bei Patienten mit CTCL erprobt (1, 2). Nachdem sich die ExP im Rahmen der Therapie des kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL) bewährt hatte und positive Resultate in tierexperimentellen Untersuchungen zu verzeichnen waren, setzte man das Verfahren auch erfolgreich bei anderen lymphozyten-medierten, autoimmunen und entzündlichen Erkrankungen wie der Progressiven Systemischen Sklerodermie (PSS), dem systemischen Lupus erythematoses, dem Pemphigus vulgaris, der rheumatoiden Arthritis, dem chronischen Graft-versus-Host-Disease (cGvHD) und der Atopischen Dermatitis (AD) ein (3-10). Mittlerweile hat die ExP eine große Akzeptanz gefunden und wird in über 160 Zentren der USA und Europa als Mono- oder Kombinationstherapie durchgeführt (11).

Einen besonderen Vorteil der ExP gegenüber konventionellen immunmodulierenden Therapien bietet ihr vergleichsweise geringes Spektrum an Nebenwirkungen. Vor allem eine Immunsuppression, in deren Folge opportunistische Infektionen den Krankheitsverlauf komplizieren können, findet sich bei der ExP nicht (12).

1.1.1. Psoralene

Psoralene sind Photosensibilatoren und gehören zur Gruppe der trizyklischen Aromate, den Furocumarinen, die in der Natur in sehr geringen Mengen in Wiesengräsern, Feigen, Limonen und anderen Früchte- und Gemüsesorten vorkommen. Aufgrund ihrer ausgeprägten Lipophilie reichern sich Psoralene intrazellulär an. Erst durch die Absorption von UVA werden die inerten Psoralenmoleküle für einige Millionstel Sekunden aktiviert und es kommt zur Bildung kovalenter Bindungen. Auf diese Weise wird die Helix-Replikation blockiert und die Zellteilung verhindert (13). Weitere Untersuchungen belegen

jedoch, dass Psoralene nicht nur an die Zellkern-DNA sondern auch an mitochondriale DNS und Zellmembranstrukturen binden (13-15).

1.1.2. Extrakorporale Photopherese und Apoptose

Die Funktionsweise des Psoralen in Zusammenhang mit der UVA-Bestrahlung ist noch nicht endgültig geklärt. Dennoch ist sicher davon auszugehen, dass sowohl durch PUVA als auch durch ExP eine Apoptose der behandelten Zellen herbeigeführt wird (16).

Bei Patienten mit Mycoides fungoides in frühen Stadien gelang der Nachweis, dass mittels ExP die Aktivität von CD8+-Zellen gegen pathogenetische zirkulierende Zellklone stimuliert wird. Gleichzeitig kommt es zu einer Ausschüttung von TNF-alpha aus zirkulierenden Monozyten im Anschluss an die ExP. Beide Mechanismen sind als Induktoren des Zelltods durch Apoptose bekannt (17).

Mit Hilfe von Gel-Elektrophorese ließ sich im Blut von PSS-Patienten nach 24 Stunden eine deutlich erhöhte Apoptoserate der Lymphozyten zwischen 20 und 55% nachweisen (16). Auch Aringer hat mittels Fluorozytometrie zeigen können, dass 24 Stunden nach einer ExP-Behandlung bei PSS-Patienten in vivo eine deutlich erhöhte Apoptoserate zu finden ist. Gleichzeitig fiel 24 Stunden nach ExP-Behandlung ein Anstieg der Fas-Expression, verursacht durch einen Anstieg CD4+CD95+ Zellen, auf (18).

Schließlich gelang Bladon bei Patienten mit CTCL und cGvHD in der Therapie mittels ExP in vivo der Nachweis signifikant hoher Apoptoseraten von Lymphozyten (19).

1.1.3. Extrakorporale Photopherese und Immunmodulation

Unter ExP kommt es zu einer Modulation des funktionellen Immunverhaltens, deren Mechanismen im einzelnen noch unzureichend geklärt sind. Die Effekte der Modulation des Zytokinmusters werden sowohl bei der PUVA-Therapie als auch bei der ExP genutzt.

Tabelle 1.1. – Immunmodulation unter Extrakorporaler Photopherese

Ex vivo:	Anstieg	Abfall
	<ul style="list-style-type: none"> • IFN gamma • Il-2 	<ul style="list-style-type: none"> • Il-4 • Il-10

In vivo:	Anstieg	Abfall
	<ul style="list-style-type: none"> • TNF-alpha (im Anschluss an ExP) • Il-6 (im Anschluss an ExP) • Apoptoserate von Lymphozyten • Fas-Expression • CD3+-Zellen • CD-8+-Zell-Aktivität • CD4+CD95+-Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyten • (sII-2-R) • Il-6 • sII-2-R • ECP • sE-Selectin • IgE ges.

In vitro zeigt sich nach einjähriger ExP-Therapie im Blut von Patienten in frühen Stadien des CTCL eine Modulation im Zytokinmuster und ein Shift von der Th2- zur Th1-Zellenantwort. Es ist ein deutlicher Abfall der Produktion an Il-4 und ein Anstieg der Produktion von IFN gamma durch PBMC zu beobachten (20).

Unmittelbar im Anschluss an eine in vitro applizierte Kombination von 8-MOP und UVA ist eine Stimulation der Th1-Lymphozyten für 20 bis 72 Stunden zu beobachten. Es kommt zur Produktion von Th1-Zytokinen wie IFN gamma und Il-2, während die Th2-Lymphozyten in ihrer Aktivität deutlich gemindert werden. Auch hier finden sich geringere Mengen an Il-4 und Il-10 (21).

Sechzehn Stunden nach einer ExP-Therapie werden im Vergleich zu nicht behandelten Personen erhöhte Spiegel an TNF-alpha und Il-6 gemessen. In vitro konnte gezeigt werden, dass die gesteigerte Produktion an TNF-alpha zum einen die Kollagenbildung supprimiert und zum anderen eine vermehrte Produktion von Kollagenasen induziert (22).

Andere Untersuchungen fanden bei PSS-Patienten unter Behandlung mit ExP über 8 Zyklen immunmodulatorische Effekte in Form von veränderten Spiegeln an proinflammatorischen Substanzen und Zytokinen. Neben nicht-signifikanten Veränderungen wie dem Absinken des sII-2-R-Spiegels, zeigte sich ein signifikanter Anstieg der peripheren CD3-positiven NK-Zellen bei Abnahme der Leukozytenzahl, die Stimulation von TNF-alpha sowie ein Absinken des Il-6 und eine Hemmung der Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen durch Neutrophile (23).

Untersuchungen an AD-Patienten konnten unter ExP über 9 Zyklen ein signifikantes Absinken von sE-Selectin, ECP und sII-2-R sowie über 12 Monate ein signifikantes Absinken von IgE ges. beobachten (10, 24).

1.2. Die Progressive Systemische Sklerodermie

1.2.1. Epidemiologie und Einteilung

Die PSS ist eine chronische, meist in Schüben fortschreitende, Autoimmunerkrankung des Bindegewebes. Es kommt zu einer zunehmenden Fibrose der Haut, der Gefäße und verschiedener innerer Organe (25). Die Inzidenz wird mit 4-12 Fällen/1 Millionen Einwohner pro Jahr angegeben. Dabei sind Frauen im Verhältnis 5:1 häufiger betroffen als Männer. Die PSS tritt bevorzugt zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr auf (26).

Man unterscheidet 3 Typen und eine Sonderform bei der Einteilung der PSS.

Tabelle 1.2. - Einteilung der Progressiven Systemischen Sklerodermie

PSS-Typ	Kennzeichen
Typ I	Akraler Typ (Akren, Hände bis Handgelenke)
Typ II	Proximal ascendierender Typ
Typ III	Stammsklerose
CREST-Syndrom	Bei Typ I und II auftretende Sonderform mit den Symptomen: Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Ösophagusbeteiligung, Sklerodaktylie, Teleangiektasien, in 80% anti-centromer-Ak positiv

Bei allen Formen der PSS kann sich im Verlauf der Erkrankung eine Systembeteiligung entwickeln. In ca. 90% der Fälle ist der Gastrointestinaltrakt in Form einer Motilitätsstörung oder Fibrose des Ösophagus betroffen. Eine Lungenfibrose findet sich bei etwa 70% der Patienten. Etwa die Hälfte der Erkrankten weisen eine Beteiligung der Niere (45%) oder der Gelenke (50%) auf. Nur in seltenen Fällen ist eine Herzbeteiligung in Form einer Perikarditis oder Myokardfibrose nachzuweisen (26).

1.2.2. Pathoätiogenese

Bisher ist die Pathoätiogenese der PSS unzureichend geklärt. Es gibt Hinweise, dass sie multifaktoriell durch ethnische Zugehörigkeit, genetische Komponenten und Umweltfaktoren begünstigt und in ihrem Verlauf bestimmt wird (27). Als Folge von Regulationsstörungen der Fibroblasten sieht man bei der PSS eine Anreicherung von Kollagen und anderen Bestandteilen der extrazellulären Matrix im Bindegewebe. Es kommt durch verschiedenste Faktoren sowohl zu einer exzessiven Synthese als auch zum gestörten Abbau von Kollagen (28). Neben den Fibroblasten sind sowohl Zellen des Immunsystems als auch Endothelzellen direkt oder indirekt über Freisetzung von Botenstoffen an der Entstehung der PSS beteiligt.

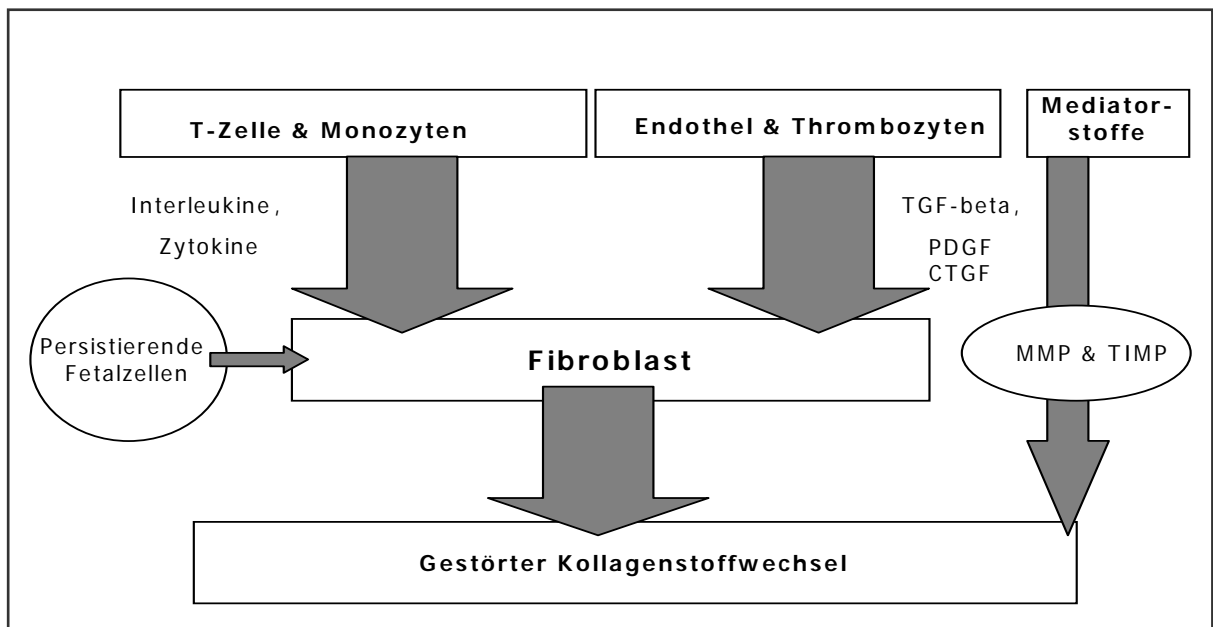


Abbildung 1.1. – Hypothesen zur Pathoätiogenese der Progressiven Systemischen Sklerodermie

Histologisch zeigt sich an der Haut eine Verdünnung der Epidermis und eine Atrophie der Hautanhangsgebilde. Weiterhin ist eine Zunahme der kompakten Kollagenfasern zu beobachten. Besonders Kollagen vom Typ I und III ist im Stratum reticulare vermehrt nachzuweisen (29).

In den Initialstadien der PSS findet sich eine fibrinoide Nekrose der kleinen Hautgefäße und eine erhöhte Apoptoserate der Endothelzellen der Haut (30, 31). Die kleinen Arterien zeigen elektronenmikroskopisch eine Verdickung der

Media und Intima, hyaline und fibrinoide Degeneration und subintimale Einlagerung von Kollagen, was zu einer Verengung des Lumens und nachfolgend zu ischämischen Nekrosen führt (32-34). Der Aktivierung der Endothelzellen in der PSS-Haut folgt eine vermehrte Produktion von E-Selectin, einem Adhäsionsmolekül, das an der Adhäsion von Lymphozyten, Monozyten und Neutrophilen an Endothelzellen beteiligt ist (35, 36). Eine Schädigung der Endothelzelle führt außerdem über die Freisetzung von Endothelin-1 und PDGF aus der Endothelzelle zu einer Stimulation der Kollagensynthese (37). Endothelin-1 induziert die Ausbildung eines fibrogenetischen Fibroblasten und ist zudem in der Lage, die Expression von MMP bei normalen Fibroblasten auf das Niveau von PSS-Fibroblasten zu senken (38). Des Weiteren ist es ein potenter Vasokonstriktor und verstärkt damit die Ischämie (39). Neben der Endothelschädigung scheinen auf vaskulärer Ebene Störungen der Thrombozytenfunktion eine Rolle in der PSS-Pathogenese zu spielen (40). Infolge von Plättchenaktivierung kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von PDGF. PDGF ist ein von Thrombozyten, Endothelzellen, Makrophagen und Fibroblasten gebildeter potenter Wachstumsfaktor für mesenchymale Zellen. Insbesondere wirkt er chemotaktisch auf Fibroblasten und stimuliert sowohl deren Proliferation als auch die Synthese extrazellulärer Matrix (41, 42). Als Folge ist eine PDGF-induzierter Myozytenproliferation mit zwiebelschalenartiger Gefäßfibrosierung zu beobachten (30).

Neben vaskulären Schädigungen kommt es zu unterschiedlich großen Ansammlungen von T-Lymphozyten, Monozyten, Plasmazellen und Mastzellen in der Dermis und Subkutis. Vor allem perivaskulär finden sich vorwiegend aus T-Zellen bestehende Entzündungsherde, aus denen Entzündungsmediatoren wie Interleukine und Zytokine freigesetzt werden (43). Bisher ist der endgültige Mechanismus für die Monozyten- und Makrophageninfiltrationen in den Läsionen der PSS noch unklar. MCP-1, freigesetzt aus mononukleäre Zellen, Fibroblasten, glatte Muskelzellen, Endothelzellen und Keratinozyten, wurde als ein dominierender Faktor, in der Chemotaxis der Monozyten gefunden und konnte auf den Zellen der Monozyteninfiltrate und fibroblastischer Zellen in der Haut von PSS-Patienten vermehrt nachgewiesen werden (44).

Folge des monozytären Infiltrats sind die Rekrutierung von T- und B-Lymphozyten, Makrophagen und Fibroblasten. Ein Anstieg der T-Helferzell-

Population könnte einerseits die vermehrte B-Zell-Aktivität und die damit verbundene vermehrte Ausschüttung von Auto-Ak und andererseits die Expansion reaktiver T-Zell-Klone erklären. Es ist denkbar, dass diese aktivierten T-Zell-Klone Zytokine und chemotaktische Faktoren für Fibroblasten ausschütten und direkt ihre Proliferation und die Synthese von Kollagen stimulieren. T-Lymphozyten sind aktiviert durch ein unbekanntes Antigen zum einen über die Sekretion von Il-4 an der Bildung von Auto-Ak und zum anderen durch direkte Stimulation des Fibroblasten mittels verschiedener Mechanismen an der Kollagensynthese beteiligt (45). Als Mediatoren wirken dabei Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmoleküle und Interleukine. Der initiale Kontakt der Leukozyten mit endothelialen Zellen ist durch Selectine vermittelt. Dabei korreliert das Ausmaß des mononukleären Zellinfiltrats in der Haut von PSS-Patienten mit der endothelialen Expression dieser Adhäsionsmoleküle (46). Des Weiteren spielen Immunglobulin-Adhäsions-Moleküle und Integrine eine entscheidende Rolle in der Kommunikation von Lymphozyten und Endothelzellen (ICAM-1, VCAM-1) oder Fibroblasten (ICAM-1). Durch Interaktion zwischen den Integrinen VLA-4 und LFA-1 des Leukozyten mit ICAM-1 oder VCAM-1 kommt es zu festen Verbindungen zwischen Lymphozyten und Endothelzellen bzw. Fibroblasten (47). Im Rahmen der PSS ist die Expression von ICAM-1, VCAM-1 und LFA-1 erhöht. Dies könnte sowohl eine Erklärung für die Infiltration von Monozyten und mononukleären Zellen (Fibroblasten, glatten Muskelzellen, Endothelzellen und Keratinozyten) als auch für die vermehrte Bindung von T-Zellen an Fibroblasten sein (46, 48-51).

Als wichtiger Botenstoff bei der PSS hat sich in experimentellen Untersuchungen der ubiquitäre Wachstumsfaktor TGF-beta gezeigt. Er gilt als ein sehr potenter Induktor der Kollagenexpression und -Anreicherung (52, 53). Die Herkunft von TGF-beta ist noch nicht endgültig geklärt. Einige Studien vermuten, dass TGF-beta von Hautfibroblasten und Thrombozyten freigesetzt wird (54, 55). Andere vertreten die Meinung, dass TGF-beta aus den Endothelzellen stammt (56). TGF-beta wirkt sowohl auf Fibroblasten als auch auf endotheliale Zellen und stimuliert die Synthese von Komponenten extrazellulärer Matrix und von Inhibitoren der MMP (57-61). Außerdem reguliert TGF-beta indirekt die Kollagenproduktion durch seinen Einfluss auf Zytokine und Wachstumsfaktoren z.B. über die Stimulation der Synthese von PDGF-

Rezeptoren und die Induktion der Endothelin-1-Produktion im Endothel (39). Des Weiteren stimuliert TGF-beta die Induktion von CTGF im Fibroblasten durch die Induktion von Gen-Promotoren und schützt aktivierte Fibroblasten vor einer Apoptose (62). CTGF übermittelt die Stimulation von TGF-beta auf die Synthese von Prokollagen-I (63, 64).

Außerdem scheint dem TNF-alpha/TNF-alpha-R-System eine besondere Rolle in der Pathogenese der PSS zuzufallen. Zum einen ist TNF-alpha (v.a. aus Monozyten) beteiligt an der Unterhaltung der fibrotischen Komponente der PSS. Es stimuliert die Proliferation der Fibroblasten und in frühen Stadien der PSS die endotheliale Produktion von Adhäsionsmolekülen wie Endothelin-1, ICAM-1 und CVAM-1, die für die Kommunikation von Fibroblasten und Endothelzellen mit Lymphozyten von Bedeutung sind (65). Andererseits mindert TNF-alpha in vitro die Produktion von Typ-I- und Typ-III-Kollagen des Fibroblasten durch Induktion der MMP und beschleunigt den Kollagenabbau durch die Suppression von TIMP (52, 66, 67).

Diese Wirkung von TNF-alpha wird mit Hilfe von TNF-R55 und TNF-R75, zwei oberflächlichen Zellrezeptoren, die unter anderem auf Fibroblasten zu finden sind, vermittelt (68).

In der Dermis von PSS-Patienten können deutlich erhöhte Spiegel an Il-4 nachgewiesen werden. Man vermutet, dass Il-4 von pathologischen Fibroblasten gebildet wird und als einer der frühen Faktoren in der Entstehung der PSS mitwirkt (69).

Eine weitere Komponente in der Pathoätiologie der PSS stellen die vielfach beeinflussten (s. oben: Endothelin-1, TGF-beta, TNF-alpha) MMP und ihre Inhibitoren dar. Durch ihr Gleichgewicht wird der Kollagenabbau reguliert. Im Krankheitsverlauf scheint ihr Einfluss zu variieren. Während sich bei Patienten mit einer Erkrankungsdauer von weniger als einem Jahr im Vergleich zu Normalpersonen hohe Spiegel an Kollagen MMP-1, MMP-3 und TIMP-1 nachweisen ließen, waren die Spiegel bei Patienten mit einer PSS, die länger als 6 Jahre bestand, ebenso hoch wie die der Kontrollgruppe (70).

Andere Forschergruppen bringen die Entstehung der PSS in Zusammenhang mit Schwangerschaften. Die Passage fetaler Zellen in das mütterliche Blut beginnt bereits ab der 5. Schwangerschaftswoche und nimmt im Verlauf der Schwangerschaft zu. Bianchi et al. untersuchten Blut und Hautbiopsien

weiblicher PSS-Patienten mittels PCR und in situ-Hybridisierungsverfahren hinsichtlich der Existenz fetaler Zellen. Bei Patientinnen mit PSS waren im Vergleich zu den Kontrollpersonen Bestandteile fetaler DNA sowohl häufiger als auch in größeren Mengen nachweisbar. Besonders anzumerken ist, dass die gefundenen Mengen fetaler DNA bei diesen Patientinnen sogar höher lagen als im Blut Schwangerer üblich (71). Allerdings reichen diese Ergebnisse nicht aus, um einen kausalen Zusammenhang zwischen der Persistenz fetaler Zellen und der PSS zu belegen.

Des Weiteren wird diskutiert, ob das Cytomegalie-Virus (CMV) eine pathogenetische Bedeutung in der Entstehung der PSS hat. Es besitzt die Eigenschaft, Endothelzellen infizieren zu können ohne deren direkten Zelltod zu verursachen. Darüber hinaus induziert CMV die Ausschüttung der für die Endothelzellen spezifischen MMP Typ IV Kollagenase. Diese kann Kollagen Typ IV als Bestandteil der kapillären Membran abbauen.

Es ist bekannt, dass CMV über Interaktionen seines IE2-regulatorischen Proteins mit dem Transkriptionsfaktor EGR-1 die Expression fibrinogenen Zytokins TGF-beta in den infizierten Zellen stimulieren kann. Studien belegen, dass sowohl die Prävalenz als auch der absolute Titer an IgG-Ak gegen CMV bei PSS-Patienten im Vergleich zu anderen Patienten erhöht ist (72).

1.2.3. Zelluläre und serologische Marker

Tabelle 1.3. – Zelluläre und serologische Marker der Progressiven Systemischen Sklerodermie

Nachweisbare Ak	Rheumafaktor ANA ENA-Ak (anti-centromer, anti-Scl70)
Hochnormal/erhöht	BSG CD4+-Zellen II-1 II-2 II-6 TNF-alpha s-TNF-alpha-Rezeptor Typ I P-III-P beta-Galaktosidase
Erniedrigt	T-Suppressor-Zellen NK-Zellen

Während eines Schubes der PSS finden sich im Blut der Patienten Hinweise auf ein entzündliches Geschehen. Neben einer mittelgradig erhöhten BSG sind Hinweise auf den Ablauf einer Akute-Phase-Reaktion zu beobachten (73, 74).

In 1/3 der Fälle ist auch der Rheumafaktor positiv und typischerweise lassen sich bei mehr als 90% der PSS-Patienten ANA und häufiger auch ENA-Ak vom Typ anti-centromer (22%) oder anti-Scl70 (26%) nachweisen (75). In 50 – 80% der anti-centromer-positiven Fälle kommt es zu einem auf die Haut begrenzten Verlauf mit vergleichsweise guter Prognose (76). Typischerweise finden sich die anti-centromer-Ak bei 80% der Patienten, die ein CREST-Syndrom aufweisen (26). Gonzalez et al. konnten bei der Untersuchung von 37 PSS-Patienten bei allen anti-centromer-positiven Patienten eine Beteiligung des Ösophagus nachweisen (77).

Im Blut der PSS-Patienten finden sich aktivierte T-Lymphozyten, besonders T-Helfer-Zellen gegenüber einer reduzierten Zahl an T-Suppressor- und NK-Zellen (78, 79). Über die Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren sind sie an der Ausbildung der Fibrose beteiligt (80). Auch Monozyten im peripheren Blut produzieren fibrogenetischen Zytokinen (81).

Die Höhe der Spiegel an Il-1, Il-2, Il-6 und TNF-alpha steht in Zusammenhang mit der Aktivität der Erkrankung (82). Vor allem Il-2 und Il-6 sind mit dem pathogenetischen Geschehen der PSS assoziiert (83-86). Insbesondere Il-6 gilt als Marker für eine vorausgegangene Stimulation der Fibroblasten durch bestimmte Zytokine wie z.B. Il-1, TNF-alpha (87).

TNF-alpha und sTNF-alpha-R werden von einigen Autoren als Marker für die Schwere der Erkrankung angesehen, und insbesondere sTNF-alpha-R könnte als diagnostisches Merkmal für die Charakterisierung des Krankheitsstadiums und die Progression sowie als Verlaufsparemeter in der Therapie der PSS eingesetzt werden (65). Beide Parameter sind mit der Ausbildung einer Lungenfibrose assoziiert (88, 89).

TNF-alpha könnte darüber hinaus als ein sehr empfindlicher Parameter zum Nachweis einer PSS herangezogen werden, noch bevor ein klinisch relevanter Hautbefall entsteht. Man hat in einer Untersuchung von 11 Patienten mit pathologischen Kapillaroskopiebefunden und Raynaud-Phänomen in Lippenbiopsien TNF-alpha nachweisen können. Später entwickelten 10 dieser 11 Patienten eine PSS (36).

Auch TIMP-1 ist bekannt als Indikator der Krankheitsaktivität, und gilt als Hinweis auf eine Lungenfibrose (90). TIMP-2 erwies sich als Marker für das Ausmaß des Hautbefalls und die Krankheitsaktivität (91).

Ein weiterer Aktivitätsmarker ist das P-III-P, welches im Serum zwar in geringerer Konzentration als in der Haut nachzuweisen ist, doch im Vergleich zur Normalbevölkerung im Serum eines PSS-Patienten erhöht ist. Auch beim P-III-P ist eine enge Korrelation mit der Lungenbeteiligung zu beobachten (89). Zudem kommt sowohl P-III-P als auch Hyaluron prognostische Wertigkeit für den Verlauf der Erkrankung zu (92).

Bereits in frühen Untersuchungen machte man die Feststellung, dass die Spiegel an beta-Galaktosidase und saurer Phosphatase bei PSS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht sind (93). Einer anderen Forschungsgruppe gelang anhand der Untersuchung von Serum, Lymphozyten und Gewebe von 14 PSS-Patienten der Nachweis, dass die vermehrte Sekretion an beta-Galaktosidase aus den Hautfibroblasten der PSS-Patienten stammt (94).

Sowohl beta-Galaktosidase als auch P-III-P spricht man eine enge Korrelation zum Krankheitsstadium zu und hält sie daher für mögliche geeignete Indikatoren bei Erstdiagnose und als Verlaufsparemeter in der Therapie der PSS (95).

Die genannten Serumparemetern sind bisher jedoch nur unzureichend und kurzfristig in ihrer Funktion als Verlaufsparemeter während des Krankheits- und Therapieverlaufes kontrolliert worden.

1.2.4. Therapie

Obwohl bei der Behandlung der PSS symptomatische Besserungen an einzelnen Organsystemen erzielt werden können, ist eine kausale Therapie aufgrund der unzureichend geklärten Ätiologie der Erkrankung bisher nicht möglich. Die Therapie der PSS stützt sich derzeit auf 4 Säulen.

- Krankengymnastik und andere allgemeine Schutzmaßnahmen
- Antifibrotische Therapie: D-Penicillamin, Penicillin G, Interferon gamma, Bade-PUVA-1-Warmlicht, Aromatische Retinoide, Colchicin, andere Zytostatika

- Mikrozirkulationsfördernde Therapie: Kalziumkanalantagonisten, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Prostazyklin-Analoga, Alpha-Rezeptoren-Blocker, Pentoxyphyllin, niedermolekulares Dextran, Calcitonin
- Immunmodulierende Therapie: Glukokortikoide, Azathioprin, MTX, Cyclophosphamid, (Cyclosporin A), Plasmapherese, ExP

Ergänzt werden diese Behandlungen durch sogenannte Basismaßnahmen und symptomatische Therapie der PSS-Beschwerden: Antihypertensiva, andere Herztherapeutika und Antikoagulanzen. Außerdem finden Gastroenterologika, Schmerztherapeutika oder gezielte antibiotische Therapien im Rahmen von Infekten Anwendung in der Therapie der PSS (26, 96).

Tabelle 1.4. - Basismaßnahmen in der Therapie der Progressiven Systemischen Sklerodermie

Nahrung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ leicht kau- und schluckbar ➤ reich an Proteinen und Vitaminen
Nikotin	<ul style="list-style-type: none"> ➤ meiden
Kleidung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ wärmend ➤ ggf. Handschuhe, Strümpfe zum Warmhalten der Akren
Hände	<ul style="list-style-type: none"> ➤ alle 4 Stunden für 5 Minuten im Warmwasserbad aufwärmen
Hautpflege	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cremes und Salben für die Geschmeidigkeit der Haut
Umfeld	<ul style="list-style-type: none"> ➤ ggf. auslösende oder verstärkende Umweltnoxen meiden

Je nach Schwere und Aktivität der Erkrankung wählt man Mono- oder Kombinationstherapien, die individuell zusammengestellt werden. Dabei sollte aufgrund der oft langen Latenz bis zur möglichen Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie engmaschige Patientenführung selbstverständlich sein. Eine umfassende Aufklärung des Patienten über seine Erkrankung ist maßgeblich für die Compliance hinsichtlich der durchzuführenden Maßnahmen.

In klinischer Erprobung befinden sich derzeit die autologe Stammzelltransplantation und Anwendung von Relaxin. Ein abschließendes Ergebnis liegt noch nicht vor (96).

1.3. Die Progressive Systemische Sklerodermie unter Extrakorporaler Photopherese

Tabelle 1.5. – Progressive Systemische Sklerodermie unter Extrakorporaler Photopherese

Studie	PR	SD	PD	Verlaufparameter
Rook 1992	70%	20%	10%	Haut +Lunge Über 6 Monate
Owsianowski 1996	60 %	15%	25%	Haut + innere Organe Über 8-10 Monate
Krasagakis 1998	50%	20%	30%	Haut + innere Organe Über 6-45 Monate
Wollina 1999	65%	30%	5%	Haut + innere Organe Über 8 Monate
Zachariae 1993	0	50%	50%	Haut + innere Organe Über 5-8 Monate
Cribier 1995	0	40%	60%	Haut + Lunge Über 6 Monate
Enomoto 1999	20%	80%	0	Haut + innere Organe Über 12 Monate

Erstmals wurde bei der PSS in einer einfach-verblindeten zehnmönatigen Studie die klinische Wirksamkeit der ExP im Vergleich zu einer Therapie mit D-Penicillamin belegt. Dabei wurde eine signifikante Besserung der Hauterscheinungen bei 68% der mit ExP behandelten Patienten im Gegensatz zu 32% der Patienten mit D-Penicillamin-Therapie erzielt. Eine signifikante Verschlechterung trat bei 10% der mit ExP und bei 32% der mit D-Penicillamin behandelten Patienten auf (97).

In neueren Studien wurde der therapeutische Erfolg der ExP relativiert. Einerseits profitierten unter Betrachtung des Hautbefundes und der Systembeteiligung über 50% der Patienten mit PSS von einer EXP über mindestens 6 Zyklen innerhalb eines halben Jahres. Dabei verbesserte sich der Hautbefund deutlich, und an den inneren Organen wurde eine Morbustase festgestellt (23, 98, 99). Andererseits wurde jedoch die Wirksamkeit der ExP als immunmodulierende Therapie bei PSS angezweifelt. In unkontrollierten Verlaufsstudien zeigte sich bei einem Teil der Patienten ein morbusstatischer Effekt und bei der Mehrzahl der Patienten ein progredientes Fortschreiten der PSS unter ExP hinsichtlich des Hautbefundes oder der Systembeteiligung (100-

102). Als Verlaufparameter scheinen neben klinischen und apparativen Untersuchungen bisher nur wenige Serumparameter wie IL-6, sIL-2-R und Sulfidoleukotriene geeignet (23, 100).

Trotz allem sind spezifische Serumparameter wie P-III-P, beta-Galaktosidase und andere Entzündungsparameter, die die PSS kennzeichnen, bislang zur Verlaufskontrolle der Therapie mit ExP unzureichend untersucht (80, 89, 103).

1.4. Die Atopische Dermatitis

1.4.1. Epidemiologie

Die AD ist eine chronisch-entzündliche, ekzematöse juckende Erkrankung der Haut. Sie ist mit hohen IgE-Spiegeln im Serum und Eosinophilie assoziiert (104).

Ihre Inzidenz beträgt 5 – 15%. Die AD tritt vornehmlich im Kindesalter mit einer Prävalenz von ca. 10% mit steigender Tendenz auf (26). Eine primäre Manifestation der AD nach der Pubertät wird kaum beobachtet (105). Bis zu 70% der Patienten stammen aus Familien mit positiver Atopie-Anamnese (105). Die AD wird als Resultat einer Interaktion genetischer und exogener Faktoren angesehen (106). Es finden sich abnormale Hautfunktionen, Störungen der zellulären und humoralen Immunität und neurovegetative Störungen. Zudem scheint die Persönlichkeitsstruktur eine entscheidende Rolle zu spielen. Als exogene Einflüsse sind Allergenexposition, Klimabedingungen, Hautirritationen und emotionaler Stress von Bedeutung (105).

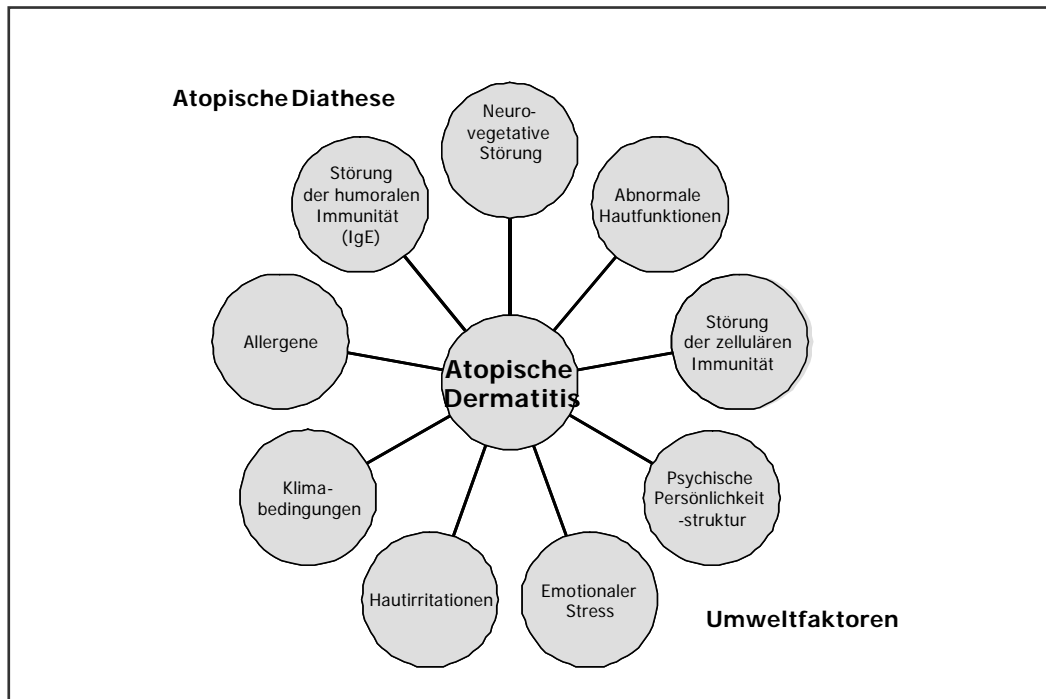


Abbildung 1.2. – Multifaktorielle Pathogenese der Atopischen Dermatitis (nach Braun-Falco)

Immunpathogenetisch ist der Krankheitsverlauf in 2 Phasen zu teilen. Zunächst kommt es in der akuten Phase durch die Aktivierung von Th2-Zellen zur Sekretion von Il-4. Die chronische Phase und die allergische Spättyp-Reaktion sind hingegen Th1-geprägt (107, 108).

In den Hautläsionen von AD-Patienten finden sich Infiltrationen dermalen Monozyten, CD25+ aktivierten Zellen und hohe Zahlen an Eosinophilen. Es kommt zur übermäßiger Sekretion von Inhalten eosinophiler Granula wie z.B. des ECP. Weiterhin sind moderate Parakeratosen und irreguläre Akanthosen der Dermis auffällig (109-111).

Sowohl in den Hautläsionen als auch im Serum der Patienten zeigt sich eine deutliche Dominanz von Th2-Zellen, die in Ansätzen die Entzündlichkeit der akuten AD erklären (112).

Die Diagnose der AD stützt sich auf die seit vielen Jahren etablierte Anwendung der 4 Major- und 23 Minorkriterien von Hanifin und Rajka (113).

Für die Bewertung von Verlauf, Krankheitsschwere und – Intensität haben sich verschiedene Bewertungssysteme etabliert. Dazu gehören die Kriterien von Rajka und Langeland, von Costa und Mitarbeitern sowie der ADASI-Score von Bahmer und Mitarbeitern (114-116). Seit 1993 ist der SCORAD-Score etabliert (117).

1.4.2. Pathoätiogenese

Die Ätiologie der AD ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Insbesondere die Ursache der hohen Spiegel an IgE im Serum vieler Patienten ist nicht endgültig verstanden. Man geht jedoch davon aus, dass es sich primär um Defekte im Bereich der T-Zell-Regulation in Form eines Ungleichgewichts der T-Zell-Untergruppen in Form einer Überstimulation der Th-2-Zellen oder einer Störung der Zytokin-Produktion innerhalb der T-Zell-Untergruppen handelt (107, 118, 119).

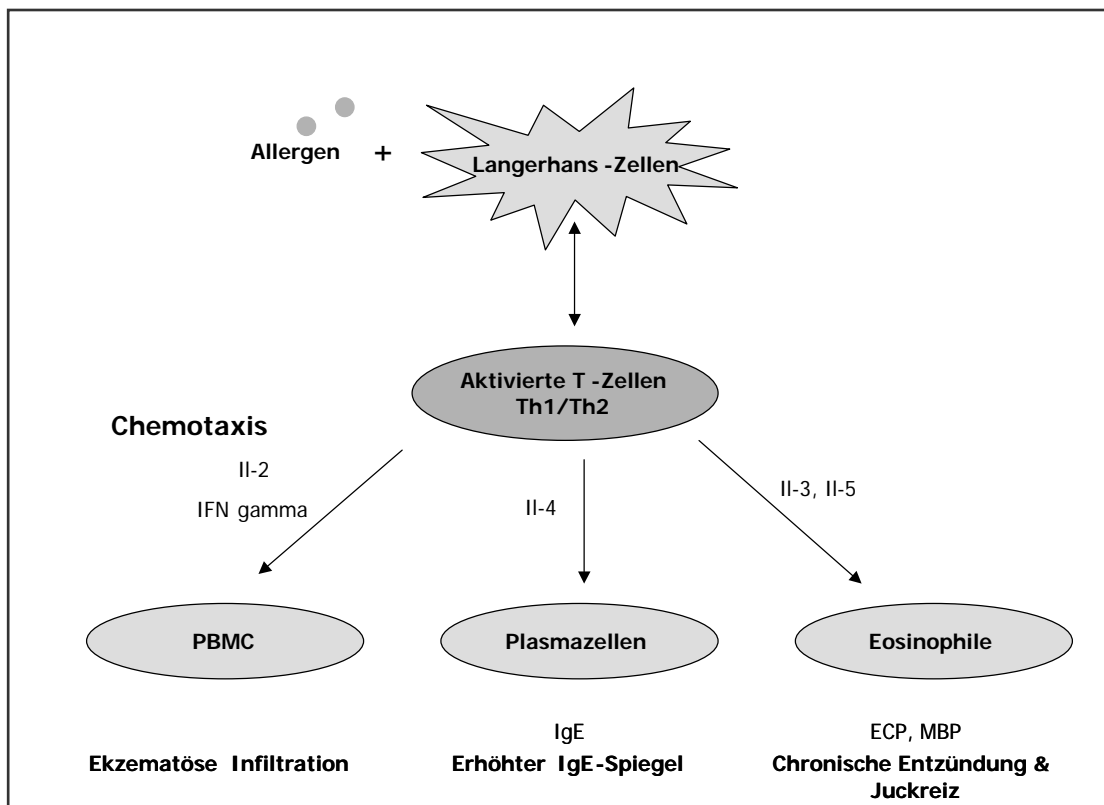


Abbildung 1.3. – Pathoätiologie der Atopischen Dermatitis

Die T-Zellen sind über mehrere Wege an der Immunpathogenese der AD beteiligt. Zum einen produzieren aktivierte T-Zellen IL-4. Dieses verursacht einen Switch der B-Zellen zu IgE-produzierenden Zellen (120). Zusätzliche Signale wie die Interaktion mit T-Zellen über IL-2 und IFN gamma führen zur vermehrten Sekretion von IgE (121). IL-5 ist außerdem für die bereits oben erwähnte vermehrte Sekretion von ECP durch aktive Eosinophilen verantwortlich.

Im Gegensatz dazu hemmt IFN gamma sowohl in vivo und in vitro die IgE-Synthese im Tierexperiment als auch die Il-4-induzierte IgE-Synthese in vitro durch Monozyten im peripheren Blut (122-124). Im Rahmen der AD kommt es zu einem Ungleichgewicht der Produktion von Il-4 und IFN gamma, das möglicherweise den Auslöser der erhöhten IgE-Synthese darstellt (125).

Es wird ebenfalls diskutiert, ob eine genetisch determinierte Änderung des Ektoderms, die Veränderungen durch Reifungsstörungen des T-Zellsystems infolge fehlerhafter Selektion von T-Lymphozyten im Thymus hervorruft (126).

Neben diesen genetischen Faktoren ist auch die psychische Komponente als Auslöser einer Exazerbation der AD nicht zu unterschätzen. Sozialer Stress und Interaktionsprobleme sind neben Störungen der Krankheitsverarbeitung wesentliche Trigger- und Toleranzfaktoren für die Ausprägung von Juckreiz und Hauterscheinungen. Es gibt jedoch keine ausreichenden Untersuchungen über funktionelle Zusammenhänge (127). Man vermutet, dass Schwitzen, Kratzen und Stress potente Induktoren der Vasodilatation im Rahmen der AD sein können (128).

Die atopische Haut ist durch einen Defekt der Hautbarriere und eine Störung der lokalen Zytokinsekretion besonders empfänglich für virale und bakterielle Infektionen (129). Auslösende staphylogene Infektionen können zu einer Exazerbation der AD führen. Bei Besiedlung der Haut mit *S. aureus* kommt es durch dessen Toxine, die als Superantigene fungieren, zur Aktivierung der T-Lymphozyten. Diese führen über eine IgE-vermittelte Immunreaktion zur Verschlechterung der AD (108, 130, 131).

Unter Einfluss des Superantigens Enterotoxin B sezernieren PBMC von AD-Patienten in vitro im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vermehrt Il-4 und Il-5, während IFN gamma in geringerem Maße ausgeschüttet wird. Man geht davon aus, dass es bei Besiedlung der Haut von AD-Patienten durch *S. aureus* zu einer Expansion der Il-4- und Il-5-produzierenden Th2-Klone kommt, welche zum Anstieg der IgE-Synthese und zur Aktivierung der Eosinophilen führen (132, 133).

Außerdem zeigte sich unter dem Einfluss von Zellwandantigenen des *S. aureus* wie LTA und PEG bei PBMC von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden PBMC in vitro eine vermehrte Sekretion von Il-5. Bei gleichzeitiger Exposition gegenüber LTA und PEG ließ sich ein Summationseffekt feststellen, und es

kam zu einer höheren Il-5-Sekretion als bei Einzelexposition. Dieser Effekt könnte Erklärung für die AD-Exazerbation bei Besiedlung mit nicht-Toxinproduzierenden *S. aureus*-Stämmen sein (134).

1.4.3. Zelluläre und serologische Marker

Tabelle 1.6. – Zelluläre und serologische Marker der Atopischen Dermatitis

Im Serum	Im Blut	Im Urin
IgE ges. ECP sE-Selectin Il-4 sIl-2-R sCD14+ Th1/Th2-Switch	NK-Zellen Eosinophile CD4+ T (memory) Zellen CD62+ T (CLA) Zellen	EPX

Der Bestimmung des IgE ges. im Serum kommt diagnostische Bedeutung zu. Gleichzeitig zeigte sich bei der Untersuchung des ECP im Serum eine signifikante Korrelation mit der Krankheitsaktivität sowie der Zahl an Eosinophilen (112, 135, 136). Darüber hinaus erwies sich ECP als spezifisch für die AD, während Serummarker wie sE-Selectin auch bei anderen Erkrankungen im Serum erhöht waren (112).

Außerdem lassen sich erhöhte Spiegel an Il-4 nachweisen, die in der akuten, Th2-dominierten Phase, eine wesentliche Rolle in der Unterhaltung der AD spielen (107).

Einige Studien benutzen sIl-2-R als Serummarker und setzen diesen als Parameter zur Erfolgskontrolle einer Therapie ein. Hohe Spiegel an sIl-2-R sind ebenfalls mit einer hohem Immunaktivität bei AD assoziiert (137).

Für EPX, das ähnliche neurotoxische aber keine epithelschädigenden zytotoxischen Eigenschaften wie das ECP besitzt, konnten im Urin erhöhte Spiegel mit enger Korrelation zur klinischen Aktivität (SCORAD) nachgewiesen werden (138, 139).

Erhöhte Werte für Il-13 aus neonatalen T-Helferzellen werden als ein guter Marker zur Risikoeinschätzung für die Entwicklung atopischer Erkrankungen, insbesondere der AD im Kindesalter genannt (140). Il-13 wird sowohl im Rahmen des IgE-assoziierten Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome (AEDS) als auch im Rahmen des nicht-IgE-assoziierten AEDS in höherem Maße gefunden (141).

Eine noch nicht vollständig geklärte Rolle spielen die Neuropeptide VIP und Substanz P in der Pathogenese der AD. Substanz P fördert die Sekretion von IFN gamma und hemmt die Sekretion von Il-4. Dagegen hat VIP hemmende Effekte auf die Abläufe der AD (142). Toyoda et al. sahen eine enge Korrelation der Plasmaspiegel von Substanz P und der Aktivität der AD (143).

1.4.4. Therapie

Die wichtigste Rolle in der Therapie der AD fällt der Prophylaxe zu. Des weiteren unterscheidet man die Behandlung des akuten Schubs von der Basistherapie.

- Prophylaxe: Meiden von Irritantien, Karenz auslösender Nahrungsmittel, Stillen, Klimatherapie, ggf. psychologische Betreuung
- Basistherapie: harnstoffhaltige Präparate, rückfettende Bäder, feuchte Umschläge auf nässende Läsionen, Antihistaminika, Phototherapie
- Schubtherapie: externe und interne Glukokortikoide, extern Tacrolimus, ggf. intern Cyclosporin A, Bade-PUVA, Phototherapie mit UVB oder UVA-UVB-Kombination (26)

1.5. Die Atopische Dermatitis unter Extrakorporaler Photopherese

Tabelle 1.7. – Atopische Dermatitis unter Extrakorporaler Photopherese

Studie	Klinik	Verlaufsparemeter
Prinz 1994	100% PR (3 Patienten)	Klinik IgE ges. PBMC
Richter 1998	100% PR (3 Patienten)	Klinik IgE ges. ECP
Prinz 1999	71% CR + PR (14 Patienten)	Klinik CD4/CD8-Ratio
Radenhausen 2003	65% CR + PR (10 Patienten)	Klinik ECP sE-Selectin sII-2-R

Bisher wurde die Wirksamkeit der ExP bei schweren Formen der generalisierten AD in 4 Pilotstudien mit einer Beobachtungsdauer von 6-30

Zyklen in Intervallen von 2 bis 8 Wochen untersucht. Alle Studien kamen zu dem Ergebnis, dass sich unter der Therapie mit ExP sowohl eine Besserung der Symptome als auch eine Modulation der Serummarker zeigt.

Richter et al. erreichten bei den untersuchten Patienten eine Reduktion des Scores nach Costa auf etwa 20% des Ausgangswertes (115). Zudem beobachtete man ein deutliches Absinken der vor Therapiebeginn im Vergleich zu Normalpersonen erhöhten Spiegel an ECP und IgE ges. (144).

Die erste Untersuchung durch Prinz et al. zeigte ebenfalls eine deutliche Reduktion des Scores. Hier wurde ein ursprünglich für die Beurteilung von Lymphompatienten genutztes Protokoll verwandt mit einer Spanne von 0 bis 400 Punkten (1). Es fanden sich Ausgangswerte von 378, 378 und 324 Punkten vor ExP und wurden 45, 230 und 49 Punkte nach Abschluss der Behandlung erreicht. Es fiel auch hier eine deutliche Abnahme der IgE-Spiegel im Serum im Verlauf der Therapie auf (10).

In einer zweiten Untersuchung fanden Prinz et al. ihre vorherigen Ergebnisse bestätigt. In der Gruppe der Responder fanden sich bei Verwendung desselben Scores Punktreduktionen auf weniger als 25% der Ausgangswerte. Außer der schon zuvor bemerkten Abnahme der IgE-Spiegel beobachtete man nun die Reduktion der CD4/CD8-Ratio (145).

Radenhausen et al. beobachten bei 65% ihrer Patienten mit schwerer, generalisierter AD eine partielle oder komplette Remission der AD unter ExP-Therapie. Die Klinik wurde mittels SCORAD beurteilt. Außerdem zeigte sich hinsichtlich der Laborparameter eine deutliche Reduktion von sE-Selectin, ECP und sII-2-R unter 9 Zyklen ExP-Therapie (24).

Insgesamt stellte sich die ExP als eine verträgliche und geeignete Maßnahme zur Therapie der schweren, generalisierten Atopischen Dermatitis dar.

1.6. Ziel der Arbeit

In den bisher durchgeführten Studien profitierten durchschnittlich 74% der PSS-Patienten und 84% der AD-Patienten von einer Therapie mittels ExP (10, 23, 24, 97-102, 144, 145). Zur Verlaufskontrolle der AD haben sich serologische und zelluläre Parameter wie IgE ges., ECP und CD4/CD8-Ratio etabliert. Bei der PSS sind Marker wie ANA, P-III-P, CD4/CD8-Ratio, TNF-alpha, Il-2, Il-2-R, Il-6 und beta-Galaktosidase mit der Krankheitsaktivität assoziiert.

Insgesamt ist die Datenlage aufgrund kleiner Patientenkollektive und kurz gefasster Untersuchungsspannen bisher nur unzureichend kontrolliert. Insbesondere bei der PSS sind immunmodulatorische Effekte mittels ExP erst langfristig zu erwarten. Des Weiteren wurde in den Patientenkollektiven nicht zwischen Respondern und Non-Respondern unterschieden. Der Forschungsgegenstand der vorliegenden Arbeit ist durch 3 Fragestellungen gekennzeichnet:

- I. Welche Patienten mit den Erkrankungen PSS und AD profitieren von einer Therapie mittels ExP? Anhand klinischer, apparativer und laborchemischer Parameter wird die Wirksamkeit der ExP bei der Behandlung der Krankheitsbilder kontrolliert.
- II. Gibt es in den Patientenkollektiven mit PSS und AD ein unterschiedliches Ansprechverhalten auf die ExP? Dazu werden Responder und Non-Responder unterschieden.
- III. Anhand welcher Verlaufsparemeter lässt sich die ExP kontrollieren? Hierbei ist zu überprüfen, ob laborchemische Parameter mit der Schwere und dem Verlauf der PSS und AD unter der ExP-Behandlung korrelieren. Daraus lassen sich ebenfalls prognostische Aussagen zur PSS und AD unter ExP ableiten.

2. Kollektiv und Methodik

2.1. Patientenkollektiv

In dieser prospektiven Untersuchung wurden insgesamt 40 Patienten (20 x PSS, 20 x AD) über einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen (AD) bzw. 12 Monaten (PSS) unter ExP-Therapie beobachtet. Alle Patienten erhielten in 2- (AD) bzw. 4-wöchigen (PSS) Intervallen einen Zyklus ExP als immunmodulatorische Mono- bzw. Kombinationstherapie.

2.1.1. Patienten mit Progressiver Systemischer Sklerodermie

Tabelle 2.1. - Patientenkollektiv Progressive Systemische Sklerodermie (*CREST: inkomplett, ohne Ösophagusbeteiligung; **Therapie: Mono = ExP als immunmodulatorische Therapie; Kombi = ExP in Kombination mit Glukokortikoiden, Azathioprin, MTX)

Gesamtkollektiv		20
Frauen		16
Männer		4
Alter		51,5 Jahre <30 – 71>
PSS-Typ	Typ I	9
	Typ II	9
	Typ III	1
	CREST*	1
Zeit zwischen ED und ExP-Beginn	< 1 Jahr	11
	> 1 Jahr	9
ExP-Intervall		4 Wochen (in Ausnahmefällen 8 Wochen)
Hautbeteiligung	Gesamt	20
	Ohne Beteiligung innerer Organe	7
Gefäßbeteiligung		19
Gelenkbeteiligung	Kleine	12
	Große	7

Beteiligung innerer Organe	Gesamt	13
	Ösophagus	10
	Lunge	9
	Niere	4
	Herz	1
Therapie**	Mono	11
	Kombi	9
anti-ScI70 Positiv		12
anti-centromer Positiv		3

Insgesamt wurden 20 an PSS erkrankte Patienten untersucht. Es waren 16 Frauen und 4 Männer mit einem Durchschnittsalter von 51,5 Jahren (30 - 71 Jahre). Von diesen 20 Patienten hatten 9 Patienten eine PSS vom Typ I, 9 vom Typ II, 1 vom Typ III und 1 Patient wies Symptome eines inkompletten CREST-Syndroms auf.

Bei 11 Patienten lag zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und dem Beginn der ExP maximal 1 Jahr, die übrigen 9 erhielten erst mehr als ein Jahr nach Erstdiagnose eine ExP-Therapie. Alle Patienten wurden in Intervallen von 4 Wochen (in Ausnahmefällen bei Krankheit oder Urlaub 8 Wochen) therapiert. 11 von ihnen erhielten die ExP als immunmodulatorische Monotherapie, 9 erhielten aufgrund der Schwere des PSS-Befundes zusätzliche immunmodulatorische Medikamente wie Glukokortikoide, Azathioprin und MTX.

Bei Untersuchungsbeginn wiesen alle Patienten eine Beteiligung der Haut auf. Zusätzlich hatten 19 Patienten eine Beteiligung des Gefäßsystems. Ebenfalls 19 Patienten zeigten eine Beteiligung der Gelenke. Bei 12 Patienten waren bevorzugt die kleinen Gelenke betroffen, während 7 Patienten eine Beteiligung der großen Gelenke zeigten. Außerdem hatte 13 Patienten einen Befall eines oder mehrerer innerer Organe; bei 10 Patienten fand sich eine Beteiligung des Ösophagus, 9 litten unter einem Befall der Lunge. Bei 4 Patienten stellte man eine Nierenbeteiligung, bei einem eine Herzbeteiligung fest.

ENA-Ak waren bei 15 Patienten nachweisbar (12 x anti-ScI70, 3 x anti-centromer). Als Ausschlusskriterien für die ExP galten Schwangerschaft, maligne Erkrankungen, HIV-Infektion und Alter unter 18 Jahre.

2.1.2. Patienten mit Atopischer Dermatitis

Tabelle 2.2. – Patientenkollektiv Atopische Dermatitis

Gesamtkollektiv		20
Frauen		7
Männer		13
Alter		41 Jahre <19 – 67>
Hauttyp	I	1
	II	17
	III	2
	IV	0
Hauptlokalisierung der AD	Gesicht/ Hals	6
	Stamm	5
	Extremitäten	4
	Erythrodermie	5
Zweithäufigste Lokalisation der AD	Gesicht/ Hals	7
	Stamm	2
	Extremitäten	10
	Erythrodermie	1
Befall KOF in %		70 <27 – 100>
Krankheitsbeginn	Geburt	4
	Kleinkindesalter	7
	Jugend	6
	Erwachsenenalter	3
Verlauf der AD	andauernd	14
	in Schüben	6
Asthma		8
Rhinitis		11
Positive Familienanamnese für Atopie		14
Sensibilisierung	Typ I	19
	Typ IV	4
SCORAD initial		78 <53 – 94>
Exp-Intervall		2 Wochen bis zur 12. Woche, anschl. nach Bedarf
Therapie	Exp + Meladinine	8
	Exp + UVADEX	11
	Exp + Meadinine + UVADEX	1
	Low-dose-Steroide intern	2

Von den 20 an AD erkrankten Patienten waren 7 Frauen und 13 Männer mit einem Durchschnittsalter von 41 Jahren (19 - 67 Jahre).

Die meisten Patienten (17) zeigten Hauttyp II, einer Hauttyp I und 2 Patienten Hauttyp III.

Die Hauptlokalisation der AD lag bei 6 Patienten im Kopf-Halsbereich, bei 5 am Stamm und bei 4 an den Extremitäten. Insgesamt 5 Patienten zeigten eine Erythrodermie. Am zweithäufigsten waren Gesicht- und Halsbereich bei 7 Patienten, der Stamm bei 2 Patienten und die Extremitäten bei 10 Patienten betroffen. Ein Patient zeigte als zweithäufigste Lokalisation eine Erythrodermie. Im Mittel waren zu Beginn der Untersuchungen 70% der Körperoberfläche (27 – 100%) von Erscheinungen der AD betroffen.

Die AD lag bei 4 Patienten bereits bei der Geburt vor. Sieben Patienten erkrankten erstmals im Kleinkindesalter, 6 im Laufe ihrer Jugend und 3 Patienten hatten ihren Krankheitsbeginn im Erwachsenenalter.

Bei 14 Patienten zeigten sich ununterbrochen Krankheitserscheinungen, während bei 6 Patienten die AD in Schüben verlief.

Begleitend zeigten 8 Patienten ein Asthma bronchiale und 11 Patienten eine Rhinitis. Die Familienanamnese hinsichtlich Atopie war in 14 Fällen positiv.

Bei 19 Patienten konnte eine Typ-I-Sensibilisierung, bei 4 Patienten eine Typ-IV-Sensibilisierung nachgewiesen werden.

Der SCORAD lag zu Beobachtungsbeginn im Mittel bei 78 Punkten (54 – 94). Acht Patienten erhielten eine Therapie mittels ExP mit Meladinine, 11 ExP mit UVADEX und bei einem Patienten wurde die ExP mit Meladinine und UVADEX durchgeführt. Bei 2 Patienten wurde es im Laufe der Behandlung aufgrund eines schlechten Ansprechens auf die ExP notwendig, Steroide per os als low-dose-Therapie über einen längeren Zeitraum zu verabreichen.

Über einen Zeitraum von 12 Wochen wurde in einem Intervall von 2 Wochen ein Therapiezyklus durchgeführt. Nach 12 Wochen wurden die Intervalle bei Patienten mit einer Besserung des Krankheitsverlaufs auf 4 Wochen verlängert. Alle Patienten wurden mindestens über 12 Wochen therapiert, die Mehrzahl der Patienten erhielt eine ExP-Therapie über insgesamt 20 Wochen. 4 Patienten beendeten die Therapie vor Abschluss der 20. Woche auf eigenen Wunsch aufgrund mangelnder Compliance, aus Angst oder wegen der Abheilung des Hautbefundes.

Alle beobachteten Patienten litten unter einer schweren, generalisierten AD gemäß den Kriterien von Hanifin und Rajka (113) seit mindestens 5 Jahren mit einem SCORAD-Score > 45 Punkte. Die Patienten wurden ausführlich dermatologisch getestet, um während des Verlaufs der Untersuchung eine weitgehende Meidung der entsprechenden klinisch relevanten Provokationsfaktoren zu ermöglichen.

Bei allen Patienten lag eine Therapieresistenz vor insofern als Standard-Therapieverfahren (UVA/UVB, PUVA, extern und intern applizierte Steroide oder Immunsuppressiva) zuvor entweder erfolglos waren oder nur zu einer geringen und kurzfristigen Befundbesserung führten.

Als Ausschlusskriterien für die ExP-Therapie galten Schwangerschaft, HIV-Infektion, maligne Erkrankungen und Alter unter 18 Jahre.

2.2. Die Extrakorporale Photopherese

2.2.1. Ablauf einer Behandlung mit Extrakorporaler Photopherese

Die ExP-Behandlung stellt eine Kombination aus Leukopherese und PUVA-Therapie dar, die in stationärer Behandlung über mehrere Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt wird. Die Therapie wurde mit dem UVAR XTS System (Therakos, London, GB) durchgeführt.

Am Tag 1 werden vor Beginn der Therapie laborchemische Untersuchungen durchgeführt, dann wird vom zuständigen Arzt eine Kubitalvene mit einer Dialylenadel punktiert und über diesen Zugang in 3 aufeinanderfolgenden Entnahme-Zyklen jeweils ca. 250 ml Blut mit einem Zugvolumen von 10-40 ml/min entnommen und der Maschine zugeleitet. Dort erfolgt zunächst die Zentrifugation, die der Auftrennung von Erythrozyten, Leukozyten/ Lymphozyten und Plasma dient. Die leukozytenangereicherte Fraktion nennt man buffy coat. Während der buffy coat (ca. 80 ml pro Entnahmezyklus) sowie eine definierte Menge Plasma (insgesamt ca. 300 ml) sukzessive in einen Sammelbeutel geführt werden, werden dem Patienten nach jedem Entnahmezyklus die Erythrozyten refundiert. Der Inhalt des Sammelbeutels besteht aus 300 ml Plasma, 240 ml buffy coat und 200 ml NaCl-Lösung und hat einen Hämatokrit von etwa 2,5-4,0%. Nach 3 Entnahmezyklen mit einer Gesamtdauer von ca. 90 Minuten ist die Sammelphase beendet. Fortwährend werden dem System 15.000-30.000 Einheiten Heparin zur Verhinderung einer Gerinnselbildung im

Schlauchsystem zugesetzt. Das Psoralen (UVADEX (Ben Venue Laboratoires, Bedford, USA) bzw. Meladinine (Galderma, Freiburg, BRD)) zur Photoaktivierung kann wahlweise einige Stunden vor ExP oral vom Patienten aufgenommen oder direkt in löslicher Form in den Behandlungsbeutel gegeben werden. In jedem Falle sollte der 8-MOP-Spiegel des Sammelbeutels etwa 60-200 ng/ml betragen. Wird das Medikament in definierter Dosis extrakorporal zugeführt, ist eine Überwachung des 8-MOP-Spiegels nicht mehr notwendig. Es ergibt sich eine mittlere Konzentration von 150-200 ng/ml im buffy coat. Die orale Applikation des 8-MOP führt zu inter- und intraindividuell sehr variablen Wirkspiegeln, die letztlich die Effizienz der ExP beeinflussen (146, 147). Die unmittelbare Gabe des Psoralen in den buffy coat ermöglicht es, die Nebenwirkungen für den Patienten wie Übelkeit, Erbrechen und vor allem die Photosensibilität auf ein Minimum zu reduzieren, da sich die im Patientenplasma verdünnten messbaren 8-MOP-Spiegel im unteren Bereich der Nachweisgrenze bewegen. (In der vorliegenden Untersuchung wurde das Psoralen direkt in den buffy coat gegeben.)

Der Inhalt des Entnahmebeutels wird unmittelbar nach der Entnahme in das Kapillarsystem der Maschine geleitet, wo Zellen und Plasma permanent rezirkulieren und der UVA-Bestrahlung ausgesetzt werden. Die durchschnittliche UVA-Dosis beträgt 2 J/cm^2 .

Insgesamt erfährt der Patient nur einen geringen Verlust an Volumen oder zellulären Blutbestandteilen. Kreislaufbelastungen durch Volumenschwankungen von -250ml bis +500ml treten gelegentlich auf. Ebenso ist bei längerfristiger ExP-Therapie die Entwicklung einer mikrozytären Anämien möglich.

Nach Ende der Bestrahlung erfolgt die Reinfusion über die Dialysekanüle. Die Gesamtdauer des Verfahrens beträgt pro Sitzung ca. 3,5-4,0 h.

Am darauffolgenden Tag erfolgt in gleicher Weise der 2. Teil des Behandlungszyklus. Die Zyklen sollten sich im Abstand von etwa 4 Wochen wiederholen. Individuell gibt es jedoch die Möglichkeit die Abstände zwischen den einzelnen Zyklen zwischen 2 und 8 Wochen je nach Bedarf, Erkrankung und Verträglichkeit zu variieren. Die Gesamtdauer der ExP-Therapie richtet sich ebenfalls nach der zu behandelnden Erkrankung.

2.2.2. Überwachung des Patienten

Die Überwachung des Patienten vor Beginn einer ExP-Behandlung besteht aus einem kompletten Staging, das zum einen den Status der Erkrankung evaluiert und zum anderen die pulmonale und renale Funktion, die für die Durchführung der ExP von Relevanz sind, sowie den Infektionsstatus (HIV, Hepatitis, HTLV-1) ermittelt.

Tabelle 2.3. - Protokoll zur Überwachung der PSS-Patienten (*Profil A: Diff. Blutbild, Gerinnungsstatus, Leber- und Gallenwegsenzyme, Herzenzyme, Nierenretentionswerte, Entzündungsparameter, Elektrolyte)

Vor jedem Zyklus			
1. Tag	Vor ExP	Vene	Profil A*
		Buffy coat	Diff-BB
	Nach ExP	Vene	Gerinnung
2. Tag	Vor ExP	Vene	Gerinnung
			Diff-BB
			ANA
	Buffy coat	Diff-BB	
	Nach ExP	Vene	Gerinnung
Alle 3 Monate zusätzlich			
1. Tag	Vor ExP	Vene	Il-2
			Il-2-R
			Il-6
			TNF-alpha
			IgG, IgA, IgM
			beta-Galaktosidase
			P-III-P
2. Tag	Vor ExP	Vene	Il-2
			Il-2-R
			Il-6
			CD4/CD8-Ratio
			C3/C4
			IgG, IgA, IgM
			ANA
			ENA
	Urin	Urinstatus	

Alle 6 Monate
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ausmessung des Faustschlussdefizit nach Volumenmethode mit Silikonmasse ○ Bestimmung der Koriumdicke mittels 20MHz-Sonografie im Bereich des Thenar ○ Kapillaroskopie zur Beurteilung des Kapillarbetts des Nagelhäutchens ○ Beurteilung des Raynaud-Phänomens der Hände bei 4 Grad Celsius über 2 Minuten unter Kaltluftgebläse (Cynosure ® Smart Cool) ○ Beurteilung der Gelenkbeweglichkeit ○ Durchführung eines Lungenfunktionstestes (VC, TLC) ○ Ösophagusbreischluck (Motilitätsbeurteilung), ggf. Ösophagusmanometrie ○ Kreatinin-Clearance ○ Proteinbestimmung im 24-Stunden-Urin ○ SDS-Disc-Elektropherese im Urin

Tabelle 2.4. - Protokoll zur Überwachung der AD-Patienten (*Profil A: Diff. Blutbild, Gerinnungsstatus, Leber- und Gallenwegsenzyme, Herzenzyme, Nierenretentionswerte, Entzündungsparameter, Elektrolyte)

Vor jedem Zyklus			
1. Tag	Vor ExP	Vene	Profil A*
			IgE ges.
			ECP
			sII-2-R
			sII-4-R
		sE-Selectin	
		Buffy coat	Diff-BB
	Nach ExP	Vene	Gerinnung
2. Tag	Vor ExP	Vene	Gerinnung
			Diff-BB
			sII-2-R
			sII-4-R
			sE-Selectin
		CD4/CD8-Ratio	
			Buffy coat
	Nach ExP	Vene	Gerinnung
<ul style="list-style-type: none"> ○ Erhebung des SCORAD 			

Die in die Auswertung einfließenden laborchemischen Parameter entsprechen mit Ausnahme von CD4/CD-Ratio, ANA-Titer und ENA den am 1. Tag vor ExP-Beginn aus der Vene entnommenen Werten.

2.3. Ausgewählte Laborparameter

Tabelle 2.5. – Ausgewählte Laborparameter im Überblick

Parameter	Methode	Referenzbereich gemäß	
		Hersteller	
II-2	LIA	< 1,16 U/ml	
sII-2-R	LIA	676–2132 pg/ml	
sII-4-R	LIA	18-46 pg/ml	
II-6	LIA	< 5,4 pg/ml	
TNF-alpha	LIA	< 8,1 pg/ml; <i>Referenzwerte gemäß Labor:</i> < 12 pg/ml	
P-III-P	RIA	0,3–0,8 E/ml	
beta-Galaktosidase	Fluorometrie	2,8–25,0 nmol/h/ml	
ECP	LIA	< 24 ng/ml	
sE-Selectin	LIA	29,1–63,4 ng/ml	
IgE ges.	LIA	Altersabhängig, Erw. < 378 IU/ml	

IgG, IgA, IgM	Nephelometrie	IgG 7,0–16,0 g/l IgA 0,7–4,0 g/l IgM 0,4–2,3 g/l <i>Gemäß Labor:</i> IgG 2-4 mg/dl, IgA 0,15-0,6 mg/dl, IgM <0,1 mg/dl	Dade Behring BN II der Firma Dade Behring GmbH, Biology Group, Marburg, Deutschland
Sci70-Ak	LIA	< 15 U/ml	ANA-6-Antigen Profil der Firma Milenia Biotec GmbH, Bad Nauheim, Deutschland
centromer-Ak	IFT	< 1:320	Antikörper der Firma Euroimmun, Groß Grönau. Deutschland
Lymphozyten-Differenzierung	IFT	NK-Lymphozyten 5-26% B-Lymphozyten 5-22% T-Lymphozyten 5-22%	MultiTEST TM IMK der Firma BD Biosciences, San Jose, USA

Die aufgeführten Testverfahren unterscheiden sich je nach untersuchtem Agens in Inkubationszeit und verwandten Ak- und Marker-Lösungen.

2.3.1. Line-Immunoassay (LIA)

Als Festphase dient beim LIA eine mit spezifischen Ak beschichtete Polystyrolkugel oder eine Mikrotiterplatte. Nach Zugabe des zu untersuchenden Materials und eines weiteren markierten Ak bilden sich während der Inkubation Sandwichkomplexe aus. Ungebundene Komponenten werden in der folgenden Waschung entfernt. Anschließend wird eine chromogenetische Lösung zugefügt. Sie wird durch die gebundenen Enzyme in der erneuten Inkubation umgesetzt. Die resultierende Lichtemission lässt sich photometrisch bestimmen und ist direkt proportional zur Konzentration des im Patientensubstrat zu ermittelnden Agens.

2.3.2. Radioimmunoassay (RIA)

Aus einem wandständigen Ak, dem zu ermittelnden Agens und einem weiteren radioaktiv-markierten Ak bilden sich Komplexe. Nach Ablauf der Reaktion werden die freien Traceranteile durch Dekantieren und Nachwaschen entfernt.

Der spezifische gebundene Traceranteil wird hernach mit einem Gammazähler gemessen.

2.3.3. Nephelometrie

In einer Küvette werden Antigene der Probe und das entsprechende Ak-Serum gemischt und unmittelbar die Eingangsmessung (in der Küvette Ag und Ak, keine Komplexe) vorgenommen. Mittels einer Leuchtdiode (Wellenlänge 840 nm) wird ein nahezu paralleler Lichtstrahl auf die Küvette gerichtet. An bestehenden Ag-Ak-Komplexen würde das Licht gestreut; diese Streustrahlung wird gemessen.

Nach der Bildung von Ag-Ak-Komplexen misst man in der sogenannten Endmessung die an den Ag-Ak-Komplexen entstandene Streustrahlung.

Das Ergebnis der Messung ist ein Subtraktionsergebnis von End- und Eingangsmessung.

Im Ak-Überschuss-Bereich (jedes zugegebene Ag wird gebunden) ist die Intensität der Streustrahlung proportional zur zugegebenen Ag-Menge.

2.3.4. Immunfluoreszenz-Test (IFT)

Substratkombinationen aus humanen Epithelzellen und Primatenleber werden beim IFT mit verdünntem Patientenserum inkubiert. Bei positiven Proben binden sich spezifische Ak der Klassen IgA, IgG und IgM an die Zellkern-Antigene. Sie werden in einem zweiten Inkubationsschritt mit Fluorescein-markierten anti-human-Ak angefärbt und im Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht.

2.3.5. Fluorometrie

Die Aktivität des Enzyms beta-Galaktosidase wird anhand der vom Enzym aus 4-Methylumbelliferon-beta-galaktopyranosid freigesetzten Menge an Methylumbelliferon bestimmt. Dazu wird der Probe des aufgearbeiteten Patientenserums Methylumbelliferon-beta-Galaktopyranosid zugegeben und die Mischung im Wasserbad inkubiert. Anschließend wird die Probe ins Eisbad gestellt und Glycin-Carbonat-Puffer zugegeben. Die Probe wird zentrifugiert und am Fluorometer gemessen.

2.4. Scores

2.4.1. Der PSS-Score

Unter Zuhilfenahme eines eigens entwickelten Scores wurde der klinische Verlauf der PSS zu Beginn, nach 6 und 12 Monaten ExP-Therapie beurteilt.

Berechnungsformel:

Hautbefund + Gefäßbefund + Gelenkbefund + 2*(Lungenbeteiligung + Ösophagusbeteiligung + Nierenbeteiligung) = Gesamtpunktzahl

Tabelle 2.6. – PSS-Score

Hautbefund 1/3 (PSS-Typ + Faustschluss + Hautdicke) Max. 9/3 Punkte	0	Kein Hautbefall		
	1	Typ I	Faustschlussdefizit 1 - 19 ml	Koriumdicke ≤ 1499 µm
	2	Typ II	Faustschlussdefizit 20 - 29ml	Koriumdicke 1500 - 2499 µm
	3	Typ III	Faustschlussdefizit ≥ 30ml	Koriumdicke ≥ 2500 µm
Gefäßbefund Max. 3 Punkte	0	Keine Gefäßbeteiligung		
	1	Teleangiektasien und/oder pathologische Kapillaroskopie		
	2	und/oder Raynaud-Phänomen		
	3	und/oder Rattenbißnekrosen		
Gelenkbefund Max. 3 Punkte	0	Keine Gelenkbeteiligung		
	1	Beteiligung kleiner Gelenke		
	2	Beteiligung großer Gelenke		
	3	Deutliche Bewegungseinschränkung mit Kontrakturen		
Lungenbefund Max. 3 Punkte	0	Keine Lungenbeteiligung		
	1	VC und/oder TLC 76 - 85%		
	2	VC und/oder TLC 66 - 75%		
	3	VC und/oder TLC ≤ 65%		
Ösophagusbefund Max. 3 Punkte	0	Keine Ösophagusbeteiligung		
	1	Nachweisbare Hypomotilität des distalen Ösophagus		
	2	Deutliche Hypomotilität des distalen/ mittleren Ösophagus		
	3	Schwere Hypomotilität		
Nierenbefund Max. 3 Punkte	0	Keine Nierenbeteiligung		
	1	Kreatinin-Clearance 91 - 100ml/min mit/ohne Proteinurie		
	2	Kreatinin-Clearance 81 - 90 ml/min mit/ohne Proteinurie		
	3	Kreatinin-Clearance ≤ 80 ml/min mit/ohne Proteinurie		
Max. Gesamtpunktzahl	27	9/3 + 3 + 3 + 2*(3 + 3 + 3)		

Pro Teilgebiet werden maximal 3 Punkte entsprechend den oben aufgeführten Kriterien vergeben. Die Punktsumme aus der Beteiligung der inneren Organe wird mit dem Faktor 2 multipliziert, da die Beteiligung innerer Organe wesentlich die Prognose und den Verlauf der PSS beeinflussen. Insgesamt ist eine maximale Summe von 27 Punkten zu erreichen.

Eine Veränderung der Gesamtpunktzahl $\leq 1,9$ im Verlauf wird als stabiler Befund gewertet. Alle Veränderungen $\geq 2,0$ gelten als Veränderung im Sinne einer Remission oder Progression der PSS, da sich durch eine Veränderung eines Organbefundes eine Differenz von mindestens 2 Punkten ergibt. Eine alleinige Veränderung des Hautbefundes, die kleinere Punktdifferenzen verursacht, gilt in der Gesamtbewertung als nicht ausreichend für eine systemische Remission/ Progression.

2.4.2. Der SCORAD-Score

Zur Beurteilung des klinischen Verlaufs der Patienten mit AD wurde der SCORAD-Score (117) mit folgender Berechnungsformel verwendet:

$$1/5 \cdot \text{Befallene Körperoberfläche} + 7/2 \cdot (\text{Hauttrockenheit} + \text{Erythem} + \text{Ödem} + \text{Nässende Hautläsionen} + \text{Exkoriationen} + \text{Lichenifikation}) + \text{Schlafprobleme} + \text{Pruritus} = \text{Gesamtpunktzahl}$$

Tabelle 2.7. – SCORAD-Score

Befallene Körperoberfläche in % (gemäß Neunerregel)		
Hauttrockenheit (Beurteilung an nicht-befallenen Stellen)	0	Nicht vorhanden
	1	Mild
	2	Moderat
	3	Schwer
Erythem	0	Nicht vorhanden
	1	Mild
	2	Moderat
	3	Schwer
Ödem/ Papeln	0	Nicht vorhanden
	1	Mild
	2	Moderat
	3	Schwer

Nässende Hautläsionen/ Krusten	0	Nicht vorhanden
	1	Mild
	2	Moderat
	3	Schwer
Exkorationen	0	Nicht vorhanden
	1	Mild
	2	Moderat
	3	Schwer
Lichenifikation	0	Nicht vorhanden
	1	Mild
	2	Moderat
	3	Schwer
Schlafprobleme in den letzten 3 Tagen und Nächten	0 – 10	Nach Patientenangaben
Pruritus in den letzten 3 Tagen und Nächten	0 - 10	Nach Patientenangaben
Max. Punktzahl	103	

2.5. Statistik

Es wurden für alle erhobenen Werte arithmetisches Mittel, Standardabweichung, Minimum und Maximum mit Hilfe von WindowsExcel 2000 (Microsoft Corporation, USA) und SPSS 9.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) bestimmt.

Das Verhalten verschiedener Parameter untereinander wurde nach Durchführung einer Multivarianzanalyse mit Messwiederholung mit Hilfe des Student T-Tests für unabhängige Paare berechnet (SPSS Inc., Chicago, USA). P-Werte < 0,05 wurden als signifikant betrachtet.

Veränderungen der Laborwerte über den Beobachtungszeitraum (vor/ nach ExP-Therapie) wurden mit Hilfe des Student T-Test für abhängige Paare berechnet (SPSS Inc., Chicago, USA). P-Werte < 0,05 wurden als signifikant betrachtet.

3. Ergebnisse

3.1. Ausgewählte Verlaufsparemeter bei der Progressiven Systemischen Sklerodermie

3.1.1. Ausgangsstaging (Staging I)

Tabelle 3.1. – PSS-Typ und Organbeteiligung (*inkomplettes CREST: ohne Ösophagusbeteiligung)

PSS-Typ	Anzahl Patienten	Ösophagus-beteiligung	Lungen -beteiligung	Nieren-beteiligung
I	9	6	4	2
II	9	3	4	1
III	1	1	1	1
Inkomplettes CREST*	1	0	0	0

Bereits im Ausgangsstaging zeigten 13 Patienten unabhängig vom Typ der PSS (I – III) eine Beteiligung eines oder mehrerer innerer Organe. Dabei waren bevorzugt Ösophagus und Lunge betroffen. Da einige Patienten eine Beteiligung mehrerer innere Organe gleichzeitig aufwiesen, war die Summe der Organbeteiligungen z.T. höher als die Zahl der Patienten (betrifft Tabelle 3.1. und 3.2.).

Tabelle 3.2. – ENA-Ak und Organbeteiligung bei Progressiver Systemischer Sklerodermie

PSS-Typ	Anzahl Patienten	Ösophagus-beteiligung	Lungen –beteiligung	Nieren-beteiligung
anti-Sc170-positiv	12	6	4	3
anti-centromer-positiv	3	1	1	1
ENA-negativ	5	3	4	0

Bei 12 Patienten waren Sc170-Ak nachweisbar. Diese Patienten zeigten ein ausgeprägteres Befallsmuster der PSS als die Patienten mit anti-centromer-Ak.

In den Tabellen 3.3. (Staging I), 3.4. (Staging II) und 3.5. (Staging III) werden Erhöhungen ausgewählter spezifischer Laborparameter der PSS über die Grenzwerte hinaus in Abhängigkeit zum Befallsmuster der PSS der untersuchten Patientengruppe (vertikal) gesetzt. In der Spalte „Gesamt“ sind die Daten aller 20 Patienten zusammengefasst. In der folgenden Spalte „nur Haut“ werden die Daten der Patienten mit ausschließlicher Hautbeteiligung aufgeführt. In den Spalten „Gelenke“ und „innere Organe“ finden sich alle Patienten, die im bisherigen Verlauf der PSS eine Beteiligung von Gelenken und/ oder inneren Organen aufweisen. Einige Patienten haben im Rahmen der PSS eine Beteiligung mehrerer Organe; ihre Daten erscheinen daher in mehr als einer Spalte.

Tabelle 3.3. – Ergebnisse Ausgangsstaging (Staging I), Patientenanteil in % [Ö = Ösophagus, L = Lunge, N = Niere]

Erhöhte Parameter	Grenzwerte	Gesamt	Organbeteiligung				
			Nur Haut	Gelenke	Innere Organe		
					Ö	L	N
CRP	$\geq 5,0 \text{ mg/l}$	47,1	33,3	66,7	55,6	71,4	50,0
II-2-R	$\geq 900 \text{ U/ml}$	28,6	0,0	42,7	57,1	37,5	0,0
II-6	$\geq 5,4 \text{ pg/ml}$	35,7	0,0	57,1	57,1	62,5	0,0
TNF alpha	$\geq 12,0 \text{ pg/ml}$	42,9	0,0	57,1	57,1	62,5	0,0
P-III-P	$\geq 0,8 \text{ E/ml}$	66,7	60,0	62,5	57,1	87,5	100,0
beta-Gal.	$\geq 11,0$ <i>nmol/h/ml</i>	93,3	100,0	87,5	85,7	62,5	100,0
CD4/CD8	$\geq 2,0$	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
ANA	$\geq 1:2560$	40,0	28,6	41,7	60,0	44,4	66,7
anti-Sci70	<i>Positiv</i>	60,0	85,7	61,5	60,0	44,4	75,0
anti-centromer	<i>Positiv</i>	15,0	14,3	15,4	10,0	11,1	25,0

Im Gesamtkollektiv waren im Ausgangsstaging (Staging I) bei weniger als der Hälfte der Patienten eine erhöhte entzündliche Aktivität (CRP 47,1%), erhöhte Werte für II-2-R (28,6%), II-6 (35,7%), TNF-alpha (42,9%) und den ANA-Titer (40,0%) zu beobachten. Das P-III-P zeigte bei 66,7% der Patienten erhöhte Werte, die beta-Galaktosidase bei 93,3% und die CD4/CD8-Ratio lag bei allen

Patienten über dem Grenzwert. Bei 60% der Patienten waren Ak gegen Scl70 und bei 15% der Patienten gegen centromer nachweisbar.

Patienten mit reiner Hautbeteiligung zeigten in ca. 30% der Fälle eine Erhöhung des CRP (33,3%) und des ANA-Titers (28,6%). Das P-III-P lag bei 60% der Patienten über dem Grenzwert, die beta-Galaktosidase (100%) und die CD4/CD8-Ratio (100%) bei allen Patienten. Kein Patient wies erhöhte Werte für Il-2-R, Il-6 und TNF-alpha auf.

Im Kollektiv der Patienten mit ausschließlicher Hautbeteiligung waren bei 85,7% der Patienten Ak gegen Scl70, bei 14,3% der Patienten Ak gegen centromer nachweisbar.

Im Rahmen einer Gelenkbeteiligung zeigten ca. 2/3 der Patienten ein auffälliges CRP (66,7%) und P-III-P (62,5%). Etwa 57% der Patienten überschritten den Grenzwert für Il-6 (57,1%) und TNF-alpha (57,1%). Bei weniger als der Hälfte der Patienten waren Il-2-R (42,7%) und der ANA-Titer (41,7%) pathologisch. Die beta-Galaktosidase war bei 87,5% der Patienten über dem Grenzwert. Die CD4/CD8-Ratio (100%) lag bei allen Patienten ≥ 2 . Bei 61,5% waren Scl70-Ak nachweisbar, 15,4% der Patienten hatten Ak gegen centromer.

Etwa die Hälfte der Patienten mit einer Ösophagusbeteiligung zeigten erhöhte Werte für das CRP (55,6%), Il-2-R (57,1%), Il-6 (57,1%), TNF-alpha (57,1%) und P-III-P (57,1%). Die beta-Galaktosidase war bei 85,7% der Patienten, der ANA-Titer bei 60% und die CD4/CD8-Ratio (100%) bei allen Patienten mit Ösophagusbeteiligung erhöht. Bei 60% der Patienten waren Scl70-Ak nachweisbar. 10% der Patienten zeigten anti-centromer-Ak.

Im Rahmen einer Lungenbeteiligung lagen bei 71,4% der Patienten die CRP-Werte über dem Grenzwert, das P-III-P sogar bei 87,5%. Das Il-6, TNF-alpha und die beta-Galaktosidase waren bei 62,5% der Patienten pathologisch. Etwa 40% der Patienten wiesen auffällige Werte für Il-2-R (37,5%) und den ANA-Titer (44,4%) auf. Die CD4/CD8-Ratio war bei allen Patienten erhöht. Bei 44,4% der Patienten waren Scl70-Ak, bei 11,1% anti-centromer-Ak nachweisbar.

Patienten mit einer Nierenbeteiligung zeigten in 50% der Fälle ein erhöhtes CRP und in 66,7% der Fälle einen auffälligen ANA-Titer. Il-2-R (0%), Il-6 (0%) und TNF-alpha (0%) lagen bei allen Patienten unter dem Grenzwert. Beim P-III-P (100%), der beta-Galaktosidase (100%) und der CD4/CD8-Ratio (100%) zeigten alle Patienten erhöhte Werte. Bei 75% der Patienten waren Scl70-Ak, bei 25% anti-centromer-Ak nachweisbar.

3.1.2. Staging II

Tabelle 3.4. – Ergebnisse Staging II, Patientenanteil in % [Ö = Ösophagus, L = Lunge, N = Niere]

Erhöhte Parameter	Grenzwerte	Gesamt	Organbeteiligung				
			Nur Haut	Gelenke	Innere Organe		
					Ö	L	N
CRP	$\geq 5,0 \text{ mg/l}$	25,0	0,0	36,4	27,3	33,3	25,0
Il-2-R	$\geq 900 \text{ U/ml}$	14,3	0,0	20,0	22,2	40,0	0,0
Il-6	$\geq 5,4 \text{ pg/ml}$	28,6	0,0	40,0	33,3	60,0	0,0
TNF alpha	$\geq 12,0 \text{ pg/ml}$	46,7	66,7	40,0	30,0	66,7	0,0
P-III-P	$\geq 0,8 \text{ E/ml}$	64,7	66,7	45,5	58,3	71,43	50,0
beta-Gal.	$\geq 11,0$ <i>nmol/h/ml</i>	47,1	66,7	81,8	50,0	14,3	50,0
CD4/CD8	$\geq 2,0$	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
ANA	$\geq 1:2560$	26,3	0,0	33,3	33,3	25,0	25,0

Nach 6-monatiger, immunmodulatorischer Therapie mittels ExP konnte die Zahl der Parametererhöhungen in nahezu allen Kategorien konstant gehalten oder deutlich gesenkt werden.

Im Gesamtkollektiv fiel der Anteil der Patienten mit pathologischen Werten für alle Parameter mit Ausnahme des TNF-alpha (42,9%/46,7%), des P-III-P (66,7%/64,7%) und der CD4/CD8-Ratio (100%/100%).

Im Rahmen einer reinen Hautbeteiligung stieg der Anteil der Patienten mit einer TNF-alpha-Erhöhung (vorher 0,0%) und P-III-P-Erhöhung (vorher 60,0%) auf 66,7%. Ein konstanter Teil der Patienten zeigte pathologische Werte für die CD4/CD8-Ratio (100%). In den übrigen Kategorien konnte der Patientenanteil mit pathologischen Werten gesenkt werden.

Im Rahmen einer Gelenkbeteiligung zeigten hinsichtlich fast aller Parameter weniger Patienten eine Erhöhung in den pathologischen Bereich. Die CD4/CD8-Ratio blieb bei allen Patienten über dem Grenzwert.

Ein etwa konstanter Patientenanteil mit Ösophagusbeteiligung zeigte auffällige Werte für das P-III-P (57,1%/58,3%) und die CD4/CD8-Ratio (100%/100%). Alle anderen Parameter waren bei weniger Patienten über der Norm.

Patienten mit einer Lungenbeteiligung zeigten in etwa konstanter Zahl pathologische Werte für IL-2-R (37,5%/40%), TNF-alpha (62,5%/66,7%) und CD4/CD8-Ratio (100%/100%). Die übrigen Parameter lagen bei einem geringeren Patientenanteil im pathologischen Bereich.

Weiterhin zeigten alle Patienten mit einer Nierenbeteiligung eine Erhöhung der CD4/CD8-Ratio und keiner der Patienten wies pathologische Werte für IL-2-R, IL-6 und TNF-alpha auf. Die übrigen Parameter lagen bei weniger Patienten im pathologischen Bereich.

3.1.3. Abschlussstaging (Staging III)

Tabelle 3.5. – Ergebnisse Abschlussstaging (Staging III), Patientenanteil in % [Ö = Ösophagus, L = Lunge, N = Niere]

Erhöhte Parameter	Grenzwerte	Gesamt	Organbeteiligung				
			Nur Haut	Gelenke	Innere Organe		
					Ö	L	N
CRP	$\geq 5,0 \text{ mg/l}$	44,4	100,0	46,2	33,3	50,0	20,0
IL-2-R	$\geq 900 \text{ U/ml}$	16,7	0,0	16,7	23,1	16,7	20,0
IL-6	$\geq 5,4 \text{ pg/ml}$	22,2	0,0	33,3	23,1	25,0	0,0
TNF alpha	$\geq 12,0 \text{ pg/ml}$	16,7	100,0	25,0	15,4	16,7	20,0
P-III-P	$\geq 0,8 \text{ E/ml}$	57,9	0,0	53,9	69,2	58,3	80,0
beta-Gal.	$\geq 11,0$ <i>nmol/h/ml</i>	72,2	0,0	75,0	75,0	81,8	75,0
CD4/CD8	$\geq 2,0$	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
ANA	$\geq 1:2560$	15,0	0,0	21,4	14,3	15,4	0,0

Nach 12-monatiger ExP-Therapie war im Gesamtkollektiv der Anteil der Patienten mit erhöhten entzündlichen (CRP (47,1%/44,4%); Il-2-R (28,6%/16,7%); Il-6 (35,7%/22,2%); TNF-alpha (42,9%/16,7%)) und fibroblastischen (P-III-P (66,7%/57,9%); beta-Galaktosidase (93,3%/72,2%)) Parametern deutlich abgesunken. Der ANA-Titer war zu Beginn bei 40,0% der Patienten erhöht und zeigte sich nun bei 15% der Patienten $\geq 1: 2560$. Die CD4/CD8-Ratio lag weiterhin bei allen Patienten im pathologischen Bereich.

Alle Patienten mit reiner Hautbeteiligung zeigten ein erhöhtes CRP (33,3%/100%), ein erhöhtes TNF-alpha (0,0%/100%) und eine erhöhte CD4/CD8-Ratio (100%/100%). Die übrigen Parameter lagen bei allen Patienten unter dem Grenzwert.

Im Rahmen einer Gelenkbeteiligung fiel der Patientenanteil mit Parametererhöhungen in den pathologischen Bereich für die entzündlichen (CRP (66,7%/46,2%), Il-2-R (42,7%/16,7%), Il-6 (57,1%/33,3%), TNF-alpha (57,1%/25,0%)) und fibroblastischen (P-III-P (62,5,1%/53,9%), beta-Galaktosidase (87,5%/75,0%)) Parameter und den ANA-Titer (41,7%/21,4%) deutlich ab. Die CD4/CD8-Ratio (100%/100%) blieb weiterhin bei allen Patienten über dem Grenzwert.

Weniger Patienten mit einer Ösophagusbeteiligung zeigten eine Erhöhung des CRP (55,6%/33,3%), des Il-2-R (57,1%/23,1%), des Il-6 (57,1%/23,1%), des TNF-alpha (57,1%/15,4%), der beta-Galaktosidase (85,7%/75,0%) und des ANA-Titers (60%/14,3%). Hingegen stieg der Anteil der Patienten mit erhöhten Werten für das P-III-P (57,1%/69,2%) an. Die CD4/CD8-Ratio (100%/100%) blieb bei allen Patienten im pathologischen Bereich.

Im Rahmen der Lungenbeteiligung zeigte ein deutlich geringer Teil der Patienten entzündliche Aktivität der PSS (CRP (71,4%/50%); Il-2-R (37,5%/16,7%); Il-6 (62,5%/25,0%); TNF-alpha (62,5%/16,7%)). Ebenso sank der Patientenanteil mit Erhöhungen des P-III-P (87,5%/58,3%) und des ANA-Titers (44,4%/15,4%). Die beta-Galaktosidase lag bei 81,8% der Patienten

(vorher 62,5%) über dem Grenzwert. Die CD4/CD8-Ratio war weiterhin bei allen Patienten im pathologischen Bereich (100%/100%).

20% der Patienten mit einer Nierenbeteiligung zeigten pathologisch erhöhte Werte für das CRP (50%/20%), den Il-2-R (0,0%/20,0%) und das TNF-alpha (0,0%/20,0%). Etwa 80% der Patienten wiesen auffällige Werte für P-III-P (100%/80%) und die beta-Galaktosidase (100%/75%) auf. Die CD4/CD8-Ratio (100%/100%) blieb bei allen Patienten über dem Grenzwert. Die übrigen Parameter (Il-6, ANA) waren bei allen Patienten unter den Grenzwert reduziert worden.

Insgesamt zeigte sich - mit wenigen Ausnahmen - nach einem Jahr ExP-Therapie eine Abnahme aller Parametererhöhungen. Insbesondere die entzündliche und fibroblastische Aktivität sowie der ANA-Titer konnten mittels ExP deutlich reduziert werden.

3.1.4. Gesamtergebnisse im Verlauf

Tabelle 3.6. – Gesamtergebnisse der PSS-Patienten im Verlauf (Messdaten und Laborwerte als Mittelwerte), * n.d. = not demand

	Staging I	Staging II	Staging III
Therapie			
Monotherapie	11	11	11
Kombitherapie	9	9	9
Hautbefunde			
Faustschluss rechts			
komplett	8	10	12
Inkomplett	12	10	8
Mittelwert Faustschlussdefizit	35	30	30
Faustschluss links			
Komplett	8	10	12
Inkomplett	12	10	8
Mittelwert Faustschlussdefizit	32,22	26,50	28,50
Rattenbißnekrosen	11	9	7
Mikrostomie	16	17	17
Teleangiektasien	8	7	8
Calcinosis cutis	3	1	1

Raynaud-Phänomen		19	19	19
Hautsonografie rechter Thenar				
D		11,00	12,82	10,15
T		2532,17	1970,10	2048,08
Hautsonografie linker Thenar				
D		8,86	10,91	12,85
T		2385,14	2069,82	1970,31
Laserdoppler				
o.B.		11	n.d.*	11
pathologisch		9	n.d.*	9
Organbefunde				
Gelenke				
Kleine		12	10	11
Große		7	7	8
Lunge				
Subjektive Kurzatmigkeit		5	7	7
Reduzierte Lungenfunktion		9	8	12
VC		89,84	95,43	91,14
TLC		93,92	97,00	91,85
Ösophagus				
Subjektive Dysphagie		10	9	8
Hypomotilität		10	11	8
Niere				
o.B.		16	16	16
pathologisch (Eiweiß, Kreatinin-Clearance)		4	4	4
Laborbefunde		<i>Normwerte</i>		
BSG				
1. Stunde	< 10 mm	27,25	22,95	23,25
2. Stunde	< 20 mm	58,10	48,63	49,35
CRP	< 5,0 mg/l	7,89	3,42	7,84
II-2	< 1,2 U/ml	0,50	0,55	0,50
II-2-R	300–900U /ml	775,00	694,43	698,06
II-6	< 5,4 pg/ml	7,97	11,45	6,15
TNF-alpha	< 12 pg/ml	12,39	11,88	8,03
beta-Galaktosidase	2,8–11,0 nmol/h/ml	28,23	18,01	21,71
P-III-P	0,3– 0,8 E/ml	0,81	0,98	0,94
T-Lymphozyten von Lymphozyten	55 –84%	73,78	68,30	67,63
T-Suppressor-Zellen	220 – 580	177,20	193,80	185,84

T-Helfer-Zellen	<i>500 – 900</i>	659,0	502,9	588,2
NK-Zellen	<i>90 - 590</i>	135,1	149,6	169,2
B-Lymphozyten	<i>70 – 210</i>	153,1	145,8	202,1
CD4/CD8-Ratio	<i>< 2,0</i>	3,99	3,17	3,53
IgG	<i>2 – 4 mg/dl</i>	46,15	54,86	36,15
IgA	<i>0,15– ,6mg/dl</i>	15,23	15,93	12,81
IgM	<i>< 0,1 mg/dl</i>	10,15	9,86	10,94
ANA	<i>< 1:20</i>	2084,21	1875,79	1706,00
anti-Scl70 positiv	<i>negativ</i>	12	10	9
anti-centromer positiv	<i>negativ</i>	3	3	3

Insgesamt war unter ExP-Therapie im Bereich der Haut bei 40% der Patienten eine Besserung zu sehen. Weitere 55% zeigten eine Morbustase der Hautsymptomatik und bei 5% war eine Verschlechterung des Hautbefundes zu beobachten.

An den inneren Organen zeigten 30% der Patienten eine Verbesserung (PR) und 25% eine Morbustase (SD). Bei den übrigen 45% der Patienten kam es zu einer Progression (P) der Systembeteiligung im Rahmen der PSS. Es waren bevorzugt Ösophagus (Motilitätsstörungen) und Lunge (Restriktion, Fibrose) betroffen.

3.1.5. Vergleich von Respondern und Non-Respondern

Anhand des aufgestellten PSS-Scores zur Beurteilung des klinischen Verlaufs unter ExP-Therapie konnte im Gesamtkollektiv zwischen 11 Respondern (SD+PR) und 9 Non-Respondern (P) unterschieden werden, die Varianzen im Verlauf der laborchemischen Untersuchungsparameter aufzeigten.

Tabelle 3.7. – Responder und Non-Responder (*CREST: inkomplett, ohne Hypomotilität; **Therapie: Mono = ExP zur Immunmodulation; Kombi = ExP mit Glukokortikoiden, Azathioprin und/oder MTX)

		Responder	Non-Responder
Gesamtzahl Patienten		11	9
Frauen		10	6
Männer		1	3
Alter		49,8 <30 – 71>	53,6 <43 – 71>
PSS-Typ	I	5	4
	II	5	4
	III	0	1
	CREST*	1	0
ED bis ExP-Beginn	>1 Jahr	3	6
	<1 Jahr	8	3
Hautbeteiligung Staging I	Gesamt	11	9
	Ohne innere Organe	1	6
Gefäßbeteiligung Staging I		10	9
Gelenkbeteiligung Staging I	Kleine	7	5
	Große	6	1
Organbeteiligung Staging I	Gesamt	10	3
	Ösophagus	7	3
	Lunge	7	2
	Niere	3	1
	Herz	1	0
ENA-Ak Staging I	anti-Scl70	6	6
	anti-centromer	2	1
Therapie**	Mono	8	3
	Kombi	3	6
Score im Mittel	Staging I	10,42	6,87
	Staging III	8,36	9,69

Bei Betrachtung der im Folgenden dargestellten Verläufe der Laborparameter ist zu beachten, dass 3 von 11 der Responder aufgrund der Schwere der PSS eine zusätzliche immunmodulatorische Therapie erhielten, die jedoch bereits vor ExP-Beginn bestand. Im Beobachtungszeitraum war es bei 6 von 9 der Non-Responder aufgrund der PSS-Progression notwendig eine zusätzliche immunmodulatorische Therapie zu beginnen.

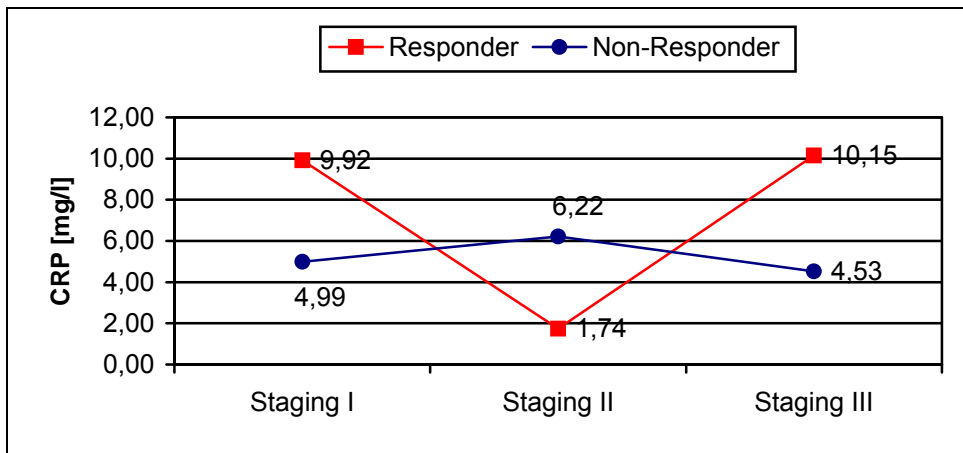


Abbildung 3.1. – CRP-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Unter 6-monatiger ExP-Therapie sank das CRP der Responder zunächst deutlich ab, stieg in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraumes aber wieder an und erreichte dabei etwa den Ausgangswert.

Die Werte der Non-Responder lagen im gesamten Verlauf unter denen der Responder und schwankten nur gering unter der 12-monatigen Therapie.

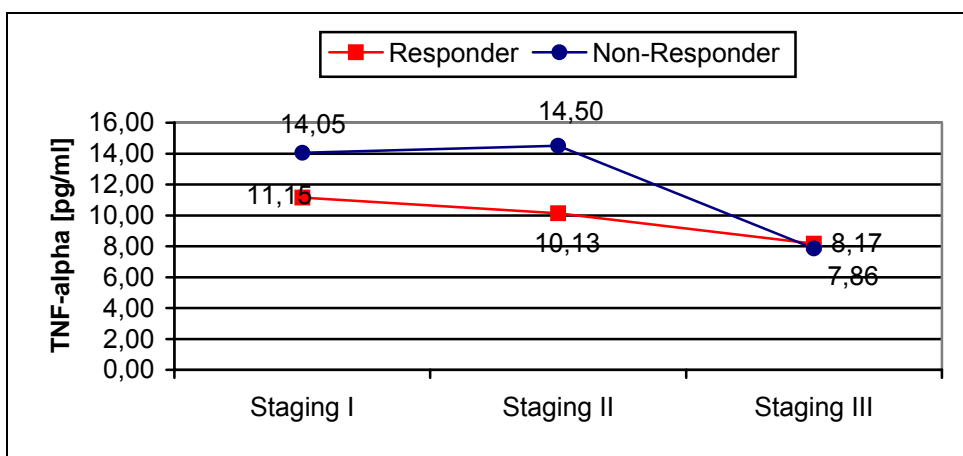


Abbildung 3.2. – TNF-alpha-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Das TNF-alpha sank bei den Respondern unter ExP-Therapie gleichmäßig von 11,15 auf 8,17 pg/ml ab. Bei den Non-Respondern fand sich während der ersten 6 Monate ein nahezu konstanter Verlauf. Im zweiten Halbjahr fiel der Wert unter den Ausgangswert auf 7,86 pg/ml.

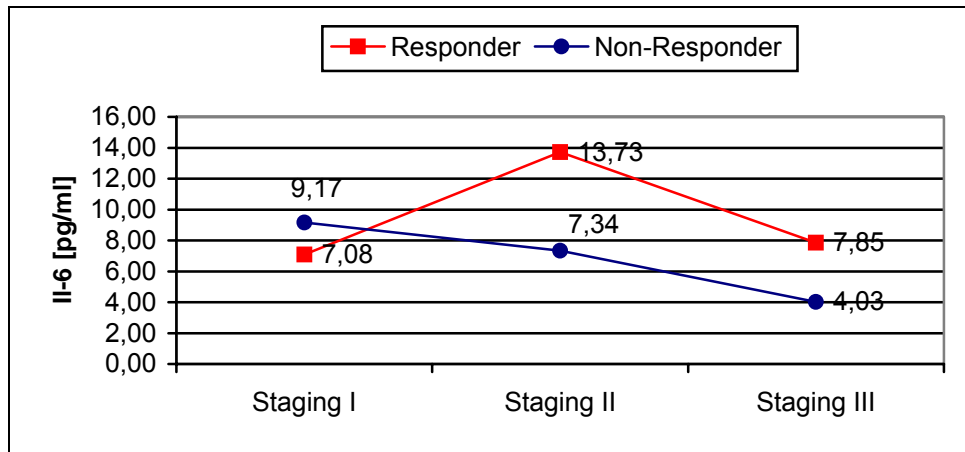


Abbildung 3.3. – IL-6-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Die Responder zeigten für das IL-6 zunächst einen Anstieg von 7,08 pg/ml auf 13,73 pg/ml. Bis zum 3. Staging fielen die Werte auf 7,85 pg/ml und lagen damit etwa auf dem Niveau des Ausgangswertes.

Bei den Non-Respondern war ein gleichmäßiger Abfall von 9,17 pg/ml auf 4,03 pg/ml während der 12-monatigen Beobachtung zu verzeichnen.

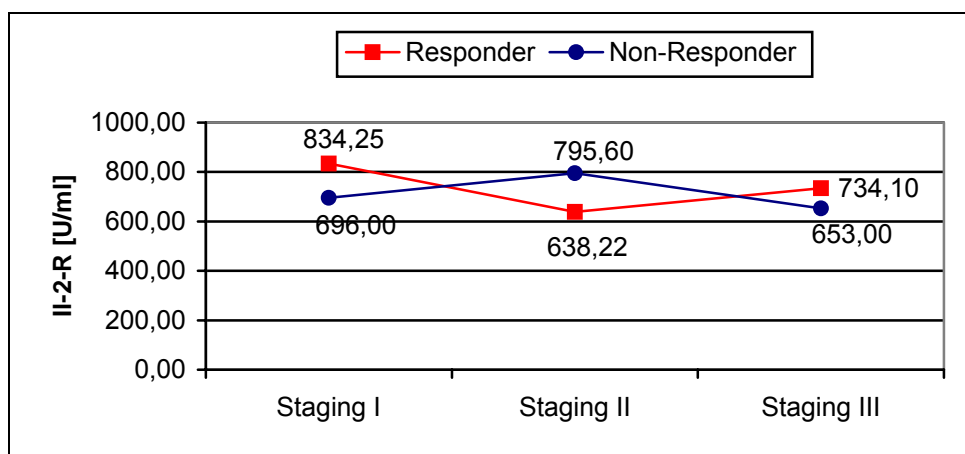


Abbildung 3.4. – IL-2-R-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Die Werte der Responder zeigten zunächst ein Absinken innerhalb der ersten 6 Monate, dann einen erneuten Anstieg auf 734,10 U/ml.

Bei den Non-Respondern stiegen die Werte zunächst von 696,00 U/ml auf 795,60 U/ml und fielen im zweiten Teil des Beobachtungszeitraumes auf 653,00 U/ml ab.

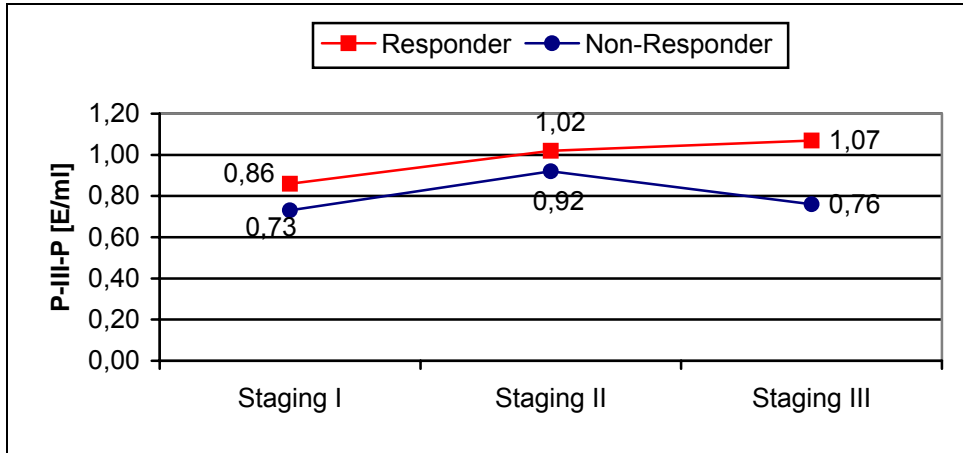


Abbildung 3.5. – P-III-P-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Das P-III-P stieg in der Responder-Gruppe über die 12-monatige Beobachtungszeit kontinuierlich von 0,73 E/ml auf 1,07 E/ml an.

Bei den Non-Respondern war in den ersten 6 Monaten ein Anstieg von 0,73 E/ml auf 0,92 E/ml zu beobachten. Anschließend kam es zu einem Abfall auf 0,76 E/ml.

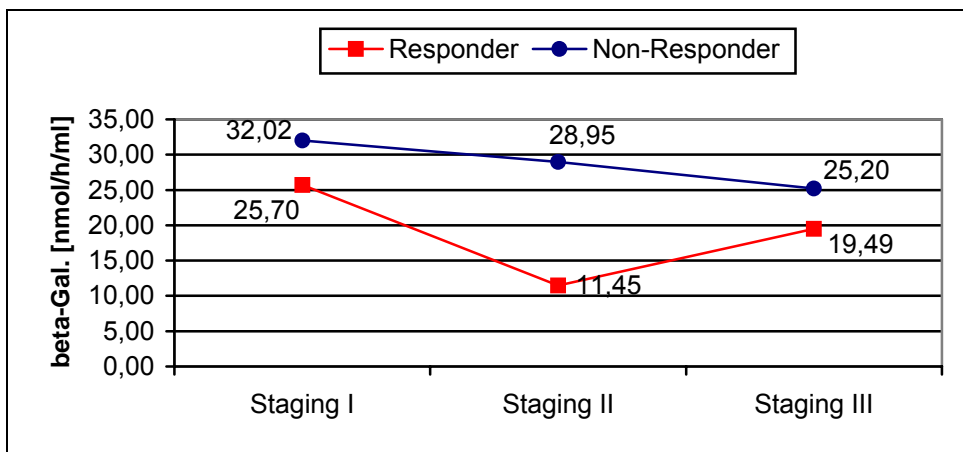


Abbildung 3.6. – beta-Galaktosidase-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Der Verlauf der beta-Galaktosidase zeigte zunächst einen steilen Abfall der Werte für die Responder von initial 25,70 nmol/h/ml auf 11,45 nmol/h/ml.

Anschließend stieg der Wert auf 19,49 nmol/h/ml und lag damit unter dem Ausgangswert.

Die Non-Responder begannen auf einem höheren Niveau von 32,02 nmol/h/ml und sanken im Verlauf auf 25,20 nmol/h/ml ab.

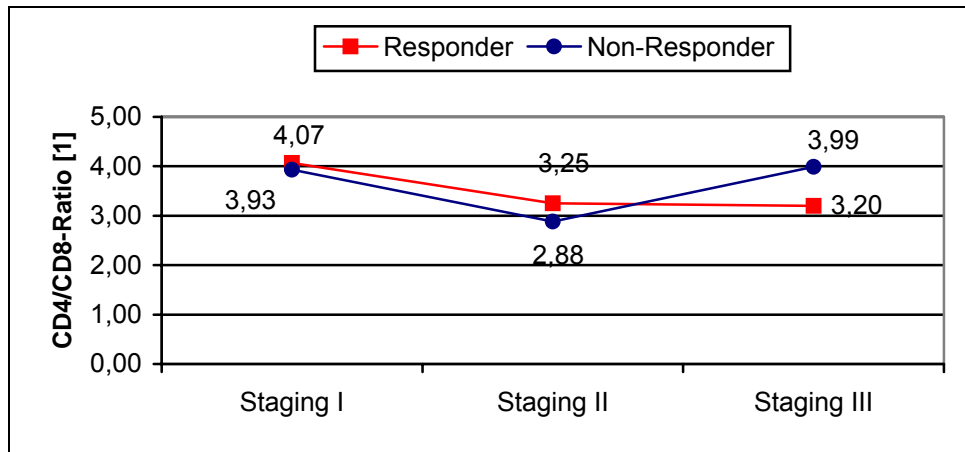


Abbildung 3.7. – CD4/CD8-Ratio-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Die CD4/CD8-Ratio sank unter 6-monatiger Exp-Therapie im Kollektiv der Responder von 4,07 auf 3,25 ab. In den folgenden 6 Monaten blieb sie konstant bei 3,20.

Die Non-Responder begannen mit einer CD4/CD8-Ratio von 3,93, sanken in den ersten 6 Monaten unter Exp-Therapie auf 2,88 und stiegen dann aber zum Ende des Beobachtungszeitraumes auf 3,99 an.

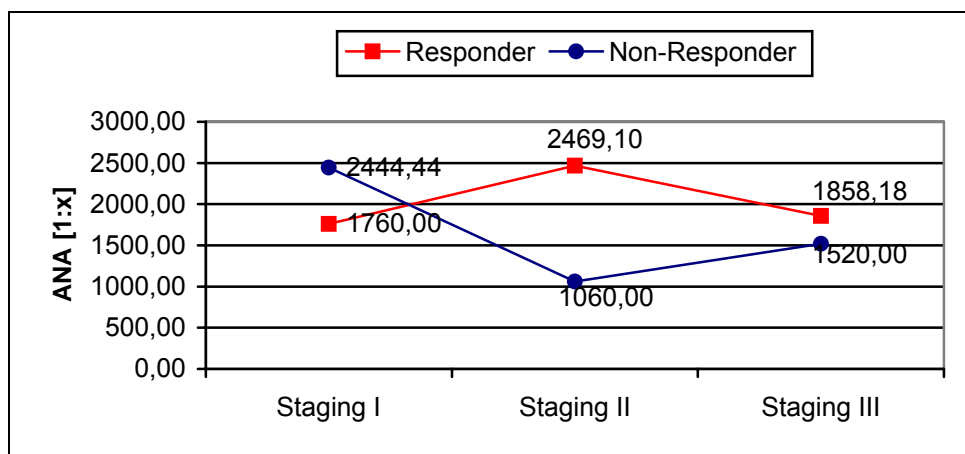


Abbildung 3.8. – ANA-Titer-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Die Responder wiesen zu Beginn des Beobachtungszeitraumes einen ANA-Titer von 1760,00 auf, der im Verlauf der ExP-Therapie zunächst auf 2469,10 anstieg, dann aber wieder auf 1858,18 abfiel.

Die Non-Responder begannen im Mittel mit einem höheren ANA-Titer von 2444,44, fielen bis zum 2. Staging auf 1060,00 ab und stiegen bis zum 3. Staging auf 1520,00 an.

3.2. Ausgewählte Verlaufparameter bei der Atopischen Dermatitis

3.2.1. Gesamtergebnisse im Verlauf

Tabelle 3.8. – Gesamtergebnisse der AD-Patienten im Verlauf (Daten als Mittelwerte; Therapie: Mono = ExP als immunmodulatorische Therapie; Kombi = ExP und Glukokortikoide)

		Vor Therapie	Nach 12 Wochen	Abschlusswoche
Therapie				
Monotherapie		18	18	18
Kombitherapie		2	2	2
Hautbefunde				
SCORAD		78,17	40,81	35,67
Laborbefunde	<i>Normwerte</i>			
IgE ges.	< 378 kU/l	7944	7532	7015
ECP	< 24 µg/l	57,93	54,22	52,45
sII-2-R	676 – 2132 pg/ml	2506,91	1127,28	1144,43
sII-4-R	18 – 46 pg/ml	30,40	26,63	30,24
sE-Selectin	29,1 – 63,4 ng/ml	87,26	72,69	53,80
Eosinophile	0 – 6%	7,32	7,40	6,85
CD4/CD8-Ratio	0,6 – 2,8	2,75	2,96	2,81

Insgesamt zeigte sich unter ExP-Therapie eine deutliche Reduktion des SCORAD-Score (bis 12. Woche –47,79%, bis Abschlusswoche –54,37%). Bei den Laborbefunden nahmen das sII-2-R und das sE-Selectin deutlich ab. Eine geringe Reduktion des ECP, IgE ges. und der Eosinophilenfraktion war zu beobachten. Die CD4/CD8-Ratio und sII-4-R zeigten einen stabilen Verlauf.

3.2.2. SCORAD im Verlauf

Tabelle 3.9. - SCORAD-Verlauf im Gesamtkollektiv

	Vor Therapie	Nach 4 Wochen = 2. Zyklus	Nach 8 Wochen = 4. Zyklus	Nach 12 Wochen = 6. Zyklus	SCORAD- Differenz	
					Punkte	%
Mittelwert	78,17	57,84	46,26	40,81	- 37,36	- 46,85
Standard- abweichung	13,5	11,73	14,11	11,92	15,21	16,48

Im Gesamtkollektiv lag der SCORAD initial im Mittel bei 78,17 Punkten und konnte nach 6 Zyklen (= 12 Wochen) ExP-Therapie um durchschnittlich 37,36 Punkte reduziert werden. Bei 17 Patienten zeigte der SCORAD eine Reduktion zwischen > 25 und 75% (= PR). Keiner der Patienten zeigte eine komplette Remission mit einer SCORAD-Verminderung um mehr als 75% (= CR). Bei 3 Patienten veränderte sich der SCORAD-Score um +/-25% (= SD). Keiner der Patienten zeigte unter ExP eine Zunahme des SCORAD-Score um mehr als 25% (= P).

Patienten mit einer CR oder PR wurden als Responder zusammengefasst. Solche Patienten, bei denen lediglich eine Persistenz des Befundes erreicht werden konnte, galten als Non-Responder.

Tabelle 3.10. – Responder und Non-Responder (* Therapie: Mono = ExP als alleinige immunmodulierende Therapie; Kombi = ExP in Kombination mit low-dose-Steroid-Therapie)

		Responder	Non-Responder
Gesamtzahl Patienten		17	3
Frauen		7	
Männer		10	3
Alter		45,24 <19-65>	33,33 <23-51>
Begleiterkrankungen	Asthma	6	2
	Rhinitis	8	3
Positive Familienanamnese		11	3
Sensibilisierungen	Typ-I	16	3
	Typ-IV	3	1
SCORAD im Mittel zu Beginn		80,28	66,17
Therapie*	Mono	17	1
	Kombi	0	2

Tabelle 3.11. - SCORAD-Verlauf bei Respondern (PR + CR) und Non-Respondern (SD)

	Vor Therapie	Nach 4 Wochen = 2. Zyklus	Nach 8 Wochen = 4. Zyklus	Nach 12 Wochen = 6. Zyklus	SCORAD-Differenz	
					Punkte	%
Responder	80,28	57,33	45,69	38,91	- 41,37	- 51,26
Standard-abweichung	12,41	12,45	15,19	11,29	12,57	13,54
Non-Responder	66,17	60,70	49,43	51,53	- 14,63	- 21,85
Standard-abweichung	15,67	7,28	5,40	11,30	4,66	2,99

Ausgehend von dieser Betrachtung konnte der SCORAD bei den Respondern nach 6 Zyklen ExP-Therapie durchschnittlich um die Hälfte (51,26%) vermindert werden. Die Non-Responder zeigten eine SCORAD-Reduktion um durchschnittlich 21,85%.

Im Gesamtverlauf bis zur Abschlusswoche (16. – 22.Woche) zeigte sich eine deutliche weitere Reduktion des SCORAD bei den Respondern und Non-Respondern.

Tabelle 3.12. - SCORAD-Verlauf bei 3 Non-Respondern von der 12. bis 20. Beobachtungswoche (Anmerkung:1 Patient brach die ExP-Therapie nach der 14. Woche aus Angst ab)

	Nach 12 Wochen	Nach 16 Wochen	Nach 20 Wochen	SCORAD-Differenz	
				Punkte	%
Non-Responder	51,53	37,50	29,25	- 24,55	- 40,67
Standard-abweichung	11,30	9,19	10,25	25,24	35,59

Innerhalb der folgenden 4 Zyklen verbesserte sich der SCORAD der Non-Responder um weitere 40,67% ausgehend von dem Wert in der 12. Woche.

Pruritus und Schlafprobleme gehen als subjektive Parameter in den SCORAD ein und beeinflussen wesentlich die Lebensqualität der AD-Patienten. Unter 6 Zyklen ExP sanken beide Parameter im Gesamtkollektiv im Mittel um etwa 50% ab.

Tabelle 3.13. – Pruritus und Schlafprobleme im Mittel unter Extrakorporaler Photopherese bei Respondern und Non-Respondern

	Responder		Non-Responder	
	Vor Therapie	Nach 12 Wochen	Vor Therapie	Nach 12 Wochen
Pruritus	8,5	3,8	7,6	5,0
Schlafprobleme	8,4	3,5	6,0	5,3

Pruritus und Schlafprobleme wurden initial von den Respondern mehr als störend empfunden als von den Non-Respondern. Unter 12-wöchiger ExP-Therapie sanken die Werte für Schlafprobleme (R: -57,72%, NR: -11,17%) und Pruritus (R: -55,76%, NR: -34,21%) in beiden Kollektiven deutlich ab. Dabei war bei den Respondern eine größere Differenz zum Ausgangswert zu beobachten als bei den Non-Respondern.

3.2.3. Ausgewählte Laborparameter im Vergleich

Bei Betrachtung der im Folgenden dargestellten Verläufe der Laborparameter ist zu beachten, dass 2 der 3 Non-Responder aufgrund der AD-Persistenz des Hautbefundes eine zusätzliche low-dose-Steroid-Therapie erhielten.

Des Weiteren ist zu beachten, dass einige Patienten (sowohl Responder als auch Non-Responder) begleitend Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis aufwiesen, die durch ihre Schubaktivität die Verläufe der Laborparameter beeinflussten.

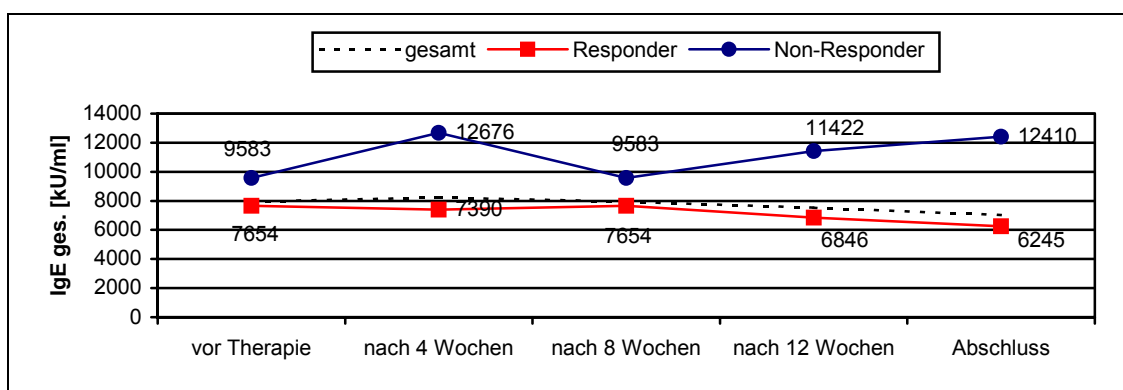


Abbildung 3.9. – IgE ges.-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Die Spiegel für IgE ges. lagen im gesamten Beobachtungszeitraum im Gesamtkollektiv deutlich über dem Normbereich. Die Responder zeigten im Mittel einen stabilen Verlauf mit sinkender Tendenz. Die Non-Responder wiesen undulierende Spiegel mit steigender Tendenz auf.

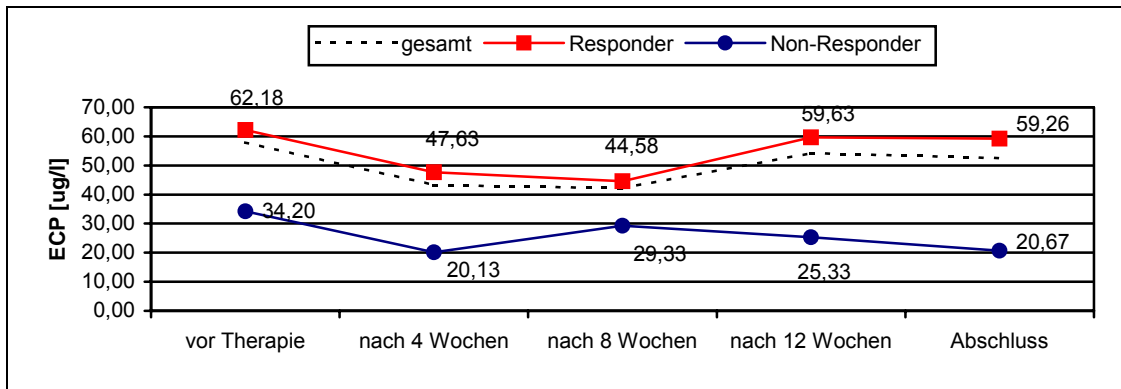


Abbildung 3.10. - ECP-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Das ECP zeigte sowohl bei den Respondern als auch bei den Non-Respondern im Mittel einen nur leicht schwankenden Verlauf mit sinkender Tendenz. Der durchschnittliche Wert der Non-Responder lag dabei unter dem Mittelwert der Responder.

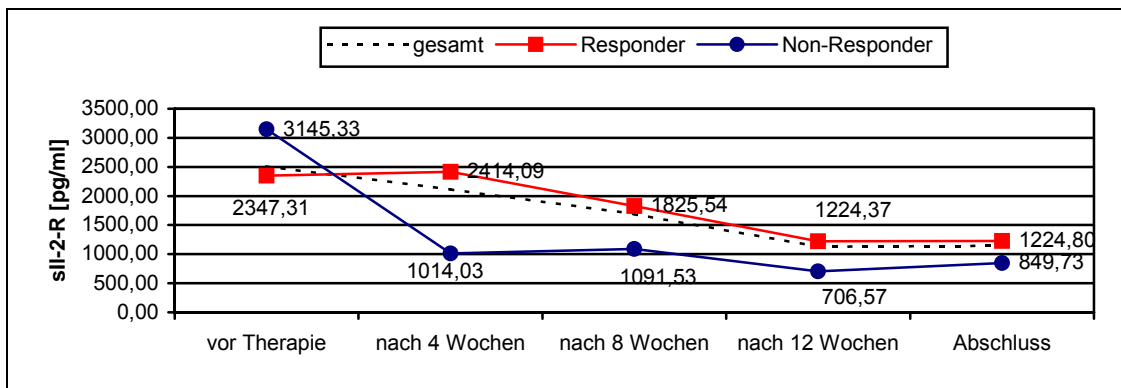


Abbildung 3.11. - sII-2-R-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Der Verlauf des sII-2-R zeigte unter der ExP-Therapie sowohl für die Responder (-47,82%) als auch für die Non-Responder (-72,98%) eine Reduktion.

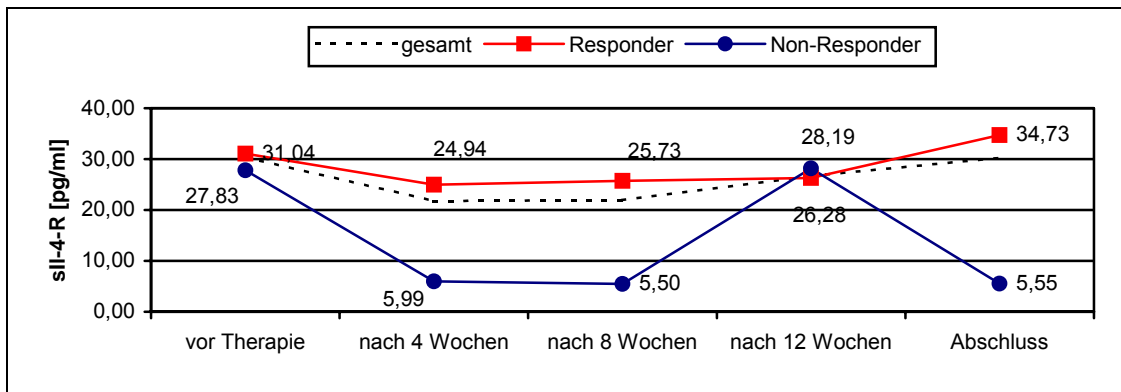


Abbildung 3.12. – sII-4-R-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Der Verlauf des durchschnittlichen sII-4-R ist bei den Respondern über den gesamten Zeitraum annähernd stabil (+11,89%). Der Mittelwert der Non-Responder fiel initial von 27,83 pg/ml auf Werte zwischen 5 und 6 pg/ml ab, erreichte bis zur 12. Woche in etwa den Ausgangswert und zeigte bis zur Abschlusswoche ebenfalls wieder einen Abfall auf 5,55 pg/ml.

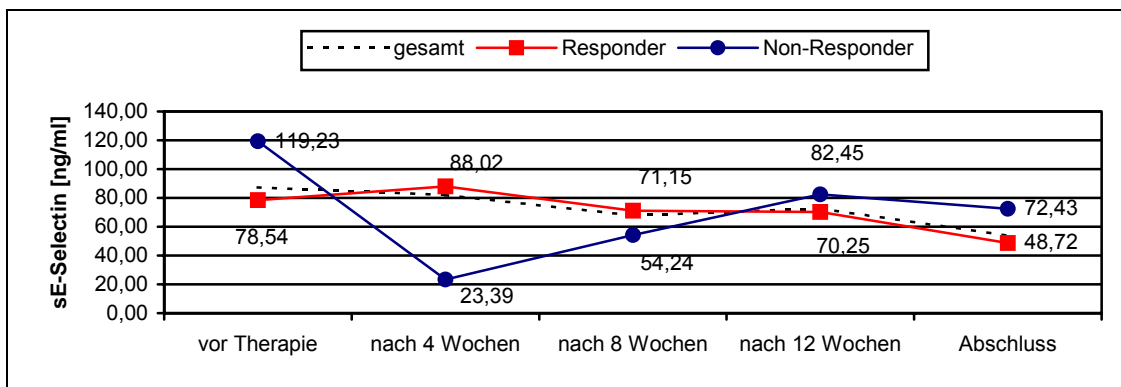


Abbildung 3.13. - sE-Selectin-Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Das sE-Selectin der Responder fiel im Mittel über den Zeitraum von 6 Zyklen leicht, bis zur Abschlusswoche dann aber deutlich ab (-37,98%). Die Non-Responder zeigten einen initial schwankenden Verlauf. Insgesamt konnte das sE-Selectin auch bei ihnen bis zur Abschlusswoche deutlich gesenkt werden (-38,98%).

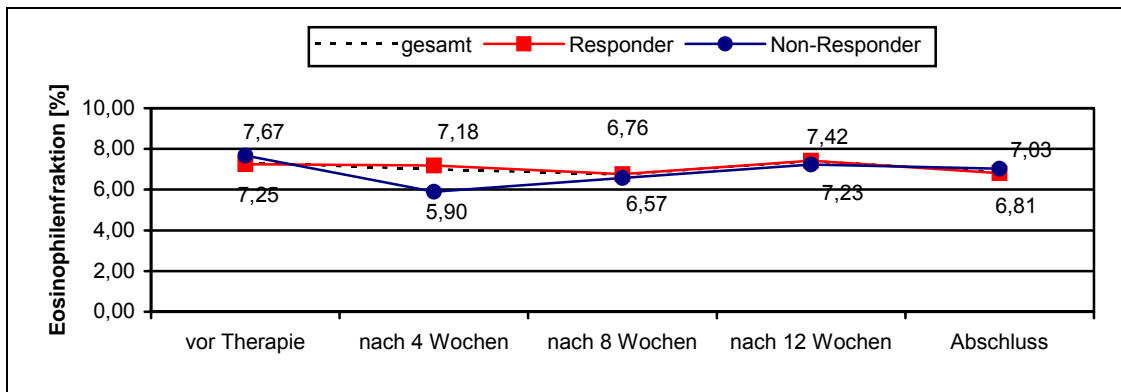


Abbildung 3.14. - Eosinophilienfraktion im Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Der prozentuale Anteil der Eosinophilen an den Lymphozyten war im Mittel sowohl bei den Respondern als auch bei den Non-Respondern über den Gesamtverlauf stabil.

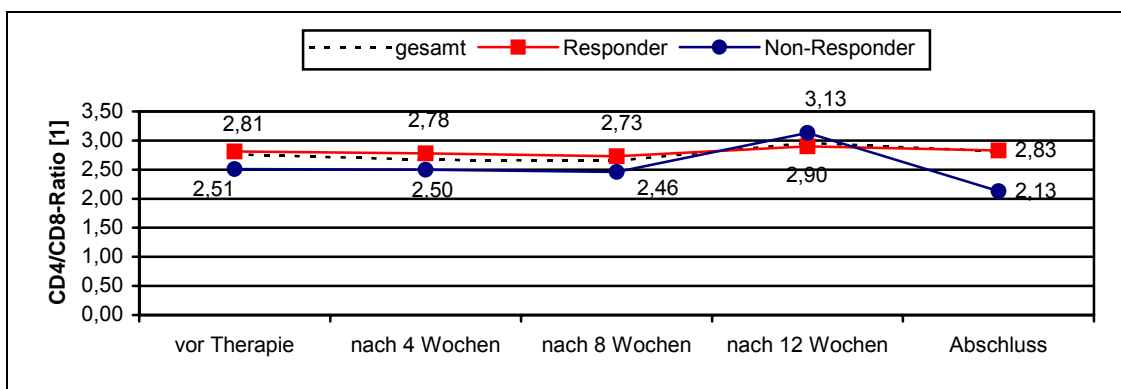


Abbildung 3.15. - CD4/CD8-Ratio im Verlauf im Vergleich (Mittelwerte)

Die CD4/CD8-Ratio zeigte in beiden Kollektiven im Mittel einen stabilen Verlauf. Die Werte der Non-Responder lagen dabei mit Ausnahme der 12. Woche unterhalb der Werte der Responder.

Sowohl Responder als auch Non-Responder zeigten während des gesamten Beobachtungszeitraumes durchschnittlich eine moderat erhöhte CD4/CD8-Ratio.

4. Diskussion

4.1. Progressive Systemische Sklerodermie

Obwohl die ExP als Behandlungsmethode bei Dermatosen mit T-Zell-abhängigem Pathomechanismus wie dem CTCL und dem GvHD mittlerweile weltweite Akzeptanz erfährt, ist ihre Anwendung in der Therapie der PSS aufgrund heterogener Ergebnisse weiterhin umstritten.

In den bisher durchgeführten Studien erreichten 0 bis 70% der PSS-Patienten eine partielle Remission und 15 bis 80% eine Morbusstase. Demgegenüber zeigten 0 bis 60% der PSS-Patienten eine Progression der PSS (23, 97-102). Diese Heterogenität der Ergebnisse ist insbesondere durch uneinheitliche Beurteilungskriterien mit hoher Anfälligkeit für intra- und interpersonelle Variabilität zu erklären. Während die einen sowohl den Hautbefund als auch den Befall verschiedener innerer Organe in ihre Beurteilung einbezogen (23, 98-100, 102), orientierten sich andere in der Auswertung ausschließlich am Haut- und Lungenbefund (97, 102). Die Untersuchungszeiträume lagen mit Ausnahme der Studie von Krasagakis et al. (45 Monate) bei durchschnittlich 7,92 Monaten (5 - 12 Monate), die Fallzahlen (mit Ausnahme der Studie von Rook) von 5 bis 19 Patienten waren klein. Einige Studien wählten die ExP als immunmodulatorische Mono-, andere als Kombinationstherapie. Keine der Untersuchungen unterschied innerhalb des Kollektivs zwischen Respondern und Non-Respondern. Zudem zeigten die Patienten in den einzelnen Studien eine unterschiedliche Schwere der Befundausprägung, der Dauer der PSS vor Therapiebeginn und der begleitenden Medikation, so dass der Vergleich der einzelnen Kollektive erschwert ist.

Die vorliegende prospektiv angelegte Untersuchung beobachtete 20 Patienten mit PSS (45% Typ I, 45% Typ II, 5% Typ III, 5% CREST) über 12 Monate unter ExP-Therapie. Bei 30% der Patienten konnte eine deutliche Verbesserung (PR), bei 25% eine Morbusstase (SD) und bei 45% eine Progression des Befundes beobachtet werden. Diese Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen von Krasagakis et al. (99).

Kritisch zu bemerken ist, dass das in dieser Untersuchung beobachtete Kollektiv wie die anderen bisher untersuchten Patientengruppen eine heterogene Zusammensetzung bezüglich Krankheitsdauer vor ExP-Beginn (von

2 Monaten bis 9 Jahre), Befundausprägung (35% reine Hautbeteiligung, 65% Organbeteiligung), Vormedikation und Begleiterkrankungen zeigte.

Allerdings waren alle in die Beurteilung einfließenden Kriterien objektivierbare Parameter, die als systemischer Score erhoben werden konnten. Die bisher verwendeten Scores (Rodnan-Skin-Score und Modifikationen) orientierten sich ausschließlich am Hautbefall (148-150). Einige Studien zeigten eine Korrelation zwischen der Ausprägung des Hautbefundes und dem Befall der inneren Organe oder der Prognose für die Überlebenszeit (148, 151). Dabei wurde ein erhöhter modifizierter Skin-Score ≥ 15 Punkte insbesondere mit hohem Risiko für renale oder kardiale Komplikationen und einer reduzierten Überlebenszeit assoziiert.

Der in vorliegender Studie angewandte PSS-Score berücksichtigte sowohl die Hautbeteiligung als auch die Beteiligung der am häufigsten von der PSS betroffenen inneren Organe (Niere, Lunge, Ösophagus). Auch hier war initial eine signifikante Korrelation ($p \leq 0,001$) der Hautbeteiligung mit dem Ausmaß der Beteiligung der inneren Organe festzustellen. Allerdings veränderten sich unter ExP Haut- und Organbeteiligung nicht gleichermaßen. Beispielsweise zeigten 15% der Patienten eine Verbesserung des Hautbefundes bei stabilem Befund der inneren Organe. Ein stabiler Hautbefund bei Veränderung des Befundes der inneren Organe war bei 45% der Patienten zu beobachten (20% Verschlechterung innere Organe und 25% Verbesserung innere Organe).

Nach 12-monatiger ExP-Therapie war es anhand des klinischen Ansprechens möglich innerhalb des Gesamtkollektiv zwischen Respondern (SD + PR) und Non-Respondern (P) zu unterscheiden. Bei den Respondern konnten der Score mittels ExP innerhalb eines Jahres signifikant ($p=0,015$) um durchschnittlich 20% gesenkt werden. In der Gruppe der Non-Responder wurden Patienten mit schweren, stark progressiven Verläufen der PSS zusammengefasst. Sie zeigten unter ExP-Therapie eine signifikante ($p \leq 0,001$) Zunahme des PSS-Score um etwa 40%. In 67% dieser Fälle reichte die ExP als alleinige immunmodulatorische Therapie nicht aus, so dass zusätzlich Glukokortikoide und/ oder Azathioprin und/oder MTX verabreicht wurden.

Eine Remission und ein stabiler Organbefund unter ExP wurden als Zeichen der systemischen Wirksamkeit der ExP bei PSS gewertet, davon ausgehend, dass ihr Spontanverlauf am ehesten eine Progression erwarten lässt.

Nach heutigem Kenntnisstand fällt die zentrale Rolle in der Pathoätiogenese der PSS den Fibroblasten zu, die auf verschiedene Weise moduliert zu einer stark vermehrten Synthese von Kollagen führen, so dass es zur Einlagerung von Kollagen in die Haut, Gefäße und inneren Organe kommt (152-154). Es werden verschiedene Stimulationswege der Fibroblasten diskutiert. Einerseits wird eine vermehrte Kollagensynthese und ein verminderter Kollagenabbau als Folge einer Endothelschädigung über Freisetzung von Mediatorstoffen (u.a. Endothelin-1, PDGF, TGF beta) induziert (32-34, 37-39, 47). Andererseits wird eine direkte Stimulation von Lymphozyten und Monozyten im Sinne einer Autoimmunreaktion angenommen, die über eine Kaskade von Botenstoffen (u.a. TGF beta, CTGF, TNF alpha, Interleukine, MCP-1) zu einer vermehrten Kollagenproduktion führt (44, 47, 66, 155-158). Gleichzeitig verändert sich durch einen noch ungeklärten Mechanismus das Gleichgewicht zwischen MMP und TIMP und führt zur Hemmung des Kollagenabbaus (61, 90).

Im Rahmen der PSS wurden in bisherigen Untersuchungen Parameter wie CRP, II-2-R, II-6, TNF-alpha, P-III-P, beta-Galaktosidase und ANA in erhöhten Konzentrationen nachgewiesen (74, 78, 83, 88, 95, 159). Die CD4/CD8-Ratio war wie bei anderen Autoimmundermatosen zu Gunsten der CD4+-Zellen verschoben (80). Fraglich ist, in wieweit diese Parameter als Therapiemarker und prognostische Parameter für die PSS Relevanz besitzen und zur Differenzierung zwischen Respondern und Non-Respondern geeignet sind.

Im hier untersuchten Kollektiv zeigten sich die oben genannten Parameter mit Ausnahme des II-2-R ebenfalls über der Norm. Im Verlauf kam es unter ExP-Therapie im Gesamtkollektiv zum Absinken von TNF-alpha in den Normbereich. Alle übrigen Parameter (CRP, II-6, beta-Galaktosidase, P-III-P, TNF-alpha, ANA) lagen auch unter Therapie oberhalb des Normbereichs, sanken unter ExP jedoch mit Ausnahme des P-III-P im Vergleich zum Ausgangswert ab. Bei keinem der Parameter war eine signifikante Spiegel-Reduktion ($p < 0,05$) zu beobachten. Bei den Respondern zeigte keiner der untersuchten

Serumparameter in seinem Verlauf unter ExP eine signifikante Korrelation zum Verlauf des PSS-Score. Bei den Non-Respondern korrelierten die Veränderungen von Il-2-R ($p=0,004$), Il-6 ($p\leq 0,001$), TNF-alpha ($p\leq 0,001$), P-III-P ($p=0,007$) und CD4/CD8-Ratio ($p\leq 0,001$) trotz zum Teil gegenläufiger Veränderungen (Anstieg Score, Abfall Laborparameter) signifikant mit den Score-Veränderungen. Dennoch scheint bei weiterer Betrachtung dieser Parameter keiner für eine laborchemische Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern geeignet zu sein.

Erhöhte Entzündungsparameter (CRP, BSG) sind mit der Schubaktivität der PSS assoziiert (73, 74). Im in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektiv waren initial erhöhte CRP-Werte insbesondere mit einer Beteiligung von Lunge (71% der Patienten) und Gelenken (67% der Patienten) assoziiert. Im weiteren Verlauf blieben die CRP-Spiegel im Gesamtkollektiv unter ExP stabil (ca. 8mg/dl). Dennoch ist kritisch zu bemerken, dass das CRP, angesichts seiner Unspezifität (Beeinflussung durch nicht mit der PSS im Zusammenhang stehende entzündliche Geschehen) keinen geeigneten prognostischen Marker im Verlauf der PSS darstellt.

Als Marker für die Aktivität der Fibroblasten gelten insbesondere P-III-P und beta-Galaktosidase. Das P-III-P korreliert dabei eng mit dem Verlauf und der Prognose der PSS und wird insbesondere mit einer Lungenbeteiligung in Zusammenhang gebracht (89, 92). Im hier untersuchten Kollektiv zeigte initial die Mehrzahl der PSS-Patienten (67%) im Gesamtkollektiv, insbesondere aber Patienten mit einer Lungen- (88%) oder Nierenbeteiligung (100%) eine P-III-P-Erhöhung. Damit ist der Zusammenhang von P-III-P-Erhönungen und einer Beteiligung innerer Organe - insbesondere der Lunge und der Niere - zu bestätigen. Die gleichförmigen Verläufe des P-III-P bei Respondern und Non-Respondern sprechen jedoch unter Therapie gegen eine Verwendung von P-III-P als Marker für die Zuordnung zu Respondern und Non-Respondern im Rahmen der PSS.

Der zweite Aktivitätsmarker der Fibroblasten, die beta-Galaktosidase, gilt nicht nur als Indikator für die Entwicklung einer PSS sondern auch als

Prognosemarker und zur Therapiekontrolle (95, 160). Im Gesamtkollektiv war sie initial bei nahezu allen Patienten (93%) erhöht. Nach 12-monatiger ExP-Therapie lag die beta-Galaktosidase bei 28% der Patienten im Normbereich. Die übrigen zeigten unter ExP nur moderate Erhöhungen verglichen mit den Werten vor ExP-Therapie.

Bei Patienten, die im Staging nach 6 oder 12 Monaten eine nachweisbare Organbeteiligung entwickelten, war bei den Blutentnahmen 3 Monate zuvor bei 63% eine erhöhte beta-Galaktosidase (> 30 nmol/h/ml) zu beobachten. Erhöhte Werte der beta-Galaktosidase deuten, wenngleich sie nicht signifikant mit dem Score-Verlauf der PSS korrelieren, auf einen Schub der PSS hin und sollten damit Anlass zur engmaschigeren Beobachtung des Patienten hinsichtlich einer neu entwickelten Organbeteiligung sein.

Das im Rahmen der PSS vermehrt nachzuweisende TNF-alpha (aus Monozyten) hat eine „Zwitterrolle“ in der PSS-Pathogenese. Zum einen gilt es sowohl in vivo als auch in vitro als Stimulator der Fibroblastenproliferation, andererseits ist TNF-alpha in vitro in der Lage die Produktion von Typ-I- und Typ-III-Kollagen des Fibroblasten durch Induktion der MMP zu vermindern und damit den Kollagenabbau zu beschleunigen (52, 66). Untersuchungen zufolge bewirkt die ExP innerhalb der ersten 16 Stunden nach einem ExP-Zyklus einen Anstieg von TNF-alpha im Serum der Patienten und könnte so einen verminderten Kollagenauf- und vermehrten Kollagenabbau induzieren (22). Darüber hinaus ist bekannt, dass TNF-alpha Apoptose induziert. Apoptose von T-Lymphozyten gilt als einer der wichtigen Wirkmechanismen der ExP (161). Es ist jedoch denkbar, dass TNF-alpha in erkrankten PSS-Fibroblasten nicht in der Lage ist, den Kollagenabbau kompetent zu unterstützen, da andere, noch unbekannte Mechanismen eine stärkere hemmende Wirkung auf den Kollagenabbau haben. So kommt es bei der PSS vermutlich zu einem relativen Übergewicht der profibrotischen Wirkung von TNF alpha.

Klinisch sind die Spiegel von TNF-alpha eng mit der Entwicklung einer Lungenbeteiligung assoziiert und werden sowohl als Marker für die Schwere der Erkrankung als auch als diagnostisches Merkmal für die Charakterisierung des Krankheitsstadiums angesehen (65, 88, 89). In der vorliegenden Untersuchung wiesen mehr als die Hälfte der Patienten (60%) mit einer

Beteiligung von Gelenken, Ösophagus und Lunge erhöhte TNF-alpha-Werte auf. Ein Zusammenhang erhöhter Werte für TNF-alpha mit einem systemischen Befall der PSS, insbesondere mit einer Beteiligung von Gelenken, Ösophagus und Lunge, ist hiermit zu bestätigen. Dabei zeigten die Responder initial im Mittel ein normales TNF-alpha, während die Non-Responder erhöhte Werte aufwiesen. Das nicht-signifikante Absinken des TNF-alpha in beiden Kollektiven spricht dafür, dass die ExP nicht in der Lage ist, Einfluss auf die TNF-alpha-produzierenden-Monozyten zu nehmen.

Das im Serum von PSS-Patienten ebenfalls vermehrt nachzuweisende Il-6 (aus Lymphozyten, Makrophagen, Fibroblasten) ist als potenter Stimulator der Kollagenproduktion und Fibroblastenproliferation gemäß der Literatur eng mit dem pathogenetischen Geschehen der PSS assoziiert (83-87, 162, 163). Auffällig war auch in der vorliegenden Studie der hohe Anteil von Il-6-Erhöhungen im Rahmen einer Ösophagus- (57%) und Lungenbeteiligung (63%). Damit sind anhand vorliegender Daten die Erfahrungen der Literatur mit Il-6-Erhöhungen als Hinweis auf eine Beteiligung der inneren Organe oder der Gelenke zu bestätigen.

Die Responder zeigten insgesamt niedrigere Il-6-Spiegel als die Non-Responder. Dennoch konnte unter ExP kein signifikanter Unterschied bezüglich des Il-6-Verlaufs zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Il-2-R findet sich auf Il-6-stimulierten CD3+-Zellen und gilt als Aktivitätsmarker der PSS (29, 84, 164). Erhöhte Il-2-R-Serum-Spiegel sind mit der Beteiligung innerer Organe assoziiert und haben damit Funktion als Prognosemarker und zur Therapiekontrolle der PSS (165). Im Mittel wies das Gesamtkollektiv für Il-2-R Werte im Normalbereich auf. Allerdings zeigten Patienten mit einer Ösophagus- (57%), Gelenk- (43%) oder Lungenbeteiligung (38%) initial häufiger eine Il-2-R-Erhöhung. Sowohl Responder als auch Non-Responder zeigten initial und im Verlauf Werte im Normalbereich, die sich während der Beobachtungszeit auf stabilem Niveau bewegten. Gemäß dieser Daten lässt sich eine Assoziation der Il-2-R-Erhöhungen mit einer Organbeteiligung und damit auch mit der Aktivität der PSS bestätigen. Da sich sIl-2-R auch im Verlauf bei Respondern und Non-Respondern annähernd gleich verhielten, ist anhand

der Il-2-R-Spiegel keine Unterscheidung der Patienten als Responder und Non-Responder möglich.

Typische Auto-Ak (ANA bei 90%, anti-Scl-70 bei 26%, anti-centromer bei 22%) sind bei einem Großteil der PSS-Patienten nachzuweisen (75). Ihre Rolle bei der PSS ist jedoch weiterhin unklar, da es auch PSS-Patienten gibt, bei denen keine Autoantikörper nachweisbar sind und die Ak-Titer nicht immer mit der Schwere der Erkrankung korrelieren (47, 75). In 50 – 80% der anti-centromer-positiven Fälle kommt es zu einem auf die Haut begrenzten Verlauf mit vergleichsweise guter Prognose (76).

In der vorliegenden Untersuchung waren initial bei 95% der Patienten ANA nachweisbar. Insbesondere Patienten mit einer Ösophagus- (60%) und Nierenbeteiligung (67%) zeigten ANA-Titer $> 1:2560$. Während initial 80% der Responder einen ANA-Titer $\leq 1:2560$ aufwiesen, war der ANA-Titer bei 56% der Non-Responder $> 1:2560$. Ein initial niedriger ANA-Titer kann somit als gutes prognostisches Kriterium für ein Ansprechen auf eine ExP-Therapie gewertet werden.

ENA waren bei 75% der Patienten nachweisbar (15% anti-centromer, 60% anti-Scl-70). Erwartungsgemäß war der Anteil der anti-Scl-70-positiven Patienten bei den Patienten mit Lungen- (44%), Ösophagus- (60%) und Nierenbeteiligung (75%) hoch. Der Nachweis von Scl70-Ak ist damit als prognostisch ungünstiges Kriterium einzustufen und mit schweren Verläufen der PSS assoziiert.

Eine auffällige Assoziation des Nachweis von centromer-Ak und einer limitierten kutanen Sklerose (76) kann gemäß vorliegender Daten nicht bestätigt werden. Alle Patienten mit centromer-Ak zeigten sowohl eine Haut- als auch eine Beteiligung der inneren Organe.

Im Rahmen der PSS ist entsprechend der erhöhten CD4/CD8-Ratio eine Aktivierung der CD4+-Zellen und eine Hemmung der CD8+-Zellen zu beobachten. Die CD4/CD8-Ratio lag während der gesamten Beobachtungszeit deutlich über der Norm, sank bei den Respondern unter der ExP-Therapie jedoch ab, während sie bei den Non-Respondern leicht anstieg. Eine initial < 4 (Responder 80%) liegende und im Verlauf abfallende CD4/CD8-Ratio ist ein prognostisch günstiges Kriterium für eine ExP-Therapie.

Der initiale klinische Typ der PSS sowie der initiale PSS-Score haben keine prognostische Relevanz für die ExP-Therapie. Sowohl bei den Respondern als auch bei den Non-Respondern fanden sich vor Beginn der Therapie jeweils 45% der Patienten mit PSS Typ I bzw. Typ II. Der initiale Score der Responder lag (10,42 Punkte) oberhalb dem der Non-Responder (6,87 Punkte). Dabei zeigten initial 91% der Responder eine Beteiligung innerer Organe, während nur 33% der Non-Responder vor Beginn der ExP-Therapie eine Organbeteiligung aufwiesen. Unter ExP-Therapie zeigte sich insgesamt in 11 Fällen eine Verschlechterung Beteiligung innerer Organe (z. T. mehrere Organbeteiligungen bei einem Patienten; 45,4% Lunge, 36,3% Ösophagus, 18,2% Niere), während in 9 Fällen (44,4% Lunge, 44,4% Ösophagus, 11,1% Niere) eine Verbesserung an den inneren Organen zu beobachten war.

Die Dauer der Erkrankung vor Beginn der ExP hat einen wesentlichen Einfluss auf das Ansprechen der PSS auf die ExP. Bereits in früheren Studien wurde mehrfach auf die Wichtigkeit des frühen Einsetzens der ExP in der PSS-Therapie hingewiesen (99, 166). In diesem Kollektiv lag bei den Respondern der Zeitraum zwischen Erstdiagnose der PSS und Beginn der ExP-Therapie bei 73% der Patienten weniger als 1 Jahr zurück, während dies bei den Non-Respondern in nur 33% der Fall war. Dementsprechend ist die Forderung nach einem frühen Beginn der ExP in der PSS-Therapie zu unterstützen.

Zusammenfassend gelten insbesondere solche PSS-Patienten als geeignet für eine ExP-Therapie, die einen kurzen Krankheitsverlauf mit nur moderat erhöhtem ANA-Titer und normalem TNF-alpha aufweisen. Prognostisch entscheidend im Verlauf ist weiterhin der fehlende Nachweis von Scl-70-Ak, eine geringe fibroblastische Aktivität (beta-Galaktosidase) sowie eine CD4/CD8-Ratio < 4,0. Kritisch zu beurteilen ist dabei, dass die genannten Parameter mit einem milden Spontanverlauf der PSS assoziiert sind. Dennoch ist nicht davon auszugehen, dass die erreichten Effekte eine Folge des PSS-Spontanverlaufs sind. Der Spontanverlauf der PSS neigt zur Progredienz, was nicht mit den beobachteten Remissionen vereinbar ist.

Hinsichtlich der untersuchten laborchemischen Parameter (CRP, Il-2-R, Il-6, P-III-P, beta-Galaktosidase, ANA, ENA, CD4/CD8-Ratio) lässt sich zwar bestätigen, dass sie mit einer Organbeteiligung bei der PSS assoziiert sind und damit auch prognostische Relevanz haben, sie sind jedoch nicht zur laborchemischen Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern geeignet. Außerdem haben die vorliegenden Daten gezeigt, dass die ExP allenfalls eine milde antiinflammatorische und immunsuppressive systemische Wirksamkeit besitzt und so nicht in der Lage ist, die untersuchten Parameter signifikant zu senken und die Aktivität der PSS vollständig zu supprimieren. Dieses Defizit der ExP ist dadurch zu erklären, dass es sich bei der ExP um eine unspezifische Therapie handelt, deren Angriffspunkt die peripheren CD4+-Zellen, nicht aber die Zielzellen der PSS – die Fibroblasten – sind. Es ist davon auszugehen, dass es durch die ExP-induzierte Apoptose der behandelten T-Lymphozyten zu parakrinen Mechanismen kommt, die durch veränderte Signale in der Zytokinkaskade (TGF-beta, TNF-alpha, Interleukine, Fas-Ligand u.a.) auf die übrigen T-Lymphozyten des zirkulierenden Blutes und der Haut einwirken können.

Die ExP greift somit **direkt** nur in einen der möglichen Stimulationsmechanismen des Kollagenstoffwechsels ein. Alternative Wege der Fibroblastenstimulation z.B. über die Endothelzellen oder die Hemmung des Kollagenabbaus werden durch sie nicht direkt beeinflusst. Selbst bei gutem Ansprechen der PSS auf die ExP-Therapie zeigt sich zwar eine deutliche Minderung der Krankheitsaktivität, nachweisbar durch sinkende Serumparameter der Fibroblastenaktivität (beta-Galaktosidase u.ä.), bleibt aber eine basale Stimulation der ExP-behandelten PSS bestehen. Allerdings konnte anhand der nicht signifikant therapiemodulierten untersuchten Serumparameter gezeigt werden, dass die ExP in der Lage ist, **indirekt** milden immunmodulierenden Einfluss auf das Verhalten von Monozyten (TNF-alpha), B-Lymphozyten (ANA) und Fibroblasten (beta-Galaktosidase) zu nehmen.

Da es aber PSS-Patienten gibt, für die die milde immunmodulierende Wirkung der ExP ausreichend ist und die von einer Behandlung profitieren (55% Responder), sollte die ExP weiterhin einen festen Platz in der PSS-Therapie haben. Insbesondere das geringe Spektrum der Nebenwirkungen der ExP im

Vergleich zu anderen im Rahmen der PSS-Therapie eingesetzten immunmodulierenden Medikamenten macht die ExP zu einer geeigneten Therapiemodalität für Patienten mit geringer Krankheitsaktivität.

4. 2. Atopische Dermatitis

Die Wirksamkeit der ExP bei schweren chronischen Formen der generalisierten AD wurde in 4 Pilotstudien mit insgesamt 30 Patienten und einer Beobachtungsdauer von 6 bis 30 Zyklen in Intervallen von 2-4 Wochen untersucht (10, 24, 144, 145). Alle Studien beobachteten bei der Mehrzahl (durchschnittlich 84%) der Patienten eine partielle oder komplette Remission der AD. Teilweise wurden begleitend topische Steroide, Emollients und Antihistaminika nach Bedarf verabreicht (10, 24, 145).

In dieser Arbeit wurden 20 Patienten mit schwerer generalisierter AD (SCORAD initial 53 bis 94) beobachtet und anhand des etablierten SCORAD-Score im Verlauf beurteilt. Die ExP wurde in 2-wöchentlichem Intervall über mindestens 12 Wochen durchgeführt (= 6 Zyklen). Anschließend wurden die Intervalle gemäß dem individuellen Ansprechverhalten zum Teil auf 4-8 Wochen verlängert.

Nach 6 Zyklen wurde bei 85% der Patienten eine partielle Remission (>25-75% SCORAD-Verbesserung) jedoch keine komplette Remission erreicht. Außerdem zeigten 15% der Patienten einen nahezu unveränderten Befund (+/-25% SCORAD-Veränderung), aber kein Patient eine Zunahme des SCORAD über 25%. Im Gesamtkollektiv korrelierten die prozentualen Veränderungen des SCORAD signifikant mit den prozentualen Differenzen der Serum-Konzentrationen von sE-Selectin ($p=0,003$), sII-4-R ($p=0,035$) und ECP ($p=0,011$).

Die Patienten wurden gemäß dem Ansprechverhalten nach 6 Zyklen in Responder (PR) und Non-Responder (SD) geteilt. Bei den Respondern fand sich eine signifikante Korrelation der SCORAD-Veränderungen mit den Verlaufsveränderungen von ECP ($p=0,009$), sE-Selectin ($p=0,003$) und sII-4-R ($p=0,011$) unter 12-wöchiger ExP-Therapie. Bei den Non-Respondern fanden sich keine signifikanten Korrelationen der Laborwerte mit dem SCORAD.

Die Non-Responder erreichten nach einer Fortsetzung der ExP über 4 Zyklen (gesamt 10 Zyklen) eine weitere Reduktion des SCORAD (von durchschnittlich 51,53 auf 29,25 Punkte). Dieser Verlauf zeigt, dass es bei Patienten, die innerhalb der ersten 12 Wochen keine SCORAD-Reduktion von mehr als 25% erreichen, sinnvoll sein kann, die ExP-Therapie über mehr als 6 Zyklen fortzusetzen.

Bei den 5 erythrodermischen Patienten des Kollektivs zeigte sich nach 6 Zyklen ExP im Mittel eine SCORAD-Reduktion um 47% und bei Fortsetzung der Therapie um 8 Wochen (Gesamtdauer ExP über 20 Wochen) konnte eine SCORAD-Reduktion von 59% erreicht werden. Dies zeigt, dass Patienten mit einer Erythrodermie von einer ExP-Therapie profitieren, aber entsprechend der Schwere der AD-Ausprägung ein längerer Therapiezeitraum notwendig ist.

Im Rahmen der AD lassen sich Parameter wie IgE, ECP, sE-Selectin, Il-4-R und Il-2-R in erhöhter Konzentration im Serum der Patienten nachweisen (112, 125, 135, 137). ECP, sIl-2-R und sE-Selectin korrelieren dabei mit der Aktivität der AD und können als Verlaufsparemeter zur Therapiekontrolle eingesetzt werden (112, 135, 137, 167, 168).

Nach heutigem Kenntnisstand ist ein zentraler Faktor in der Pathogenese der AD die Verschiebung des Th1-/Th2-Gleichgewichts in den Läsionen der AD und im peripheren Blut zu Gunsten von Th2. In Folge dessen kommt es zu einer vermehrten Expression der Th-2-assoziierten Zytokine (v.a. Il-4, Il-5, Il-13), während Th1-assoziierte Botenstoffe (IFN gamma, Il-2) anteilig in verminderter Zahl ausgeschüttet werden (141).

Il-4 ist bei Patienten mit AD sowohl in befallener als auch in unbefallener Haut nachzuweisen. Über Interaktion mit dem Il-4-R auf B- und T-Zellen induziert Il-4 die Bildung von IgE in B-Zellen, die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothel und Lymphozyten (VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1) und die Expression von AP-1 in den PBMC (169). Il-5 stimuliert Eosinophile, verlängert deren Überlebenszeit und führt darüber unter anderem zu einer vermehrten Sekretion von ECP (170).

Il-2 wird von aktivierten B- und T-Zellen und in geringerem Maße von Makrophagen freigesetzt und stimuliert einerseits die Expression von Il-2-R

und Il-4-R auf T- und B-Lymphozyten und PBMC, zudem hemmt es die Sekretion von IgE aus B-Zellen und reguliert die Aktivität von NK-Zellen und Makrophagen (171).

E-Selectin ist ein Adhäsionsmolekül auf postkapillärem Endothel, das die Bindung von Leukozyten an Endothel vermittelt und zirkulierende Leukozyten rekrutiert. Nach seiner Expression auf der Zelloberfläche wird es freigesetzt.

Unter ExP war in den bisherigen Studien ein Absinken der Spiegel von ECP, sIl-2-R, sE-Selectin, IgE ges. und CD4/CD8-Ratio zu sehen (10, 24, 144, 145).

Im hier beobachteten Gesamtkollektiv wurde unter ExP über 6 Zyklen ebenfalls ein signifikantes Absinken der Spiegel für sIl-2-R (-55%, $p=0,028$) sowie eine nicht-signifikante Reduktion der Spiegel für sE-Selectin (-17%, $p=0,528$) und sIl-4-R (-12%, $p=0,810$) beobachtet. ECP, IgE ges. und CD4/CD8-Ratio veränderten sich innerhalb der ersten 12 Wochen im Gesamtkollektiv kaum.

Bis zur Abschlusswoche (20. Woche) konnte im Gesamtkollektiv ein signifikantes Absinken der Spiegel für sE-Selectin (-38%, $p=0,021$), Il-2-R (-54%, $p=0,020$) und IgE ges. (-11,69 %, $p=0,041$) erreicht werden.

Die Spiegel für sIl-4-R (-0,56%), ECP (-9,46%), Eosinophile (-2,0%) und CD4/CD8-Ratio (+ 5,24%) blieben dagegen im Mittel stabil.

Die vorliegenden Daten bestätigen die Ergebnisse der vorangegangenen Studien bezüglich der genannten AD-Therapiemarker. Während sich bis zur 12. Woche (6. Zyklus) nur sIl-2-R signifikant veränderte, konnten bis zur Abschlusswoche zusätzlich sE-Selectin und IgE ges. signifikant reduziert werden. Die Ergebnisse bestätigen die antiinflammatorische und immunmodulierende Wirksamkeit der ExP. Dabei moduliert die ExP das Zytokinmuster durch direkte Beeinflussung der Zytokin-mRNA in den Lymphozyten. Die ExP ist jedoch nicht in der Lage die atopische Diathese zu beeinflussen. Die Patienten waren unter ExP-Therapie trotz maximal möglicher Karenz in ihrem Umfeld weiterhin Provokationsfaktoren der AD ausgesetzt und zeigten auch unter Therapie AD-typische Hautläsionen.

Pruritus und Schlafprobleme gehen als subjektive Parameter in den SCORAD ein und können als Marker für die Lebensqualität der AD-Patienten genutzt werden. Beide Parameter wurden im Gesamtkollektiv unter ExP-Therapie um

mehr als die Hälfte (Pruritus –53%, Schlafprobleme –52%) reduziert. Dabei findet sich eine signifikante Korrelation der prozentualen Differenz des Pruritus und der Veränderungen des ECP ($p=0,007$). Mit diesen Daten lässt sich eine antipruriginöse Wirkung der ExP bestätigen.

Bei getrennter Betrachtung der Parameter von Respondern und Non-Respondern waren die Responder initial durch moderat erhöhte Spiegel von sII-2-R und sE-Selectin gegenüber stark erhöhten Spiegeln der Non-Respondern gekennzeichnet. Demgegenüber zeigten die Responder im Vergleich durchschnittlich höhere Werte für ECP. Die Stimulation von IgE ges. fiel bei den Non-Respondern höher aus als bei den Respondern.

Hinsichtlich sII-4-R, Eosinophilen und CD4/CD8-Ratio waren nach 12-wöchiger ExP-Therapie keine Unterschiede zwischen Respondern und Non-Respondern zu beobachten.

In der Studie von Prinz et al. waren Responder durch eine Abnahme der CD4/CD8-Ratio gekennzeichnet, und die Autoren setzten ein Ausbleiben der CD4/CD8-Abnahme mit einem Nicht-Ansprechen auf die ExP gleich (145). Diese Beobachtungen können anhand vorliegender Daten nicht bestätigt werden. Sowohl Responder als auch Non-Responder zeigten unter einer Abnahme des SCORAD unter ExP im Mittel eine stabile CD4/CD8-Ratio.

Im Verlauf sanken in beiden Kollektiven unter ExP die Werte für sII-2-R in den Normalbereich ab. Bei den Respondern war nach 12 Wochen zusätzlich eine Normalisierung der Spiegel für sII-4-R zu beobachten.

Die übrigen Parameter blieben im Verlauf erhöht. Eine Normalisierung aller Parameter war aufgrund der zwar gemilderten, aber dennoch weiter bestehenden Aktivität der AD nicht zu erwarten. Die geringe Reduktion des IgE ges. ist einerseits durch die auch unter ExP weiterhin bestehende Exposition gegenüber Allergenen und andererseits durch endogene Stimulation der T-Lymphozyten zu erklären.

Von den in früheren Studien als Therapiemarker genannten Parametern der AD sind gemäß vorliegender Daten insbesondere sII-2-R, sE-Selectin und IgE ges. zur Beurteilung des Ansprechens auf eine ExP-Therapie geeignet (168). Dabei ist sII-2-R als ein früher Parameter (<12 Wochen) der Verlaufsbeobachtung zu

sehen; sE-Selectin und IgE ges. (20 Wochen) verändern sich unter ExP nur langsam. Die bisherigen Beobachtungen zum ECP lassen sich anhand vorliegender Daten nur teilweise bestätigen (112, 135).

Die bekannten durchgeführten Studien und die vorliegende Beobachtungen zeigen, dass die ExP in der Lage ist, eine Down-Regulation der Schlüsselmediatoren der AD zu erreichen. Sie hemmt die Proliferation von T-Zellen, insbesondere der CD4+-Zellen, und induziert ihre Apoptose (172). Mittels der Wirkung von 8-MOP und UVA kommt es in vitro zu einem Shift der T-Lymphozyten von Th2 nach Th1. In vivo konnte diese Beobachtung noch nicht bestätigt werden. Sicher ist jedoch, dass mittels ExP Zytokine und Oberflächenmoleküle moduliert werden (21).

Damit ist es der ExP möglich auf drei verschiedenen Wegen Einfluss auf die Pathomechanismen der AD zu nehmen: antiinflammatorische, antipruriginöse und immunmodulierende systemische Wirksamkeit ergänzen sich und machen die ExP so zu einem geeigneten Verfahren für die Therapie der schweren AD.

4.3. Extrakorporale Photopherese bei Progressiver Systemischer Sklerodermie und Atopischer Dermatitis

Da es sich bei der ExP um ein teures und zeitaufwändiges Verfahren handelt, sollte die Indikation zur ExP sowohl bei der PSS als auch bei der AD streng gestellt werden.

Der PSS-Verlauf ist unter Therapie anhand regelmäßiger standardisierter Stagings engmaschig zu überwachen. Weiterhin ist nach geeigneten laborchemischen Parametern zu suchen, die eine frühzeitige Unterscheidung von Respondern und Non-Respondern ermöglichen.

Bei der AD sollte die ExP für solche Patienten zur Anwendung kommen, die auf andere Therapiemodalitäten der AD nicht ansprechen. Insbesondere Patienten mit schweren Formen der AD profitieren von einer ExP-Therapie.

5. Zusammenfassung

Während sich in der vorliegenden prospektiven Untersuchung die systemische (antiinflammatorisch, immunmodulierend, antipruriginös) Wirksamkeit der ExP bezüglich der AD bestätigen lässt, ist die Indikation zur ExP bei der PSS zu relativieren.

Es konnte gezeigt werden, dass die ExP bei der PSS lediglich eine milde Immunmodulation induziert. Diese ist jedoch nicht ausreichend, um stark progressive Verläufe der PSS zu kontrollieren, da die ExP als T-Zell-modulierendes Verfahren nicht direkt an den Fibroblasten angreift.

Zur Verlaufsbeobachtung der AD unter ExP sind besonders sE-Selectin, sII-2-R und IgE ges. geeignet, die unter erfolgreicher Therapie signifikant abgesenkt werden konnten.

Bei der PSS ist weiterhin nach geeigneten laborchemischen Verlaufsparemtern zu suchen, da keiner der kontrollierten Parameter unter ExP eine Unterscheidung zwischen Respondern und Non-Respondern erlaubte. Allerdings konnte für die meisten Parameter (II-2-R, II-6, TNF-alpha, P-III-P, beta-Galaktosidase, ANA) eine Assoziation mit dem Ausmaß der Beteiligung innere Organe gezeigt und damit ihre prognostische Relevanz bestätigt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Edelson R, Berger C, Gasparro F, Jegasothy B, Heald P, Wintroub B, Vonderheid E, Knobler R, Wolff K, Plewig G, McKiernan G, Christiansen I, Oster M, Honigsmann H, Wilford H, Kokoschka E, Rehle T, Perez M, Stingl G, Laroche L. Treatment of cutaneous t-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. Preliminary results. *N Eng J Med* 316, 297-303 (1987)
2. Edelson RL. Photopheresis: a new therapeutic concept. *Yale J Biol Med* 62, 565-577 (1989)
3. Armus S, Keyes B, Cahill C, Berger C, Crater D, Scarborough D, Klainer A, Bisaccia E. Photopheresis for the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 23, 898-902 (1990)
4. Holloway K, Flowers F, Ramos-Caro F. Therapeutic alternatives in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 27, 367-378 (1992)
5. Di Spaltro FX, Cottrill C, Cahill C, Degnan E, Mulford GJ, Scarborough D, Franks AJ Jr, Klainer AS, Bisaccia E. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. *Int Dermatol* 32, 417-421 (1993)
6. Knobler RM, Graininger W, Graininger W, Lindmaier A, Trautinger F, Smolen JS. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of systemic lupus erythematosus. A pilot study. *Arthritis Rheum* 35, 319-324 (1992)
7. Gollnick HP, Owsianowski M, Taube KM, Orfanos CE. Unresponsive severe generalized pemphigus vulgaris successfully controlled by extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 28, 122-124 (1993)
8. Malawista SE, Trock DH, Edelson RL. Treatment of rheumatoid arthritis by extracorporeal photochemotherapy. A pilot study. *Arthritis Rheum* 34, 646-654 (1991)
9. Constanzo-Nordin MR, Hubbell EA, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Mullen GM, Heroux AI, Kao WG, McManus BM, Pifarre R, Robinson JA. Successful treatment of heart transplant rejection with photopheresis. *Transplantation* 53, 808-815 (1992)

10. Prinz B, Nachbar F, Plewig G. Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol Res* 287, 48-52 (1994)
11. Knobler RM. Extracorporeal photochemotherapy - present and future. *Vox Sang* 78, 197-201 (2000)
12. Suchin KR, Cassin M, Washko R, Nahass G, Berkson M, Stouch B, Vowels BR, Rook AH. Extracorporeal photopheresis does not suppress T- or B-cell responses to novel or recall antigens. *J Am Acad Dermatol* 41, 980-986 (1999)
13. Gasparro FP, Dall'Amico R, Goldminz D, Simmons E, Weingold D. Molecular aspects of extracorporeal photochemotherapy. *Yale J Biol Med* 62, 579-593 (1989)
14. Frederiksen S, Nielsen PE, Hoyer PE. Lysosomes: a possible target for psoralen photodamage. *J Photochem Photobiol* 3, 437-447 (1989)
15. Laskin JD, Lee E, Laskin DL, Gallo MA. Psoralens potentiate ultraviolet light-induced inhibition of epidermal growth factor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 83, 8211-8215 (1986)
16. Enomoto DN, Schellekens PT, Yong SL, ten Berge IJ, Mekkes JR, Bos JD. Extracorporeal photochemotherapy induces apoptosis in lymphocytes: a possible mechanism of action of PUVA therapy. *Photochem Photobiol* 65, 177-180 (1997)
17. Miracco C, Rubegni P, De Aloe G, D'Ascenzo G, Mazzatenta C, De Santi MM, Fimiani M. Extracorporeal photopheresis induces apoptosis of infiltrating lymphoid cells in patients with mycosis in early stages. A quantitative histological study. *Br J Dermatol* 137, 549-557 (1997)
18. Aringer M, Graning WB, Smolen JS, Kiener HP, Steiner CW, Trautinger F, Knobler R. Photopheresis treatment enhances CD95 (FAS) expression in circulating lymphocytes of patients with systemic sclerosis and induces apoptosis. *B J Rheum* 36, 1276-1282 (1997)
19. Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft-versus-host disease patients. *Br J Haematol* 107, 707-711 (1999)
20. Di Renzo M, Rubegni P, De Aloe G, Paulesu L, Pasqui AL, Andreassi L, Auteri A, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy restores Th1/Th2

- imbalance in patients with early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Immunology* 92, 99-103 (1997)
21. Tokura Y, Seo N, Yagi H, Wakita H, Moriwaki S, Furukawa F, Takigawa M. Treatment of lymphocytes with 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A induces transient but biologically active Th-1 skewing cytokine production. *J Invest Dermatol* 113, 202-208 (1999)
 22. Vowels BR, Cassin M, Boufal MH, Walsh LJ, Rook AH. Extracorporeal photochemotherapy induces the production of tumor necrosis factor alpha by monocytes: implications for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma and systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 98, 686-692 (1992)
 23. Wollina U, Oelzner S, Looks A, Hipler UC, Knoll B, Lange D, Balogh A, Merkel U, Hein G, Oelzner P, Uhlemann C, Vogelsang H. Progressive systemic sclerosis – treatment results of extracorporeal photopheresis. *Hautarzt* 50, 637-642 (1999)
 24. Radenhausen M, von Kobyletzki G, Höxtermann S, Altmeyer P, Hoffmann K. Activation markers in severe atopic dermatitis following extracorporeal photochemotherapy. *Acta Dermatol Venerol* 83, 49-50 (2003)
 25. Fritsch P. *Dermatologie und Venerologie. Lehrbuch und Atlas*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1998
 26. Altmeyer P, Dirschka T, Hartwig R. *Klinikleitfaden Dermatologie*, Urban & Fischer Verlag, München, Jena 2003
 27. Kuwana M, Kaburaki J, Arnett FC, Howard RF, Medsger TA, Wright TM. Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum* 42, 465-474 (1999)
 28. Strehlow D, Jelaska A, Strehlow K, Korn JH. A potential role for protease nexin 1 over expression in the pathogenesis of scleroderma. *J Clin Invest* 103, 1179-1190 (1999)
 29. Sondergaard K, Heickendorff L, Risteli L, Risteli J, Zachariae H, Stengaard-Pedersen K, Deleuran B. Increased levels of Type I and III collagen and hyaluronan in scleroderma skin. *Br J Dermatol* 136, 47–53 (1997)
 30. Riede UN, Schaefer HE. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Thieme-Verlag Stuttgart, New York 1993

31. Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H, Recheis H, Gershwin ME, Wick G. Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest* 98, 785-792 (1996)
32. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 46, 428-440 (1969)
33. Fleischmajer R, Perlish JS, Shaw KV, Pirozzi DJ. Skin capillary changes in early systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 112, 1553-1557 (1976)
34. Fleischmajer R, Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. *Arch Dermatol* 113, 161-171 (1980)
35. Claman HN, Giorno RC, Seibold JR. Endothelial and fibroblastic activation in scleroderma: The myth of the "uninvolved" skin. *Arthritis Rheum* 34, 1495-1501 (1991)
36. Hebbar M, Gillot JM, Hachulla E, Lassalle P, Hatron PY, Devulder B, Janin A. Early expression of E-Selectin, tumor necrosis factor alpha and mast cell infiltration in the salivary glands of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 39, 1161-1165 (1996)
37. Kupper TS. Adhesion molecules in scleroderma: collagen binding integrins. *Int Rev Immunol* 12, 217-225 (1995)
38. Xu S, Denton CP, Holmes A, Dashwood MR, Abraham DJ, Black CM. Endothelins: effect on matrix biosynthesis and proliferation in normal and scleroderma fibroblasts. *J Cardiovasc Pharmacol* 31, 360-363 (1998)
39. Yamakage A, Kikuchi K, Smith EA, Le Roy EC, Trojanowska M. Selective upregulation of platelet derived growth factor-alpha receptors by transforming growth factor beta in scleroderma fibroblasts. *J Exp Med* 175, 1227-1234 (1992)
40. Maeda M, Kachi H, Kitajima Y. Circadian variations of plasma levels of blood coagulation/ fibrinolysis molecular markers in progressive systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 13, 18-24 (1996)
41. Zheng XY, Zhang JZ, Tu P, Ma SQ. Expression of platelet-derived growth factor B-chain and platelet-derived growth factor beta-receptor in fibroblasts of scleroderma. *J Dermatol Sci* 18, 90-97 (1998)
42. Hitraya EG, Jimenez SA. Transcriptional regulation of the $\alpha 1(I)$ procollagen gene in systemic sclerosis dermal fibroblasts: Role of intronic sequences. *Arthritis Rheum* 39, 1347-1354 (1996)

43. Gonzalez-Amaro R, Alarcon-Segovina D, Alcocer-Verela J, Diaz de Leon L, Rosenstein Y. Mononuclear cell-fibroblast interactions in scleroderma. *Clin Immunol Immunopathol* 46, 412-420 (1988)
44. Yamamoto T, Eckes B, Hartmann K, Krieg T. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the lesional skin of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 26, 133-139 (2001)
45. White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 22, 695-708 (1996)
46. Gruschwitz M, von den Driesch P, Kellner I, Hornstein OP, Sterry W. Expression of adhesion proteins involved in cell-cell and cell-matrix interactions in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 27, 169-177 (1992)
47. Sapidin AN, Esser AC, Fleischmajer R. Immunopathogenesis of scleroderma – evolving concepts. *Mt Sinai J Med* 68, 233-242 (2001)
48. Needleman BW. Increased expression of intercellular adhesion molecule 1 on the fibroblasts of scleroderma patients. *Arthritis Rheum* 33, 1847-1851 (1990)
49. Shi-Wen X, Panesar M, Vancheeswaran R, Mason J, Haskard D, Black C, Olsen I, Abraham D. Expression and shedding of intercellular adhesion molecule 1 and lymphocyte function-associated antigen 3 by normal and scleroderma fibroblasts. Effects of interferon-gamma, tumor necrosis factor alpha and estrogen. *Arthritis Rheum* 37, 1689-1697 (1994)
50. Abraham D, Lupoli S, Mc Whirter A, Plater-Zyberk C, Piela TH, Korn JH, Olsen I, Black C. Expression and function of surface antigens on scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum* 34, 1164-1172 (1991)
51. Koch AE, Kronfeld-Harrington LB, Szekanecz Z, Cho MM, Haines GK, Harlow LA, Strieter RM, Kunkel SL, Massa MC, Barr WG et al. In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease. *Pathobiology* 61, 239-246 (1993)
52. Jimenez SA, Hitraya E, Varga J. Pathogenesis of scleroderma. *Collagen. Rheum Dis Clin North Am* 22, 647-674 (1996)

53. Varga J, Jimenez SA. Modulation of collagen gene expression: its relation in systemic sclerosis and other disorders. *Ann Intern Med* 122, 60-62 (1995)
54. Needleman BW, Choi J, Burrows-Mezu A, Fontana JA. Secretion and binding of transforming growth factor beta by scleroderma and normal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 33, 650-656 (1990)
55. Clark RA, Nielson LD, McPherson JM. Collagen matrix depress unstimulated and TGF beta stimulated fibroblast synthesis of collagen. *J Cell Biol* 105, 212A-218A (1987)
56. Cotton SA, Jayson MIV, Hoyland J et al. Altered vascular response in systemic sclerosis skin. *Br J Rheumatol* 36, 30-33 (1997)
57. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK, Smith JM, Roche NS, Wakefield LM, Heine UI, Liotta LA, Falanga V, Kehl JH et al. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 83, 4167-4171 (1986)
58. Ignatz R, Massague J. Transforming growth-factor beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 261, 4337-4345 (1986)
59. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez S. Transforming growth factor beta causes a persistent increase in steady state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts. *Biochem J* 247, 597-604 (1987)
60. Kikuchi K, Kadono T, Furue M, Tamaki K. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) may be an autocrine growth factor in scleroderma fibroblasts. *J Invest Dermatol* 108, 281-284 (1997)
61. Mattila L, Airola K, Ahonen M, Hietarinta M, Black C, Saarialho-Kere U, Kahari VM. Activation of tissue inhibitor metalloproteinases-3 mRNA expression in scleroderma skin fibroblasts. *J Invest Dermatol* 110, 416-421 (1998)
62. Kissin E, Korn JH. Apoptosis and myofibroblasts in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 4, 129-135 (2002)

63. Quan T, He T, Kang S, Voorhees JJ, Fisher GJ. Connective tissue growth factor: expression in human skin in vivo and inhibition by ultraviolet irradiation. *J Invest Dermatol* 118, 402-408 (2002)
64. Bradham DM, Igarashi A, Potter RL, Grotendorst GR. Connective tissue growth factor: a cystein-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10. *J Cell Biol* 114, 1285-1294 (1991)
65. Gruschwitz MS, Albrecht M, Vieth G, Hausteiner UF. In situ expression and serum levels of tumor necrosis factor-alpha in patients with early stages of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 24, 1963-1943 (1997)
66. Abraham DJ, Shiwen X, Black CM, Sa S, Xu Y, Leask A. Tumor necrosis factor alpha suppresses the induction of connective tissue growth factor by transforming growth factor-beta in normal and scleroderma fibroblasts. *J Biol Chem* 275, 15220-15225 (2000)
67. Takeda K, Hatamochi A, Arakawa M, Ueki H. Effects of tumor necrosis factor – alpha on connective tissue metabolism in normal and scleroderma fibroblast cultures. *Arch Dermatol Res* 284, 440-444 (1993)
68. Westermarck J, Hakkinen L, Fiers W, Kahari VM. TNF-R-55-specific form of human tumor necrosis factor alpha induces collagenase gene expression by human skin fibroblasts. *J Invest Dermatol* 105, 197-202 (1995)
69. Salomon-Ehr V, Serpier H, Nawrocki B, Gillery P, Clavel C, Kalis B, Birembaut P, Marquart FX. Expression of interleukin 4 in scleroderma skin specimens and scleroderma fibroblast cultures. Potential role in fibrosis. *Arch Dermatol* 132, 802-806 (1996)
70. Kuroda K, Shinkai H. Gene expression of types I and III collagen, decorin, matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in skin fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 289, 567-572 (1997)
71. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, De Maria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 705-708 (1996)
72. Neidhart M, Kuchen S, Distler O, Brühlmann P, Michel BA, Gay S. Increased serum levels of antibodies against human cytomegalovirus and

- prevalence of autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 42, 389-392 (1999)
73. Kucharz EJ, Grucka-Mamczar E, Mamczar A, Brzezinska-Wcislo L. Acute-phase proteins in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 19, 165-166 (2000)
74. Smith EA, Kahaleh MB, Le Roy EC. The acute phase response in scleroderma. Differing responses to intravenous PGE1. *Clin Exp Rheumatol* 4, 341-345 (1986)
75. Lemmel et al. *Harrisons Innere Medizin*, Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, Oxford, Edinburgh, London, Melbourne, Paris, Yokohama 1995
76. Tubach F, Hayem G, Elias A, Nicaise P, Haim T, Kahn MF, Meyer O. Anticentromer antibodies in rheumatologic practice are not consistently associated with scleroderma. *Rev Rhum Engl Ed* 64, 362-367 (1997)
77. Gonzalez R, Storr M, Bloching, Seige M, Ott R, Allescher HD. Autoantibody profile in progressive systemic sclerosis as markers for esophageal involvement. *J Clin Gastroenterol* 32, 123-127 (2001)
78. Famularo G, Procopio A, Giacomelli R, Danese C, Sacchetti S, Perego MA, Santoni A, Tonietti G. Soluble interleukin-2-receptor, interleukin-2 and interleukin-4 in sera and supernatants from patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 81, 368-372 (1990)
79. Kantor TV, Whiteside TL, Friberg D, Buckingham RB, Medsger T Jr. Lymphokine-activated killer cell and natural killer cell activities in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 35, 694-699 (1992)
80. Bruns M, Herrmann K, Haustein UF. Immunologic parameters in systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 33, 25-32 (1994)
81. Kantor TV, Friberg D, Medsger TA Jr, Buckingham RB, Whiteside TL. Cytokine production and serum levels in systemic sclerosis. *Clin Immunol Immunopathol* 65, 278-285 (1992)
82. Alecue M, Geleriu L, Galatescu L. The interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha serological levels in localized and systemic sclerosis. *Rom J Intern Med* 36, 251-259 (1998)
83. Needleman BW, Wigley FM, Stair RW. Interleukin-1, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-

- gamma levels in sera from patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 35, 67-72 (1992)
84. Kahaleh MB, Yin TG. Enhanced expression of high-affinity interleukin-2-receptor in scleroderma: possible role for Il-6. *Clin Immunol Immunopathol* 62, 97-102 (1992)
85. Hawrylko E, Spertus A, Mele CA, Oster N, Frieri M. Increased interleukin-2 production in response to human type I collagen stimulation in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 34, 580-587 (1991)
86. Hasegawa M, Sato S, Ihn H, Takehara K. Enhanced production of interleukin-6, oncostatin M and soluble Il-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 38, 612-617 (1999)
87. Kadono T, Kikuchi K, Ihn H, Takehara K, Tamaki K. Increased production of interleukin 6 and interleukin 8 in scleroderma fibroblasts. *J Rheumatol* 25, 296-301 (1998)
88. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels in patients with systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 24, 663-665 (1997)
89. Majewski S, Wojas-Pelc A, Malejczyk M, Szymanska E, Jablonska S. Serum levels of soluble TNF alpha receptor type I and the severity of systemic sclerosis. *Acta Derm Venerol* 79, 207-210 (1999)
90. Kikuchi K, Kubo M, Sato S, Fujimoto M, Tamaki K. Serum tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 33, 973-978 (1995)
91. Yazawa N, Kikuchi K, Ihn H, Fujimoto M, Kubo M, Tamaki T, Tamaki K. Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 in patients with systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 42, 70-75 (2000)
92. Scheja A, Akesson A, Horslev-Petersen K. Serum levels of aminoterminal type III procollagen peptide and hyaluronan predict mortality in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 21, 5-9 (1992)
93. Bonafe JL, Salvayre R, Levade T, Negre A, de Riols C, Charlet JP, Fernet P. Serum lysosomal hydrolases in various forms of scleroderma. *Ann Dermatol Venerol* 113, 1059-1063 (1986)

94. Herrmann K, Schulze E, Haustein UF, Bohme HJ, Ziegler V. Origin of the enhanced activity of lysosomal beta-galactosidase in serum and skin in progressive systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 279, 299-302 (1987)
95. Schulze E, Herrmann K, Haustein UF, Mehlhorn J, Bohme HJ. N-Prokollagen(III)peptid und lysosomale beta-Galaktosidase bei progressiver Sklerodermie und Silikose. *Dermatol Monatsschr* 176, 687-693 (1990)
96. Haustein UF, Mittag M. Zur Behandlung der systemischen Sklerodermie. *Akt Dermatol* 26, 271-277 (2000)
97. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, Perez MI, Barr WG, Jimenez SA, Rietschel RL, Wintroub B, Kahaleh MB, Varga J et al. Treatment of systemic sclerosis with Extracorporeal Photochemotherapy. *Arch Dermatol* 128, 337- 346 (1992)
98. Owsianowski M, Garbe C, Ramaker J, Orfanos CE, Gollnick H. Therapeutische Erfahrungen mit der Extrakorporalen Photopherese. *Hautarzt* 47, 114-123 (1996)
99. Krasagakis K, Dippel E, Ramaker J, Owsianowski M, Orfanos CE. Management of severe scleroderma with long term extracorporeal photopheresis. *Dermatology* 196, 309-315 (1998)
100. Zachariae H, Bjerring P, Heickendorff L, Moller B, Wallevik K, Angelo H. Photopheresis in systemic sclerosis: clinical and serological studies using markers of collagen metabolism. *Acta Derm Venerol* 73, 356-361 (1993)
101. Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E. Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology* 191, 25-31 (1995)
102. Enomoto DN, Mekkes JR, Bossuyt PM, Yong SL, Out TA, Hoekzema R, de Rie MA, Schellekens PT, ten Berge IJ, de Borgie CA, Bos JD. Treatment of patients with systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy (photopheresis). *J Am Acad Dermatol* 41, 915-922 (1999)
103. Heickendorff L, Zachariae H, Bjerring P, Halkier-Sorensen L, Sondergaard K. The use of serologic markers for collagen synthesis and degradation in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 32, 584-588 (1995)
104. Furue M. Atopic dermatitis - immunological abnormality and its background. *J Dermatol Sci* 7, 159-168 (1994)

105. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatology*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1991
106. Coleman R, Trembath RC, Harper JL. Genetic studies of atopy and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 136, 1-5 (1997)
107. Krutmann J et al. Sequentielle Aktivierung von Th1- und Th2-Zellen in der Immunpathogenese des atopischen Ekzems: Das 2-Phasen-Modell. *Allergologie* 19, 449-451 (1996)
108. Herz U, Bunikowski R, Renz H. Role of T cells in atopic dermatitis. New aspects on the dynamics of cytokine production and the contribution of bacterial superantigens. *Int Arch Allergy Immunol* 115, 179-190 (1998)
109. Hanifin JM. Atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 6, 1-13 (1982)
110. Leiferman KM. A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 24, 1101-1112 (1991)
111. Smith et al. In situ immunotyping of antigen presenting cells and T subsets in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 11, 159-168 (1986)
112. Furue M, Koga T, Yamashita N. Soluble E-selectin and eosinophil cationic protein are distinct serum markers that differentially represent clinical features of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 140, 67-72 (1999)
113. Hanifin JM, Rajaka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol* 92, 44-47 (1980)
114. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol Suppl* 144, 13-14 (1989)
115. Costa C, Rilliet A, Nicolet M, Saurat JH. Scoring atopic dermatitis: The simpler the better? *Acta Derm Venerol* 69, 41-45 (1989)
116. Bahmer FA, Schafer J, Schubert HJ. Quantification of the extent and the severity of atopic dermatitis: The ADASI-Score. *Arch Dermatol* 127, 1239-1240 (1991)
117. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD-Index. *Dermatology* 186, 23-31 (1993)
118. Leung DY, Geha RS. Immunoregulatory abnormalities in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy* 4, 67-86 (1986)
119. Nakazawa M, Sugi N, Kawaguchi H, Ishii N, Nakajima H, Minami M. Predominance of type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 99, 673-682 (1997)

120. Gauchat JF, Lebman DA, Coffman RL, Gascan H, de Vries JE. Structure and expression of germline E transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. *J Exp Med* 172, 463-473 (1990)
121. Jabara HH, Ackerman SJ, Vercelli D, Yokota T, Arai K, Abrams J, Dvorak AM, Lavigne MC, Bancherau J, De Vries J. Induction of interleukin-4-dependent IgE synthesis and interleukin-5-dependent eosinophil differentiation by supernatants of human helper T cell clone. *J Clin Immunol* 8, 437-446 (1988)
122. Coffman RL, Carty J. A T-cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon-gamma. *J Immunol* 136, 949-954 (1986)
123. Snapper CM, Paul WE. Interferon-gamma and B cell stimulatory factor-1 reciprocally regulate isotype production. *Science* 236, 944-946 (1987)
124. Finkelman FD, Katona IM, Mosmann TR, Coffman RL. IFN-gamma regulates the isotype of Ig secreted during in vivo humoral immune responses. *J Immunol* 140, 1022-1027 (1988)
125. Jujo K, Renz H, Abe J, Gelfand EW, Leung DY. Decreased interferon-gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol* 90, 323-331 (1992)
126. Thestrup-Pedersen K, Ellingsen AR, Olesen AB, Kalkhoff K. Atopic dermatitis may be a genetically determined dysmaturation of ectodermal tissue, resulting in disturbed T lymphocyte maturation. A hypothesis. *Acta Derm Venerol* 77, 20-21(1997)
127. Buhk H, Muthny FA. Psychophysiologische und psychoneuroimmunologische Ergebnisse zur Neurodermitis. Übersicht und kritische Bilanz. *Hautarzt* 48, 5-11 (1997)
128. Ostlere LS, Cowen T, Rustin MH. Neuropeptides in the skin of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 20, 462-467 (1995)
129. Goodyear HM, Davies JA, McLeish P, Buchan A, Akiner GR, Winther M, Harper JI. Growth of herpes simplex type 1 on skin explants of atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 21, 185-189 (1996)
130. Mc Fadden JP, Noble WC, Camp RD. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. *Br J Dermatol* 128, 631-632 (1993)

131. Tada J, Toi Y, Akayama H, Arata J, Kato H. Presence of specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 6, 552-554 (1996)
132. Neuber K, Steinrucke K, Ring J. Staphylococcal enterotoxin B affects in vitro IgE synthesis, interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-5 production in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 107, 179-182 (1995)
133. Campbell DE, Kemp AS. Proliferation and production of interferon-gamma and Il-4 in response to staphylococcus aureus and staphylococcal superantigen in childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 107, 392-397 (1997)
134. Matsui K, Motohashi R, Nishikawa A. Cell wall components of *Staphylococcus aureus* induce interleukin-5 production in patients with atopic dermatitis. *J Interferon Cytokines Res* 20, 321-324 (2000)
135. Czech W, Krutmann J, Schopf E, Kapp A. Serum eosinophil cationic protein is a sensitive measure for disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 126, 351-355 (1992)
136. Kapp A, Czech W, Krutmann J, Schöpf E. Eosinophil cationic protein in sera with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 24, 555-558 (1991)
137. Colver GB, Symons JA, Duff GW. Soluble interleukin 2 receptor in atopic eczema. *Br Med J* 298, 1426-1428 (1989)
138. Pucci N, Lombardi E, Novembre E, Farina S, Bernardini R, Rossi E, Favilli T, Vierucci A. Urinary eosinophil protein X and serum eosinophil cationic protein in infants and young children with atopic dermatitis: correlation with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 105, 353-357 (2000)
139. Breuer K, Kapp A, Werfel T. Urine eosinophil protein X (EPX) is an in vitro parameter of inflammation in atopic dermatitis of the adult age. *Allergy* 56, 780-784 (2001)
140. Ohshima Y, Yasutomi M, Omata N, Yamada A, Fujisawa K, Kasuga K, Hiraoka M, Mayumi M. Dysregulation of Il-13 production by cord blood CD4+ T cells is associated with the subsequent development of atopic disease in infants. *Pediatr Res* 51, 195-200 (2002)
141. Simon D, Borelli S, Braathen LR, Simon HU. Peripheral blood mononuclear cells from IgE- and non-IgE-associated allergic atopic

- eczema/ dermatitis syndrome (AEDS) demonstrate increased capacity of generating interleukin-13 but differ in their potential of synthesizing interferon-gamma. *Allergy* 57, 431-435 (2002)
142. Gordon DJ, Ostlre LS, Holden CA. Neuropeptide modulation of Th1 and Th2 cytokines in peripheral blood mononuclear leukocytes in atopic dermatitis and non-atopic controls. *Br J Dermatol* 137, 921-927 (1997)
143. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Hino T, Kagoura M, Morohashi M. Nerve growth factor and substance P are useful plasma markers of disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 147, 71-79 (2002)
144. Richter H, Billmann-Eberwein C, Grewe M, Stege H, Berneburg M, Ruzicka T, Krutmann J. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 38, 585-588 (1998)
145. Prinz P, Michelsen S, Pfeiffer C, Plewig G. Long-term application of extracorporeal photochemotherapy in severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 40, 577-582 (1999)
146. Knobler RM, Trautinger F, Graninger W, Macheiner W, Gruenwald C, Neumann R, Ramer W. Parenteral administration of 8-methoxypsoralen in photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 28, 580-584 (1993)
147. Balogh A, Merkel U, Looks A, Vollandt R, Wollina U. Drug monitoring of orally administered 8-methoxypsoralen in patients treated with extracorporeal photopheresis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 11, 258-265 (1998)
148. Clements PJ, Lachenbruch PA, NG SC, Simmons M, Sterz M, Furst DE. Skin Score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 33, 1256-1263 (1990)
149. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA, Masi AT, D'Angelo W, Lachenbruch PA, Grau RG, Seibold JR. The modified Rodnan Skin Score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 25, 84-87 (1998)
150. Rodnan GP, Lipinski E, Lwesick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 22, 130-140 (1979)

151. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, Huffstutter JE, Loadholt CB, Le Roy EC. A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol* 4, 367-369 (1986)
152. Le Roy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts "in vitro." *J Clin Invest* 54, 880-889 (1974)
153. Buckingham RB, Prince RK, Rodnan GP, Taylor F. Increased collagen accumulation in dermal fibroblast cultures from patients with progressive systemics (scleroderma). *J Lab Clin Med* 92, 5-21 (1978)
154. Scharfetter K, Lanat-Buttgereit B, Krieg T. Localization of collagen mRNA in normal and scleroderma skin by in-situ hybridisation. *Eur J Clin Invest* 18, 9-17 (1988)
155. Cotton SA, Herrick AL, Jayson MI, Freemont AJ. TGF beta – a role in systemic sclerosis? *J Pathol* 184, 4-6 (1998)
156. Shi-Wen X, Pennington D, Holmes A, Leask A, Bradham D, Beauchamp JR, Fonseca C, du Bois RM, Martin GR, Black CM, Abraham DJ. Autocrine overexpression of CTGF maintains fibrosis: RDA analysis of fibrosis genes in systemic sclerosis. *Exp Cell Res* 259, 213-224 (2000)
157. Sato S, Nagaoka T, Hasegawa M, Tamatani T, Naknishi T, Takigawa M, Takehara K. Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *J Rheum* 27, 149-154 (2000)
158. Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, Sato S, Ihn H, Grotendorst GR, Takehara K. Significant correlation between connective tissue growth factor gene expression and skin sclerosis in tissue sections from patients with systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 105, 280-284 (1995)
159. Okano Y. Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma). *Rheum Dis Clin North Am* 22, 709-735 (1996)
160. Herrmann K, Schulze E, Heckmann M, Schubert I, Meurer M, Ziegler V, Haustein UF, Mehlhorn J, Krieg T. Type III collagen aminopeptide and laminin P1 levels in serum of patients with silicosis-associated and idiopathic systemic scleroderma. *Br J Dermatol* 123, 1-7 (1990)
161. Tambur AR, Ortelgel JW, Morales A, Klingemann H, Gebel HM, Tharp MD. Extracorporeal photopheresis induces lymphocyte but not monocyte apoptosis. *Transplant Proc* 32, 747-748 (2000)

162. Kawaguchi Y, Hara M, Wright TM. Endogenous Il-1alpha from systemic sclerosis fibroblasts induces Il-6 and PDGF-A. *J Clin Invest* 103, 1253-1260 (1999)
163. Takemura H, Suzuki H, Fujisawa H, Yuhara T, Akama T, Yamane K, Kashiwagi H. Enhanced interleukin 6 production by cultured fibroblasts from patients with systemic sclerosis in response to platelet derived growth factor. *J Rheumatol* 25, 1534-1539 (1998)
164. Steen VD, Engel EE, Charley MR, Medsger TA. Soluble serum interleukin 2 receptors in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 23, 646-649 (1996)
165. Patrick MR, Kirkham BW, Graham M, Harrison LC. Circulating interleukin 1 beta and soluble interleukin 2 receptor: evaluation as markers of disease activity in scleroderma. *J Rheumatol* 22, 654-658 (1995)
166. Schwartz J, Gonzales J, Palangio M, Klainer AS, Bisaccia E. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis: a follow up study. *Int J Dermatol* 36, 380-385 (1997)
167. Wüthrich B, Kagi MK, Joller-Jemelka H. Soluble CD14 but not interleukin-6 is a new marker for clinical activity in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 284, 339-342 (1992)
168. Wolkerstorfer A, Laan MP, Savelkoul HF, Neijens HJ, Mulder PG, Oudesluys-Murphy AM, Sukhai RN, Oranje AP. Soluble E-selectin, other markers of inflammation and disease severity in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 138, 431-435 (1998)
169. Yamazaki F, Aragane Y, Maeda A, Matsushita K, Ueno K, Yudate T, Kawada A, Tezuka T. Overactivation of Il-4-induced activator protein-1 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 28, 227-233 (2002)
170. Meng Q, Ying S, Corrigan CJ, Wakelin M, Assoufi B, Moqbel R, Kay AB. Effects of rapamycin, cyclosporin A and dexamethasone on interleukin 5-induced eosinophil granulation and prolonged survival. *Allergy* 52, 1095-1101 (1997)
171. Yoshizawa Y, Nomaguchi H, Izaki S, Kitamura K. Serum cytokine levels in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 27, 225-229 (2002)
172. Yoo EK, Rook AH, Elenitsas R, Gasparro FP, Vowels BR. Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell

Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol* 107, 235-242 (1996)

7. Danksagung

Für die Überlassung des spannenden Themas danke ich Herrn Prof. Dr. med. P. Altmeyer. Herrn Dr. med. G. von Kobyletzki danke ich für die Betreuung der Arbeit in den ersten Monaten.

Für die geduldige Anleitung zur Messung der notwendigen Laborparameter, die nicht in der Routine des Hauses bestimmt werden konnten, danke ich Herrn Dipl.-Biol. S. Höxtermann und Frau Dipl.-Biol. B. Hausdorf.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. M. Radenhausen. Er betreute die Durchführung der Untersuchungen und stand mir in allen Zeiten der Entstehung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite.

Ein ebenso großer Dank gilt meiner Familie und Markus Schupke, die mir den nötigen Freiraum und den hilfreichen Rückhalt gaben, der die Entstehung dieser Arbeit erst ermöglichte.

8. Lebenslauf

Name	Stefanie Kerstin Reich
wohnhaft	Ahrntaler Weg 3 45701 Herten
geboren	am 15.05.1977 in Herten
als Kind der Eheleute	Siegfried Reich Ursula Reich geb. Harks
Familienstand	ledig
Konfession	römisch-katholisch
Ausbildung	
1983 – 1987	Waldschule (Grundschule) Herten
1987 – 1996	Marie-Curie-Gymnasium Recklinghausen
1996	Abitur (Leistungsfächer Deutsch & Biologie)
1996 – 2002	Studium der Humanmedizin Ruhr-Universität Bochum
1998	Ärztliche Vorprüfung
1999	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001 – 2002	Praktisches Jahr: 1. Tertial: Chirurgie Chirurgische Klinik, Evangelisches Krankenhaus, Herne 2. Tertial: Dermatologie Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsspital, Zürich 3. Tertial: Innere Medizin Klinik für Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus, Herne
2002	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 01.01.2003	Ärztin im Praktikum Klinik für Dermatologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Bochum

