

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Innere Medizin II
Hämatologie, Onkologie, Klinische Immunologie, Rheumatologie

**Immunologische Veränderungen bei
rheumatologischen Patientinnen
in der Schwangerschaft**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Röhm, Victor Jakob**

2026

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Bruckner

1. Berichterstatter: Professorin Dr. R. Klein

2. Berichterstatter: Professorin Dr. K. Schilbach-Stückle

Tag der Disputation: 02.07.2025

Für meine Eltern

Inhalt

1 Einleitung.....	15
1.1 Allgemeines über Autoimmunerkrankungen.....	15
1.2 Immunologische Grundlagen von Autoimmunerkrankungen.....	17
1.3 Autoimmunerkrankungen.....	20
1.3.1 Rheumatoide Arthritis.....	22
1.3.2 Systemischer Lupus erythematoses.....	25
1.3.3 Systemische Sklerose.....	27
1.3.4 Sjögren-Syndrom.....	28
1.3.5 Autoinflammatorische Syndrome.....	30
1.3.6 Vaskulitiden.....	31
1.3.7 Antiphospholipidsyndrom.....	32
1.3.8 Anti-Synthetase-Syndrom.....	34
1.3.9 Unklassifizierte Kollagenosen.....	34
1.4 Autoimmunerkrankungen in der Schwangerschaft.....	35
1.5 Fragestellung.....	37
2 Material und Methoden.....	39
2.1 Patientinnen.....	39
2.2 Materialien.....	40
2.3 Methoden.....	43
3 Ergebnisse.....	52
3.1 Patientinnenkollektiv.....	52
3.2 Korrelation von Laborparameter und Krankheitsaktivität bei 48 Patientinnen mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen während der Schwangerschaft	57
3.2.1 Estradiol und Progesteron.....	57
3.2.2 Prolaktin und beta humanes Choriongonadotropin.....	59
3.2.5 Entzündungsparameter.....	60
3.3 Immunphänotypisierung durch Analyse von Oberflächenantigenen.....	61
3.3.1 Durchflusszytometrie-Panel „T-Helferzellen“ am FACS Fortessa.....	62
3.3.1.1 CD3+ T-Zellen.....	63
3.3.1.2 CD4+ T-Helferzellen.....	66
3.3.1.3 CXCR3+ Th1-Zellen.....	69
3.3.1.4 CCR4+ Th2-Zellen.....	75
3.3.1.5 CD25+/CD127- Treg.....	81
3.3.1.6 CCR6+ Th17-Zellen.....	84

3.3.2 Durchflusszytometrie-Panel „Immunstatus“ am FACS Calibur	91
3.3.2.1 PPD-aktivierte CD4+/CD69+ Th1-Zellen	91
3.3.2.2 btx-aktivierte CD4+/CD69+ Th2-Zellen.....	93
3.3.2.3 BCG-aktivierte CD45+/CD19+/CD69+ B-Zellen	95
3.3.2.4 BCG-aktivierte CD45+/CD56+/CD69+ NK-Zellen	97
3.3.2.5 btx-aktivierte CD3+/CD8+/CD69+ zytotoxische T-Zellen.....	99
3.3.2.6 Quotient CD4+/CD8+	101
3.4 Zytokin-ELISA.....	108
3.4.1 Th1-assoziierte Zytokine.....	109
3.4.2 Th2-assoziierte Zytokine.....	119
3.4.3 Zytokine assoziiert mit dem angeborenen Immunsystem.....	121
3.4.4 Th17-assoziierte Zytokine.....	124
3.5 Proliferationskinetik.....	127
3.5.1 Spontanproliferation von PBMC	127
3.5.2 BCG-induzierte Proliferation von PBMC	129
3.5.3 btx-induzierte Proliferation von PBMC	132
B 3.5.4 PPD-induzierte Proliferation von PBMC.....	135
3.6 Bestimmung der Leptin-Konzentrationen in Seren von SLE-Patientinnen während einer Schwangerschaft	139
4 Diskussion	150
4.1 Interpretation der vorgelegten Daten	150
4.2 Vergleich mit der aktuellen Literatur	154
4.3 Limitationen	158
4.4 Ausblick	160
5 Zusammenfassung	162
6 Literaturverzeichnis.....	163
7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	172
8 Danksagung.....	173
9. Lebenslauf	174

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einteilung Autoimmunerkrankungen nach Manifestationsort
Tabelle 2:	T-Helferzellen und ihre Zytokine nach Barth, H et al.
Tabelle 3:	Fertilität und Schwangerschaftsverlauf bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises
Tabelle 4:	Klassifikationskriterien rheumatoide Arthritis nach ACR/EULAR
Tabelle 5:	Klassifikationskriterien Systemischer Lupus erythematodes nach ACR/EULAR
Tabelle 6:	Einteilung der Vaskulitiden nach der Chapel Hill Consensus Conference
Tabelle 7:	Verwendete Reagenzien und deren Hersteller
Tabelle 8:	Verwendete Verbrauchsmaterialien und Geräte
Tabelle 9:	Untersuchte Oberflächenmarker
Tabelle 10:	Zuordnung Stimulierung und Zytokine
Tabelle 11:	Aufschlüsselung Antikörper-Profile und Genetik der Patientinnen
Tabelle 12:	Aufschlüsselung der Symptome bei Schwangeren mit Krankheitsaktivität

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Übersicht der Methoden
- Abbildung 2: Krankheitsentitäten der Patientinnen
- Abbildung 3: Gemessene Proben der Patientinnen
- Abbildung 4: Estradiol bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 5: Progesteron bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 6: Prolaktin bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 7: bhCG bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 8: Darstellung der Gating-Strategie (FACS Fortessa)
- Abbildung 9: CD3+ T-Zellen (relativ den zu den lebenden Zellen) (FACS Fortessa)
- Abbildung 10: CD3+ T-Zellen (absolut) (FACS Fortessa)
- Abbildung 11: CD3+ T-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Fortessa)
- Abbildung 12: CD4+ T-Helferzellen (relativ zu den CD3+ T-Zellen) (FACS Fortessa)
- Abbildung 13: CD4+ T-Helferzellen (absolut) (FACS Fortessa)
- Abbildung 14: CD4+ T-Helferzellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Fortessa)
- Abbildung: 15: CXCR3+ Th1-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) (FACS Fortessa)
- Abbildung 16: CXCR3+ Th1-Zellen (absolut) (FACS Fortessa)
- Abbildung 17: CXCR3+ Th1-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Fortessa)
- Abbildung 18: Aktivierte CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen (relativ zu den CXCR3+ Th1-Zellen) (FACS Fortessa)
- Abbildung 19: Aktivierte CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen (absolut) (FACS Fortessa)
- Abbildung 20: Aktivierte CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Fortessa)
- Abbildung 21: CCR4+ Th2-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) (FACS Fortessa)
- Abbildung 22: CCR4+ Th2-Zellen (absolut) (FACS Fortessa)

- Abbildung 23: CCR4+ Th2-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Fortessa)
- Abbildung 24: Aktivierte CCR4+/HLA-DR+ Th2-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) (FACS Fortessa)
- Abbildung 25: Aktivierte CCR4+/HLA-DR+ Th2-Zellen (absolut) in verschiedenen Krankheitsgruppen (FACS Fortessa)
- Abbildung 26: Aktivierte CCR4+/HLA-DR+ Th2-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität FACS (FACS Fortessa)
- Abbildung 27: CD25+/CD127- Treg (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) (FACS Fortessa)
- Abbildung 28: CD25+/CD127- Treg (absolut) (FACS Fortessa)
- Abbildung 29: CD25+/CD127- Treg bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Fortessa)
- Abbildung 30: CCR6+ Th17-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) (FACS Fortessa)
- Abbildung 31: CCR6+ Th17-Zellen (absolut) (FACS Fortessa)
- Abbildung 32: CCR6+ Th17-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Fortessa)
- Abbildung 33: Aktivierte CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen (relativ zu den CCR6+ Th17-Zellen) (FACS Fortessa)
- Abbildung 34: Aktivierte CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen (absolut) (FACS Fortessa)
- Abbildung 35: Aktivierte CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Fortessa)
- Abbildung 36: PPD-aktivierte CD4+/CD69+ Th1-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) (FACS Calibur)
- Abbildung 37: PPD-aktivierte CD4+/CD69+ Th1-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Calibur)
- Abbildung 38: btx-aktivierte CD4+/CD69+ Th2-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Zellen) (FACS Calibur)
- Abbildung 39: btx-aktivierte CD4+/CD69+ Th2-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 40: BCG-aktivierte CD19+/CD69+ B-Zellen (relativ zu den CD45+ Lymphozyten in verschiedenen Krankheitsgruppen) (FACS Calibur)
- Abbildung 41: BCG-aktivierte CD19+/CD69+ B-Zellen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Calibur)

- Abbildung 42: BCG-aktivierte CD56+/CD69+ NK-Zellen (relativ zu den CD45+ Lymphozyten) (FACS Calibur)
- Abbildung 43: BCG-aktivierte CD56+/CD69+ NK-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Calibur)
- Abbildung 44: btx-aktivierte CD8+/CD69+ zytotoxische T-Zellen (relativ zu den CD3+ T-Zellen) (FACS Calibur)
- Abbildung 45: btx-aktivierte CD8+/CD69+ zytotoxische T-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Calibur)
- Abbildung 46: Spontan CD4+/CD8+ Quotient (FACS Calibur)
- Abbildung 47: Spontan CD4+/CD8+ Quotient bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Calibur)
- Abbildung 48: PPD CD4+/CD8+ Quotient (FACS Calibur)
- Abbildung 49: PPD CD4+/CD8+ Quotient bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Calibur)
- Abbildung 50: btx CD4+/CD8+ Quotient (FACS Calibur)
- Abbildung 51: btx CD4+/CD8+ Quotient bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität (FACS Calibur)
- Abbildung 52: IFN γ -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach PPD-Stimulation
- Abbildung 53: IFN γ -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach PPD-Stimulation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 54: TNF β -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach PPD-Stimulation
- Abbildung 55: TNF β -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach PPD-Stimulation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 56: IL-10-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation
- Abbildung 57: IL-10-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulationen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 58: TNF α -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation
- Abbildung 59: TNF α -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität

- Abbildung 60: GMCSF-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation
- Abbildung 61: GMCSF-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 62: IL-13-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach btx-Stimulation
- Abbildung 63: IL-13-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach btx-Stimulation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 64: IL1 α -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation
- Abbildung 65: IL1 α -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 66: IL-17-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation
- Abbildung 67: IL-17-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 68: Spontanproliferation Counts
- Abbildung 69: Spontanproliferation Counts bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 70: BCG-induzierte Proliferation SI
- Abbildung 71: BCG-induzierte Proliferation Counts
- Abbildung 72: BCG-induzierte Proliferation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 73: btx-induzierte Proliferation SI
- Abbildung 74: btx-induzierte Proliferation Counts
- Abbildung 75: btx-induzierte Proliferation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität
- Abbildung 76: PPD-induzierte Proliferation SI
- Abbildung 77: PPD-induzierte Proliferation Counts
- Abbildung 78: PPD-induzierte Proliferation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität

- Abbildung 79: Leptin-Serumspiegel in verschiedenen Trimestern und postpartal bei Schwangeren mit SLE und nicht-schwangeren SLE-Kontrollen
- Abbildung 80: Leptin-Serumspiegel in verschiedenen Trimestern und postpartal bei Schwangeren mit SLE und nicht-schwangeren SLE-Kontrollen mit und ohne Glukokortikoidtherapie
- Abbildung 81: Leptin-Serumspiegel und SLEDAI
- Abbildung 82: Leptin-Serumspiegel in verschiedenen Trimestern und postpartal bei Schwangeren mit SLE mit und ohne Abort in der Vorgeschichte
- Abbildung 83: Leptin-Serumspiegel abhängig von Antikörper-Konstellationen bei schwangeren und nicht-schwangeren SLE-Patientinnen
- Abbildung 84: Leptin-Serumspiegel im Serum von schwangeren SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft in Relation zum BMI
- Abbildung 85: Leptin-Serumspiegel im Serum von schwangeren SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft in Relation zur BSG
- Abbildung 86: Leptin-Serumspiegel im Serum von schwangeren SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft in Relation zum CRP
- Abbildung 87: Leptin-Serumspiegel im Serum von schwangeren SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft in Relation zu den Lymphozyten
- Abbildung 88: Leptin-Serumspiegel im Serum von nicht-schwangeren SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft in Relation zum BMI, BSG, Lymphozyten und CRP

Abkürzungsverzeichnis

aCL	Anti-Cardiolipin-Antikörper
ACR	American College of Rheumatology
AIS	Autoinflammatorische Syndrome
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper
Anti-β2GPI	Anti-β2-Glykoprotein-I-Antikörper
Anti-CCP	Antikörper gegen citrullinierte Proteine
Anti-PM/Scl-100	Anti-Polymyositis/Sclerodermie-100-Antikörper
Anti-Sm	Anti-Smith-Antikörper
Anti-U1-RNP	Anti-Unit-1-Ribonukleoprotein-Antikörper
APS	Antiphospholipidsyndrom
ASyS	Anti-Synthetase-Syndrom
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BAFF/ Blys	B cell activating factor / B Lymphocyte Stimulator, B-Zell-aktivierender Faktor/ B-Lymphozyten-Stimulator
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bhCG	beta humanes Choriongonadotropin
BMI	Body-Mass-Index, Körpermasseindex
BSA	bovines Serumalbumin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
btx	boostrix
CAPS	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome
CD	Cluster of Differentiation
CRP	C-reaktives Protein
CCR	Chemokin-Rezeptor
CCL2	Chemokin-Ligand 2
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CVID	common variable immunodeficiency / variables Immundefektsyndrom

DMARDs	disease-modifying anti-rheumatic drugs, krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel
DMSO	Dimethylsulfoxid
dsDNS-AK	doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure-Antikörper
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EULAR	European League against Rheumatism
FACS	Fluorescence Activated Cell Sorting, Fluoreszenz-aktivierte Zellsortierung
Fc	crystalline fragment, kristallines Fragment
FCS	fetal calf serum, fetales Kälberserum
FMF	familiäres Mittelmeerfieber
FMO	fluorescence minus one, Fluoreszenz Minus Eins
GK	Glukokortikoide
GMCSF	granulocyte-macrophage colony stimulating factor, Granulozyten-Makrophagen kolonie-stimulierender Faktor
HBSS	Hanks' Balanced Salt Solution
HELLP	hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count – Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und niedrige Thrombozytenzahl
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IUGR	intrauterine growth retardation / Intrauterine Wachstumsretardierung
JAK	Januskinase
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
LA	Lupus-Antikoagulans
MEFV	MEditerranean FeVer / Mediterranes Fieber
MCP	Metacarpophalangealgelenk
mRNA	messenger ribonucleid acid, Boten-Ribonukleinsäure
mTOR	mammalian target of Rapamycin, Angriffspunkt von Rapamycin bei Säugetieren
MTX	Methotrexat

NK-Zellen	Natural Killer Cells, natürliche Killerzellen
NSAR	Nicht-Steroidale Anti-Rheumatika
PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells, periphere mononukleäre Blutzellen
PBS	Phosphate-buffered saline, Phosphatgepufferte Salzlösung
PDE	Phosphodiesterase
PD-L1	programmed cell death 1 ligand 1, Programmierter-Zelltod-1-Ligand-1
PIP	Proximales Interphalangealgelenk
pn	pränatal
pp	postpartal
PPD	purified protein derivate, aufgereinigtes Protein-Derivat
RA	rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RZA	Riesenzellarteriitis
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematodes Disease Activity Index, Systemischer Lupus Erythematodes Krankheitsaktivitätsindex
SpA	Spondyloarthritis
SS	Sjögren-Syndrom
SSc	Systemische Sklerose
T	Trimenon
TARC	thymus and activation regulated chemokine, thymus- und aktivierungsreguliertes Chemokin
Th1	Typ1-T-Helferzelle
TNF	Tumornekrosefaktor
Tfh	follicular T helper, follikuläre T-Helferzelle
Treg	regulatorische T-Helferzelle
unklass. Kollagenose	unklassifizierte Kollagenose

1 Einleitung

1.1 Allgemeines über Autoimmunerkrankungen

Autoimmunerkrankungen spielen aufgrund verbesserter Diagnostik und Verständnis der Pathogenese eine immer größer werdende Rolle in der medizinischen Versorgung in Deutschland. Zwischen 2012 und 2018 nahm die Prävalenz von Autoimmunerkrankungen auf 4,08% zu, was in etwa 3 Millionen Betroffene in Deutschland bedeutet (1).

Ein häufiger Pathomechanismus ist die Bildung von autoreaktiven B- und T-Zellen, die unter anderem Antikörper gegen körpereigene Strukturen im wechselseitigen Dialog generieren. Diese Antikörper, wie zum Beispiel die Antinukleären Antikörper (ANA), die bei Kollagenosen oft auftreten, müssen keinen direkten Krankheitswert haben – sie treten z.B. auch bei gesunden Patienten auf (2).

Die Klassifikation chronisch-entzündlicher rheumatischer Erkrankungen ist erschwert, da es verschiedene Überlappungssyndrome gibt und diese sich dynamisch mit dem Alter des Patienten weiterentwickeln. Der ICD-Katalog versucht eine Einteilung dieser Erkrankungen unter dem Kapitel XIII: *Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes*. In den Untergruppen M05-M14 entzündliche Polyarthropathien finden sich die rheumatoide Arthritis (RA) und in der Untergruppe M30-M36 die Systemkrankheiten des Bindegewebes. Weitere Erkrankungen mit autoimmunologischen Prozessen sind an anderen Stellen zu finden, wie zum Beispiel Morbus Crohn (K50) als chronisch-entzündliche Darmerkrankungen im Kapitel XI: *Erkrankungen des Verdauungsapparates* oder Morbus Basedow E05.0 als Autoimmunthyreopathie im Kapitel IV: *Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten* (3).

Eine autoinflammatorische Erkrankung ist durch eine Dysregulation im angeborenen Immunsystem, ohne Beteiligung des adaptiven Immunsystems und der Bildung von Autoantikörpern, gekennzeichnet. Es sind mehrere genetische Mutationen bekannt, die zu einer autoinflammatorischen Erkrankung führen, dennoch bleibt für viele Erkrankungen der genaue Pathomechanismus

unbekannt. Oft spielt das proinflammatorische Zytokin Interleukin-1 β (IL-1 β) eine maßgebliche Rolle im Krankheitsmechanismus und ist deshalb Ziel verschiedener Therapeutika (4).

Eine andere Einteilung richtet sich nach der Hauptmanifestation der Erkrankung (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung chronisch-entzündlicher rheumatischer Erkrankungen nach ihrem Manifestationsort.

Entzündliche Gelenkerkrankung	Kollagenosen	Vaskulitiden	Autoinflammatorische Erkrankungen (keine spezifischen Manifestationsorte)
Seropositive RA	SLE	ANCA-assoziierte Vaskulitiden	Familiäres Mittelmeerfieber
Ankylosierende Spondylitis	Sjögren-Syndrom	RZA	Gicht
Psoriasis-Arthritis	Systemische Sklerose	Takayasu-Arthritis	CAPS
Postinfektiöse und reaktive Arthritis	Dermatomyositis	Panarteriitis nodosa	TRAPS
Juvenile idiopathische Arthritis	Polymyositis	Kawasaki-Syndrom	Hyper-IgD-Syndrom
	Unklassifizierte Kollagenosen	IgA-Vaskulitis (Purpura Schönlein-Henoch)	
		Kryoglobulinämische Vaskulitis	

RA = rheumatoide Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, ANCA = Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper, RZA = Riesenzellarthritis, CAPS = Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom, TRAPS = TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom, Ig = Immunglobulin

Die Diagnostik von Autoimmunerkrankungen im Blut bezieht sich unter anderem auf den Nachweis von Antikörpern, Veränderungen des Blutbildes, die Bestimmung der Komplementfaktoren, des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Außerdem fließen in die Beurteilung des Krankheitsgeschehen auch Leber- und Nierenwerte ein.

Bei Autoimmunerkrankungen bilden die jeweiligen Organmanifestationen die Hauptkomplikationen. Beispielsweise stellt die Niere ein sensibles Organ für eine Organmanifestation dar, die in einem chronischen Nierenversagen enden kann.

1.2 Immunologische Grundlagen von Autoimmunerkrankungen

Es gibt verschiedene Arbeitshypothesen, die den Pathomechanismus von Autoimmunerkrankungen betreffen, die immer noch Gegenstand aktueller Forschung sind. Klar ist, dass Autoimmunerkrankungen eine multifaktorielle Pathogenese haben, oft mit einer familiären Häufung, die auf einen genetischen Hintergrund schließen lässt. Beispielsweise werden in der aktuellen Forschung zum Systemischen Lupus erythematodes (SLE) bis zu 100 Genloci genannt, die mit einer Lupus-Erkrankung in Verbindung stehen (5). Seit längerer Zeit werden auch virale und bakterielle Infekte mit einer Autoimmunerkrankung in Verbindung gesetzt; Epstein-Barr-Virus, Parvovirus B19 und endogene Retroviren scheinen eine prominente Rolle in der Induktion oder Exazerbation eines SLE zu spielen (6).

Möglicherweise sind auch Noxen wie Siliziumdioxid, Pestizide und andere Medikamente in die Entstehung von Autoimmunerkrankungen involviert, die Datenlage hierzu ist aber gering (7).

Eine wichtige Rolle spielen verschiedene Reaktionsmuster der T-Zellen: Ein Th1-Muster ist charakteristisch für die rheumatoide Arthritis, die mit einer vorwiegend zellulären Immunantwort einhergeht. Außerdem sind Th1-Zellen in der Lage, Zytotoxine wie Perforin und Granzyme B auszuschütten, was die gewebeschädigenden Effekte erklärt (8, 9). Ein Th2-Muster wie beispielsweise bei einem Systemischen Lupus erythematodes geht vor allem mit einer humoralen Immunantwort einher (10). Die jeweiligen T-Helferzellen schütten bestimmte Zytokine aus, welches in der nachfolgenden Tabelle erklärt wird:

Tabelle 2: T-Helferzellen und ihre Zytokine (11-15)

Th1-Zytokine	Th2-Zytokine
Interferon- γ (IFN γ)	IL-4
Tumornekrose-Faktor- α (TNF α)	IL-5
Tumornekrose-Faktor- β (TNF β)	IL-9
IL-2	IL-13
IL-3	IL-21
IL-10 (auch Th2)	IL-10 (auch Th1)
GMCSF	IL-25

Th = T-Helferzellen, IL = Interleukin, GMCSF = granulocyte-macrophage colony stimulating factor, Granulozyten-Makrophagen kolonie-stimulierender Faktor

Wie von Zhu, X et al. (16) beschrieben, sind auch Th17, Treg (T regulatory, T-regulatorische), Tfh (follicular T helper, follikuläre T-Helfer) und *innate lymphoid subsets* (Lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems) als Effektorzellen in autoimmune Prozesse involviert. Diese Interaktionen gilt es noch zu erforschen, für die Autoren sind die regulierend wirkenden Treg vielversprechend.

Die Entwicklung von Th17-Zellen und Treg aus naiven T-Zellen nach Stimulation des T-Zell-Rezeptors sind wechselseitig verbunden. Treg entwickeln sich in einer TGF β -reichen Umgebung, Th17-Zellen in einer TGF β - und IL-6-reichen Umgebung.

Treg werden unterteilt in natural/natürlichen Treg (nTreg) oder auch thymus-derived/thymus-abgeleitete Treg und in die in der Peripherie induzierten iTregs. nTreg exprimieren konstitutiv Foxp3, iTreg werden in sekundär lymphatischen Organen oder in entzündeten Geweben induziert. Die Spezifität der T-Zell-Rezeptoren beschränkt sich bei nTreg fast ausschließlich auf Selbst-Antigene, während iTregs Selbst- und Fremd-Antigene erkennen können. Treg regulieren das Ausmaß an Immunantworten über unterschiedliche, aber in der Wirkung synergistische Suppressions-Mechanismen: nTreg agieren über

zellkontaktabhängige Suppression wie zum Beispiel die PD-1/PD-L1 Achse, iTreg vermitteln ihre immunsuppressive Wirkung über Zytokinsekretion wie die von IL-10, IL-35 und TGF β (17, 18).

Th17-Zellen produzieren IL-17 und IL-22 welche beide als proinflammatorische Zytokine gelten. IL-17 führt zu einer Gewebeentzündung und dem Einstrom neutrophiler Granulozyten, IL-22 stärkt die endotheliale und epitheliale Barrierefunktion beispielsweise durch Induktion von antimikrobiellen Wirkstoffen. Th17-Zellen produzieren zudem IL-21, welches die Entwicklung weiterer Th17-Vorstufen verstärkt. Th17-Zellen sind wichtig in der Abwehr extrazellulärer Bakterien und Pilzen, dennoch wurde nachgewiesen, dass diese eine zentrale Rolle im Pathomechanismus von Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis spielen (19).

Wie schon oben erwähnt existieren im Körper natürliche autoreaktive Lymphozyten und Auto-Antikörper.

Es existieren verschiedene Mechanismen, um Autoreaktivität zu vermeiden und Toleranz zu implementieren; diese lassen sich unterteilen in zentrale und periphere Toleranz. Die zentrale Toleranz findet vor allem im Thymus (für T-Zellen) und im Knochenmark (für B-Zellen) statt, im Folgenden sollen die thymischen Selektionsprozesse beschrieben werden:

Zunächst wandern T-Zell-Vorstufen in die Rinde des Thymus ein und differenzieren sich in CD4⁺ oder CD8⁺ T-Zellen (Positive Selektion). Daraufhin wandern die T-Zellen in das Thymus-Mark ein und interagieren mit antigen-präsentierenden Zellen. Reagiert die Zelle auf ein körpereigenes Antigen (Autoreaktivität) das von Epithelzellen oder Dendritischen Zellen des Thymus präsentiert wird, wird sie mit starker Affinität zerstört (Negative Selektion), reagiert sie zu gering, das heißt erkennt sie das eigene MHC zu gering, geht sie in den „death by neglect“, reagiert sie in einem adäquaten Ausmaß mit Bindung überlebt sie, wird sie positiv selektioniert (20). Die Generierung der oben genannten nTregs erfolgt in einem streng definierten Raster von Affinität und Avidität und Mikromilieu. nTreg werden auch als Mediatoren der zentralen Toleranz bezeichnet.

Die Generierung der oben beschriebenen iTregs sind einer der wichtigen Mechanismen der peripheren Toleranz, die über antiinflammatorische Zytokine Toleranz induzieren (17).

Erst bei einer weitgehenden Störung der Selbsttoleranz kommt es zur Entstehung einer Autoimmunerkrankung. Dieser Progress kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden:

- „Molekulares Mimikry“: fremde Antigene von Erregern wie Bakterien und Viren ähneln in ihrer Sequenz oder Konformation körpereigenen Strukturen und können damit zur Aktivierung von autoreaktiven Lymphozyten führen (21).
- Proteinmodifikationen: Durch posttranslationale Modifikation von Proteinen kann ein neues Auto-Antigen entstehen (22).
- Gleichzeitige Aufnahme und Präsentation von viralen und körpereigenen Antigenen durch B-Zellen, die spezifische T-Helferzellen aktivieren können. Daraufhin können virusspezifische T-Helferzellen B-Zellen stimulieren, die Autoantikörper gegen körpereigene Strukturen produzieren (23).
- Somatische Hypermutation innerhalb einer B-Zelle, die einen Antikörper gegen ein pathogenes Antigen in einen Antikörper gegen körpereigene Strukturen umwandelt (24).

1.3 Autoimmunerkrankungen

Unter dem Aspekt einer Schwangerschaft spielen Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen eine besondere Rolle. Beispielsweise gehen der Systemische Lupus erythematodes und das oft damit assoziierte Antiphospholipidsyndrom häufig mit Komplikationen wie Präeklampsie, Fehlgeburten oder Wachstumsrestriktionen des Fetus einher und treten epidemiologisch überproportional häufig bei Frauen auf, die im gebärfähigen Alter von Kollagenosen betroffen sind (25). Auch wenn Frauen mit familiärem Mittelmeerfieber keine Einschränkungen der Fertilität oder

Schwangerschaftskomplikationen erleiden (s. Tabelle 3), ist es grundlagenwissenschaftlich interessant zu untersuchen, welche immunologischen Auswirkungen die Schwangerschaft auf die jeweilige Erkrankung hat, da dies bisher nicht untersucht wurde.

Tabelle 3 zeigt, dass nur bestimmte Erkrankungen wie das Sjögren-Syndrom und das Antiphospholipidsyndrom einen Einfluss auf die Fertilität haben. Außerdem spielt hier die Vortherapie eine Rolle, da beispielsweise das bei Vaskulitiden verwendete Therapeutikum Cyclophosphamid Ovarialinsuffizienz hervorruft.

Die Patientinnen mit rheumatoider Arthritis profitieren von einer Schwangerschaft in Hinblick auf ihre Symptome, leiden aber postpartal unter vermehrten Schüben. Die Vaskulitiden und die Kollagenosen wie SLE, SS und die unklassifizierten Kollagenosen verhalten sich ähnlich in der Schwangerschaft mit einer erhöhten Rate an Krankheitsschüben und Schwangerschaftskomplikationen.

Die Patientinnen mit einer Erkrankung aus dem Formenkreis der autoinflammatorischen Syndrome, hier insbesondere das familiäre Mittelmeerfieber, sind weder in der Fertilität noch durch Schwangerschaftskomplikationen und Krankheitsschüben betroffen.

Tabelle 3: Fertilität und Schwangerschaftsverlauf bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Erkrankung	Fertilität	Schwangerschaftsverlauf
Rheumatoide Arthritis	Keine eingeschränkte Fertilität (26)	Geringere Schübe während der Schwangerschaft, erhöhte Rate an Schüben nach der Schwangerschaft (27)
Systemischer Lupus erythematodes	Keine eingeschränkte Fertilität (26)	Mehr Krankheitsschübe, erhöhte Rate an verschiedenen Schwangerschaftskomplikationen (28)
Sjögren-Syndrom	Eingeschränkte Fertilität (29)	Mehr Krankheitsschübe, erhöhte Rate von

		Schwangerschaftskomplikationen und Aborten (30)
Autoinflammatorische Syndrome	Keine eingeschränkte Fertilität (Daten für das familiäre Mittelmeerfieber) (31)	Keine Auswirkungen auf die Schwangerschaft (Daten für das familiäre Mittelmeerfieber) (31)
Vaskulitiden	Nicht durch die Krankheit eingeschränkte Fertilität, aber oft durch die Therapie mit Cyclophosphamid (32)	Seltene, aber schwere Krankheitsschübe, erhöhtes Risiko für Fehlgeburt (32)
Antiphospholipidsyndrom	Eingeschränkte Fertilität (26)	Häufiger Frühaborte, erhöhte Rate an Präeklampsie und Eklampsie (33)
Unklassifizierte Kollagenosen	Ungenügende Datenlage	Erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen und Fehlgeburten (34)

1.3.1 Rheumatoide Arthritis

Definition:

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische Autoimmunerkrankung unklarer Ätiologie. Sie ist vor allem gekennzeichnet durch eine Synovialitis die zu einer Arthritis und Tendovaginitis führt, kann aber auch die inneren Organe betreffen. Sie verläuft sehr variabel und oft schubförmig progredient.

Epidemiologie:

Die Prävalenz der RA liegt in westlichen Industrieländern bei 0,5-1%; in südlichen ist sie niedriger als in nördlichen europäischen Ländern. Frauen sind etwa doppelt so häufig von einer RA betroffen als Männer, der Altersgipfel liegt in der 5. Lebensdekade (35).

Ätiologie und Pathogenese:

Ätiologisch werden mehrere Faktoren diskutiert: Mutationen im Humanen-Leukozytenantigen (HLA) – DRB1 Locus korrelieren mit der RA; auch verschiedene Erreger wie das Epstein-Barr-Virus werden mit der RA in Verbindung gebracht (36). Die genauen Mechanismen sind noch nicht verstanden, Theorien wie das „molecular mimicry“ (21) werden aber schon länger postuliert.

Verschiedene Pathomechanismen charakterisieren die RA: Produktion von Autoantikörpern, Knorpel- und Knochenschaden, Synovialitis sowie systemische Erscheinungen wie beispielsweise im kardiovaskulären System (37).

Klinik:

Patienten mit RA präsentieren sich mit Schwellungen in den Gelenken, vor allem dem proximalen Interphalangealgelenk (PIP), dem Metacarpophalangealgelenk (MCP), dem Handgelenk und dem Kniegelenk. Schwellung an den distalen Interphalangealgelenken (DIP) sind eher untypisch. Andere Symptome sind Rheumaknoten, derbe subkutane Schwellungen von unterschiedlicher Größe, sowie eine ausgeprägte Morgensteifigkeit. Organmanifestationen betreffen häufig die Lunge und das Herz. Die Vaskulitis ist eine häufige systemische Komplikation (38).

Diagnose:

Die Diagnose der RA wird nach den American College of Rheumatism / European League against Rheumatism – Kriterien (ACR/EULAR) von 2010 gestellt (39). Es fließen verschiedene Parameter in die Diagnosestellung ein (Tabelle 4).

Tabelle 4: Klassifikationskriterien rheumatoide Arthritis nach ACR/EULAR (39)

Anzahl der betroffenen Gelenke	Serologie	Akut-Phase-Parameter	Dauer der Beschwerden	Punkte
≤1 (mittel)großes Gelenk	RF & Anti-CCP negativ	CRP & BSG normal	<6 Wochen	0
2-10 (mittel)große Gelenke		CRP o. BSG erhöht	≥6 Wochen	1
1-3 kleine Gelenke	RF oder Anti-CCP niedrig positiv			2
4-10 kleine Gelenke	RF oder Anti-CCP hoch positiv			3
>10 Gelenke; ≥1 kleines Gelenk				5

RF = Rheumafaktor, CCP = citrullinierte Proteine, CRP = C-reaktives Protein, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Rheumatoide Arthritis und Schwangerschaft:

Patientinnen mit rheumatoider Arthritis erleben während der Schwangerschaft eine Verbesserung ihrer Beschwerden; nach der Schwangerschaft tritt aber in einem Zeitraum von 26 Wochen bei ca. 40% der Patientinnen ein schwerer Schub auf (27).

Therapie:

In der Therapie der RA stehen eine Vielzahl von Arzneimitteln zur Verfügung. Zunächst kann ein Patient mit Glukokortikoiden und NSAR behandelt werden, bei einer auf wenige Gelenke beschränkte Synovialitis können Glukokortikoide auch intraartikulär gegeben werden. Wegen der Nebenwirkungen von Glukokortikoiden sollte auf eine glukokortikoidsparende Therapie wie z.B. Methotextrat (MTX), Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin gewechselt werden. Kommt es unter dieser Therapie zu Therapieversagen, können Biologicals eingesetzt werden. Diese Medikamentenklasse hemmt

proinflammatorische Zytokine. Eine weitere Klasse von Medikamenten, die gegeben werden können, sind Januskinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren) (40).

1.3.2 Systemischer Lupus erythematodes

Definition:

Der Systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine systemische Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. Die Krankheit betrifft vor allem Gefäße und kann dadurch theoretisch jedes Organ betreffen.

Epidemiologie:

Die weltweite Prävalenz des SLE wird in der Literatur mit etwa 20 bis 70 Fällen pro 100.000 Einwohnern beschrieben. Vor allem trifft die Erkrankung junge Frauen, die etwa zehnmal häufiger von SLE betroffen sind als Männer; der Altersgipfel liegt im gebärfähigen Alter (41).

Ätiologie und Pathogenese:

Ganz zentral in der Pathogenese des SLE stehen Fehler in der Apoptose körpereigener Zellen, die das Immunsystem aktivieren und zur Bildung von antinukleären Antikörpern (ANA) führen. Außerdem spielt die Dysregulation des Komplement-Systems und eine überschießende Produktion von Typ-1-Interferon eine wichtige Rolle im Krankheitsmechanismus des SLE (42).

Klinik:

Patienten mit SLE können sich mit vielfältigen Symptomen präsentieren, die oft schwer eingeordnet werden können, wie Allgemeinsymptome mit Fieber und Müdigkeit, Befall des Bewegungsapparates mit Arthralgien und Myalgien und Befall der Haut mit Photosensitivität (43).

Diagnose:

Die Diagnose des SLE erfolgt über die ACR/EULAR Klassifikationskriterien, obligatorisches Eintrittskriterium ist ein ANA-Titer $\geq 1:80$ (Tabelle 5). Die Diagnose kann bei ≥ 10 Punkten gestellt werden.

Tabelle 5: Klassifikationskriterien Systemischer Lupus erythematoses nach ACR/EULAR (44)

Obligatorisches Eintrittskriterium	ANA-Titer \geq 1:80
Klinische Kriterien	Punkte
Dermatologisch	
nicht-vernarbende Alopezie	2
orale Schleimhautulzera	2
subakut kutaner Lupus erythematoses oder chronisch diskoider Lupus erythematoses	4
akut kutaner Lupus erythematoses	6
Neurologisch	
Delir	2
Psychose	3
Epilepsie	5
Allgemeinsymptome	
Fieber	2
Hämatologisch	
Leukozytopenie	3
Thrombozytopenie	4
Autoimmunhämolyse	4
Serositis	
Pleura- oder Perikarderguss	5
Akute Perikarditis	6
Nierenbeteiligung	
Proteinurie >500mg/Tag	4
Lupusnephritis Klasse II oder V	8
Lupusnephritis Klasse III oder IV	10
Immunologische Kriterien	
Anti-Cardiolipin-Antikörper oder Anti-beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper oder Lupus-Antikoagulans	2
Erniedrigtes Komplement C3 oder C4	3
Erniedrigtes Komplement C3 und C4	4
Anti-dsDNS-Antikörper / Anti-Sm-Antikörper	6

dsDNS = doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure, Sm = Smith.

SLE und Schwangerschaft:

Eine Schwangerschaft bei SLE geht einher mit vermehrten Krankheitsschüben und damit im Zusammenhang stehenden Schwangerschaftskomplikationen (28).

Therapie:

Wie bei anderen Autoimmunerkrankungen werden in der Therapie des SLE Glukokortikoide verwendet. Glukokortikoidsparende Therapeutika sind das Antimalariamittel Hydroxychloroquin und der monoklonale Antikörper Belimumab, der einen B-Zell-Stimulator hemmt. Bei Nierenbeteiligung sind Therapien wie Cyclophosphamid oder Mycophenolatmofetil einsetzbar (45).

1.3.3 Systemische Sklerose

Definition:

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen. Sie ist gekennzeichnet durch eine diffuse Fibrosierung der Haut und der inneren Organe (46).

Epidemiologie:

Die SSc hat eine Prävalenz von ungefähr 233-277 Patienten pro 10⁶ Einwohner. Frauen sind 7-mal häufiger betroffen als Männer (47). Der Altersgipfel der Neuerkrankungen liegt in der 5. Dekade (48).

Ätiologie und Pathogenese:

Bekannt ist, dass eine Fehldifferenzierung von Endothelzellen und Fibroblasten eine markante Rolle in der Pathogenese des SSc spielen. Außerdem produzieren Fibroblasten fehlgefaltete Strukturproteine der Extrazellulärmatrix, was zu einer pathologischen Fibrosierung der Haut/der inneren Organe führt. Des Weiteren ist eine Hochregulierung von vasokonstriktorisches Faktoren, wie Endothelin-1 zu beobachten. Eine Überaktivierung des Immunsystems führt zur Bildung von Anti-Topoisomerase oder Anti-Zentromer-Antikörpern (49).

Klinik:

Patienten mit SSc haben diffuse Symptome wie Hautsklerose, muskuloskelettale Schmerzen, gastroösophagealen Reflux, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie oder Myokardfibrose (46).

Diagnose:

Die Diagnose der SSc wird durch die 2013 ACR/EULAR classification criteria gestellt (50). Sie beinhalten unter anderem die Verdickung der Haut an den Händen, Läsionen der Fingerspitzen, Teleangiectasien oder ein sekundäres Raynaud-Syndrom.

Systemische Sklerose und Schwangerschaft:

Die Symptome einer SSc bleiben während der Schwangerschaft stabil, allerdings ist die Rate an Fehlgeburten, Frühgeburten und intrauteriner Wachstumsverzögerung erhöht (51).

Therapie:

Ziel ist es, die diffuse Fibrosierung des Körpers und digitale Ulzerationen zu verhindern, sowie die Lebensqualität der Patienten zu steigern. In der Therapie werden verschiedene Vasodilatoren eingesetzt wie Calciumantagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) und Prostanoiden. Methotextrat, Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid werden verwendet, um die Entzündung zu bekämpfen. Außerdem können Protonen-Pumpen-Inhibitoren bei gastro-ösophagealen Reflux gegeben werden (52).

1.3.4 Sjögren-Syndrom

Definition:

Das Sjögren-Syndrom (SS) ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die vor allem die exokrinen Drüsen betrifft. Oft sind die Speichel- und Tränendrüsen betroffen, was in Augentrockenheit und Mundtrockenheit resultiert (53).

Epidemiologie:

Die Prävalenz des SS wird zwischen 0,1% bis 4,8% angegeben (54). Das Verhältnis der Patienten von Frauen zu Männern wird mit ungefähr 9:1 angegeben, der Altersgipfel der Neudiagnosen liegt bei 56 Jahren (55).

Ätiologie und Pathogenese:

Multiple endogene und exogene Faktoren spielen eine Rolle bei der Entstehung des SS. Durch eine Einwanderung und Aktivierung von Lymphozyten in

Drüsengewebe kommt es zu einer chronischen Entzündung, die zur Zerstörung des Drüsengewebes führt. Eine erhöhte Aktivität des Transkriptionsfaktors BAFF/Blys wird als ein Kernmechanismus im SS postuliert, welcher auch zu einer Produktion von Autoantikörpern wie Anti-Ro/SS-A oder Anti-La/SS-B führt (56).

Klinik:

Hauptsymptom beim SS ist die Sicca-Symptomatik von Augen und Mund, aber auch andere Schleimhäute sind häufig betroffen. Häufig treten Symptome wie Fatigue, muskuloskelettale Beteiligung, sowie eine Vaskulitis der mittleren und kleinen Gefäße auf (57). Auch eine pulmonale Hypertonie ist zu beobachten.

Diagnose:

Die Diagnose des SS wird über die Klassifikationskriterien der American-European Consensus Group von 2002 gestellt. Sie schließt eine Definierung der oralen und okulären Beteiligung, der Histopathologie und der Serologie (Antikörperbestimmung von Anti-Ro/SS-A und Anti-La/SS-B) ein (58). Charakteristisch ist eine Erhöhung der IgG-Globuline und der Nachweis des Rheumafaktors.

Sjögren-Syndrom und Schwangerschaft:

Die Symptome des Sjögren-Syndroms verstärken sich während der Schwangerschaft, insbesondere eine vorher bestehende pulmonale Hypertension. SS ist auch mit einer höheren Rate von Aborten verbunden; der durch die Autoantikörper Anti-Ro/SS-A und Anti-La/SS-B ausgelöste AV-Block ist eine gefürchtete Schwangerschaftskomplikation beim Kind (30).

Therapie:

Stand 2025 existiert noch keine kausale Therapie für das SS. Verschiedene Therapieansätze existieren und müssen auf die individuellen Beschwerden des Patienten abgestimmt werden. Möglich sind Glukokortikoide, DMARD (MTX, Azathioprin, Hydroxychloroquin); Biologicals sind als off-label-use möglich. Symptomatisch helfen den Patienten oft direkt wirkende Parasympathomimetika wie Pilocarpin, unter anderem als Augentropfen (59).

1.3.5 Autoinflammatorische Syndrome

Definition:

Autoinflammatorische Syndrome (AIS) sind eine heterogene Gruppe von seltenen Erkrankungen, die sich über eine Störung des angeborenen Immunsystems und Symptomen wie Fieber, Hautzeichen, diffuse Schmerzen und Lymphadenopathie auszeichnen. Zu den Autoinflammatorischen Syndromen werden unter anderem das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), das Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS) und der Morbus Still des Erwachsenen gezählt.

Epidemiologie:

Die Verbreitung von AIS, falls ein klares genetisches Korrelat bekannt ist, vollzieht sich in geographischen Clustern. Beispielsweise ist das FMF in Deutschland sehr selten, in Armenien tritt es mit einer Prävalenz in 1 von 500 Menschen auf (60).

In einer Studie über eine japanische Kohorte von Patienten mit FMF wird die Verteilung zwischen Männern und Frauen mit einer Ratio von 1:1,3 angegeben, der Altersgipfel der Diagnosestellung in der zweiten Dekade (61).

Ätiologie und Pathogenese:

Manche AIS lassen sich auf eine monogenetische Mutation zurückführen, wie zum Beispiel das FMF. Die Pathophysiologie anderer Erkrankungen, die nicht auf einer monogenetischen Mutation beruhen wie die systemische juvenile idiopathische Arthritis, sind bis heute nicht verstanden (62).

Diagnose:

Die Diagnosestellung bei autoinflammatorischen Erkrankungen ist aufgrund der diffusen Symptome schwer. Für den adulten Morbus Still existieren die Yamaguchi Kriterien, ansonsten wird die Diagnose in Zusammenschau von CRP, Gen-Sequenzierung und Klinik gestellt (62, 63).

Autoinflammatorische Syndrome und Schwangerschaft:

Die Datenlage zu AIS und Schwangerschaft ist schlecht, da es zu vielen Erkrankungen keine großen Studien aufgrund ihrer geringen Prävalenz gibt. Verschiedene retrospektive Studien zum FMF weisen darauf hin, dass die immunologischen Veränderungen während der Schwangerschaft keinen Einfluss auf die Grunderkrankung haben. Die Anzahl und Stärke von Krankheitsschüben unterscheiden sich nicht zwischen schwangeren und nicht-schwangeren Frauen (64)(31).

Therapie:

Manche Patienten*innen profitieren von einer Behandlung mit Colchicin, das bei therapieresistenter Erkrankung z.B. durch IL-1-Antagonisten ersetzt werden kann (63).

1.3.6 Vaskulitiden

Definition:

Vaskulitiden sind eine inhomogene Gruppe von Erkrankungen, die vor allem die Gefäße befällt. Theoretisch kann jedes Organ betroffen sein. Die Vaskulitiden werden nach der International Chapel Hill Consensus Conference nach der Größe des befallenen Gefäßes unterteilt (Tabelle 6).

Tabelle 6: Einteilung der Vaskulitiden nach der Chapel Hill Consensus Conference (65)

Großgefäßvaskulitis
Takayasu-Arteritis
Riesenzellarteritis
Vaskulitis der mittleren Gefäße
Polyarteritis nodosa
Vaskulitis der kleinen Gefäße
Kryoglobulinämische Vaskulitis
ANCA-assoziierte Vaskulitiden wie Mikroskopische Polyangiitis

ANCA = Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper

Epidemiologie:

Die Inzidenz der ANCA-assoziierten Vaskulitiden beträgt in etwa 10-20 Fälle pro Millionen Einwohner pro Jahr, die Prävalenz etwa 100 Fälle in einer deutschen Studienpopulation von 1 Millionen Patienten; mehr Männer als Frauen sind betroffen (1,5:1), dennoch können diese Daten aufgrund unterschiedlicher Studienmethoden nicht direkt in Bezug gesetzt werden. Die Inzidenz der Riesenzellarthritis beträgt etwa 20 Fälle pro 100.000 Einwohner in der Alterskategorie über 50 Jahren. Diese Krankheitsgruppe tritt vor allem bei älteren Menschen auf mit einem Altersgipfel in der 6. Lebensdekade (66).

Ätiologie und Pathogenese:

Eine multifaktorielle Genese (genetisch, epigenetisch und Umweltfaktoren) führt zu einer Gefäßentzündung. Im Falle der ANCA-positiven Vaskulitiden führen Autoantikörper zur Entzündung im Gewebe und zu Gefäßverletzungen (67).

Klinik und Diagnose:

Je nach Subgruppe ist das klinische Erscheinungsbild sowie die Diagnose variabel, dennoch können der Nachweis von Autoantikörpern einen Hinweis auf die Diagnose liefern. Patienten mit Vaskulitis präsentieren sich häufig mit Hautveränderungen, Myalgien, Arthralgien und bei einem schweren Verlauf mit Nierenschädigungen (68).

Vaskulitiden und Schwangerschaft:

Schwangere Patientinnen mit Vaskulitiden haben eine erhöhte Rate an Fehlgeburten als gesunde Patientinnen. Die Mehrheit der Patientinnen berichtet über unveränderte Symptome der Erkrankung während der Schwangerschaft (69)(32).

Therapie:

Glukokortikoide spielen bei der Behandlung der Vaskulitiden eine große Rolle, die weitere Therapie richtet sich nach der Entität.

1.3.7 Antiphospholipidsyndrom

Definition:

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) präsentiert sich klinisch vor allem über arterielle und venöse Thrombosen sowie Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf, wie zum Beispiel in habituellen Aborten. Das APS geht typischerweise mit der Bildung von Autoantikörpern wie Anti-Cardiolipin- (aCL) und Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörpern (Anti- β 2GPI) sowie einer Thrombozytopenie einher.

Epidemiologie:

Die Inzidenz des APS beträgt in etwa 2/100 000 Einwohner pro Jahr, die Prävalenz 50/100 000 Einwohner pro Jahr; beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Es ist noch nicht geklärt, ob Patienten mit SLE und APS als getrennt voneinander auftretenden Erkrankungen zählen und ob das APS, das nur im Rahmen einer Schwangerschaft auftritt, auch zum primären APS zählt.

Ätiologie und Pathogenese:

Zunächst wird diskutiert, dass es durch „*molecular mimicry*“ zu einer Bildung von Antikörpern kommt. (70). Die manifeste Thrombose wird dann durch verschiedene genetische und umweltbezogene Einflussfaktoren ausgelöst (71, 72).

Klinik:

Das APS präsentiert sich klinisch divers, im Vordergrund stehen aber Thrombosen, die im arteriellen wie auch venösen System vorkommen, bei gleichzeitig auch möglich auftretender Thrombozytopenie (73).

Antiphospholipidsyndrom und Schwangerschaft

Schwangere Frauen mit APS erleiden häufiger Frühaborte und leiden häufiger an Präeklampsie/Eklampsie (33).

Therapie:

Die Prävention von Thrombosen der APS-Patienten erfolgt über die Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren und die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten,

Acetylsalicylsäure und Heparin. Bei Schwangeren ist eine Therapie mit niedrigdosiertem Aspirin und Heparin mit weniger Schwangerschaftskomplikationen verbunden (74).

1.3.8 Anti-Synthetase-Syndrom

Definition:

Das Anti-Synthetase-Syndrom (ASyS) ist eine Sonderform der Overlap-Myositis, die durch Anti-Jo-1-Antikörper (Anti-Histidyl-tRNA-Synthetase-Antikörper) und Myositis-Symptomen sowie ein Raynaud-Phänomen und einer interstitiellen Lungenerkrankung gekennzeichnet ist.

Epidemiologie:

Zur Prävalenz und Inzidenz des ASyS gibt es in der Literatur nur wenig Daten. Es existiert das MYONET Register, in dem 112 Zentren seit 2003 ihre Daten einspeisen; hier werden 649 Fälle von Anti-Synthetase-Syndrom gelistet. Wie bei anderen Kollagenosen sind Frauen stärker betroffen als Männer (75).

Klinik:

Das ASyS präsentiert sich unter anderem durch Myositis, interstitielle Lungenerkrankung, Arthritis und Raynaud-Symptomatik (76).

Anti-Synthetase-Syndrom und Schwangerschaft:

Zum ASyS und Schwangerschaft ist die Datenlage sehr gering, es sind zu dieser Krankheit nur Einzelfallbeschreibungen bekannt.

1.3.9 Unklassifizierte Kollagenosen

Definition:

In dieser Arbeit werden undifferenzierte Kollagenosen und das Sharp-Syndrom als unklassifizierte Kollagenosen (unklass. Kollagenosen) definiert. Sie zeigen Merkmale einer oder mehrerer rheumatologischer Systemerkrankungen, ohne alle Diagnosekriterien zu erfüllen. Das Sharp-Syndrom erfüllt diese Kriterien auch, zusätzlich können Anti-U1-RNP-Antikörper nachgewiesen werden.

Epidemiologie:

Da die Definition für die undifferenzierte Kollagenose schwierig zu treffen ist, kann keine genaue Prävalenz angegeben werden. Rubio et al. beschreiben in ihrem Review, dass 94% der untersuchten Population Frauen seien (77).

Klinik:

Rubio et al. beschreiben häufige Symptome der undifferenzierten Kollagenosen seien Raynaud-Symptomatik, Arthritiden und Arthralgien sowie Sicca-Symptomatik (77).

Unklassifizierte Kollagenosen und Schwangerschaft:

Kleinere Studien zeigen, dass eine Schwangerschaft mit undifferenzierter Kollagenose mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen und Fehlgeburten einhergehen, dieses Risiko aber geringer als bei anderen Kollagenosen ist (34).

1.4 Autoimmunerkrankungen in der Schwangerschaft

Mehrere pathologische Befunde, deren Mechanismen noch nicht verstanden sind gehen mit einer verringerten Fertilität bei Frauen mit Autoimmunerkrankungen einher: ANA und aPL-Antikörper sind überrepräsentiert bei infertilen Frauen, ohne dass eine Erkrankung klinisch in Erscheinung getreten ist. Man schätzt, dass 10-30% der Frauen mit Ovarialinsuffizienz an einer Autoimmunerkrankung leiden (26).

Früher wurde Frauen mit einer Autoimmunerkrankung wie z. B. einem SLE abgeraten schwanger zu werden aufgrund der potenziellen krankheits- oder therapiebedingten Risiken. Heutzutage kann eine Frau mit einer Autoimmunerkrankung ausreichend therapeutisch begleitet werden – dennoch bleibt die Schwangerschaft eine Risikoschwangerschaft mit Risiken für Kind und Mutter.

Die Arbeit von Carp et al. zeigt auf, dass viele Autoimmunerkrankungen wie die Autoimmunhepatitis, Antiphospholipidsyndrom und aktive Chronisch-

entzündliche Darmerkrankungen mit einer erhöhten Rate von Fehlgeburten einhergehen (26).

Für schwangere Patientinnen mit SLE ist die Wahrscheinlichkeit, bei der Schwangerschaft zu sterben, 20-mal höher als bei gesunden Frauen (28). Mögliche mütterliche Komplikationen sind Hypertension, Nephritis und Eklampsie. Dies steht im Zusammenhang mit Fehlgeburten, Totgeburten und Neugeborenentod (25). Interessanterweise scheint die Anzahl der Schübe während der Schwangerschaft zuzunehmen; die Wahrscheinlichkeit eines Schubes – vor allem im 2. Trimester – liegt bei 65% (78). Bei Patientinnen mit einer rheumatoiden Arthritis ist häufig der gegenteilige Effekt zu beobachten: Die Beschwerden nehmen während der Schwangerschaft ab, kommen aber nach der Schwangerschaft verstärkt wieder (79).

In der älteren Literatur wird beschrieben, dass in der Schwangerschaft vor allem Th2-Zytokine gebildet werden, wodurch sich die Th1-medierte RA verbessert und der Th2-medierte SLE sich verschlechtert (80). In neueren Arbeiten, beispielsweise von MØstensen et al., kann dies so nicht gänzlich bestätigt werden, da hier pro- und antiinflammatorische Zytokine wie IFN γ und IL-10 sehr niedrig oder gar nicht nachweisbar waren (81). Außerdem erklärt dieses alte Modell nicht, warum es bei anderen Erkrankungen aus dem Kreis der chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen zu einem Krankheitsschub kommt. Deshalb wird vorgeschlagen, dass die Th1/Th2-Theorie ersetzt wird durch ein Th1, Th2, Th17 und Treg-System (82).

Viele Vorarbeiten zeigen, dass Hormone, insbesondere Östrogene, am Fortschreiten von Autoimmunerkrankungen beteiligt sind, indem sie das angeborene und adaptive Immunsystem beeinflussen. Insbesondere sticht heraus, dass die Prävalenz der Autoimmunerkrankungen nach der Pubertät stark ansteigt, wie beispielsweise beim Systemischen Lupus erythematodes und auch der Anteil der betroffenen Frauen im Vergleich zu den Männern ansteigt (83). Dies steht im Zusammenhang mit hormonellen Veränderungen in der Pubertät und mit einer nach der Pubertät hochregulierten T-Zell-medierten Autoimmunität (84).

Ein weiteres Beispiel für eine Phase ausgeprägter hormoneller Veränderungen ist die Schwangerschaft. Hohe Östrogen-Blutspiegel, wie sie in der Schwangerschaft vorkommen, führen zu einer Veränderung in der Th1/Th2-Balance in Richtung der Th2-Zellen und führen zu einer Symptomverbesserung von beispielsweise der Multiplen Sklerose und rheumatoider Arthritis (85). Allerdings sind Autoimmunreaktionen nicht ausschließlich durch eine Th1- oder Th2-Dominanz bestimmt, sondern durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Immunmechanismen.

Leptin bei schwangeren und nicht-schwangeren SLE-Patientinnen:

Leptin ist ein 16kd großes Protein mit verschiedenen Funktionen im Körper: Es wirkt als Hormon auf endokrine Stoffwechselwege und greift in die Energiehomoöstase ein. Außerdem wirkt es als Zytokin in Entzündungsprozessen. Das Leptin greift in das angeborene und adaptive Immunsystem gleichermaßen ein, indem es z.B. zu einer erhöhten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie TNF α führt (86) und das Verhältnis zwischen Th1/Th2 in Richtung der Th1-Zellen verschiebt (87). Lourenco et al. konnten in einem Mausmodell für SLE zeigen, dass Leptin den SLE verstärkt und die Entwicklung einer Glomerulonephritis beschleunigt. Das Fehlen von Leptin konnten sie mit der Proliferation von Treg-Zell-Populationen und einer Erniedrigung der Anti-dsDNA-AK-Serumlevel in Verbindung bringen (88). Die bisherige Literatur ist uneinheitlich bezüglich der Frage, ob beim SLE erhöhte Leptin-Werte vorliegen und ob diese etwa mit dem SLE disease activity index (SLEDAI) korrelieren. (89, 90) Schubring, C. et al (91). konnten in einer Kohorte von 29 gesunden Frauen zeigen, dass sich in der Schwangerschaft der Leptin-Spiegel signifikant erhöht und im dritten Trimenon einen Peak mit etwa doppelt so hohen Werten wie im 1. Trimenon erreicht. Leptin scheint außerdem ein unabhängiger Risikofaktor für eine Präeklampsie zu sein (92).

1.5 Fragestellung

In der Literatur wurde schon beschrieben, dass eine Schwangerschaft für die rheumatoide Arthritis teilweise einen protektiven Faktor darstellt, für den Systemischen Lupus erythematoses jedoch einen Risikofaktor. Da

immunologische Veränderungen während der Schwangerschaft bekannt sind und zum Teil Erkrankungen einem bestimmten Th-Muster zugeordnet werden, gibt es die Theorie, dass Th2-medierte Erkrankungen wie der SLE in der Schwangerschaft zu Rezidiven neigen. Bei autoinflammatorischen Erkrankungen gibt es bisher nur wenige Daten zu immunologischen Veränderungen während einer Schwangerschaft.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung immunologischer Veränderungen bei Patientinnen mit verschiedenen rheumatischen Erkrankungen während einer Schwangerschaft auf verschiedenen Ebenen, nämlich der Proliferation von mononukleären Zellen gegenüber verschiedenen „Recall“-Antigenen, der Expression verschiedener Oberflächen- und Aktivierungsmarker für T-, B-, NK-Zellen und Makrophagen und der Zytokinproduktion dieser Zellen.

Außerdem wurde Leptin als ein möglicher Parameter in der Inflammation bei Patientinnen mit SLE untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Patientinnen

Untersucht wurden für die Kapitel 3.1-3.5 des Ergebnisteils 48 Patientinnen aus der Schwangerensprechstunde der Rheumaambulanz der Medizinischen Klinik II am Universitätsklinikum Tübingen. Für das Kapitel 3.6 wurden Seren von schwangeren SLE-Patientinnen (n= 38) sowie weiblichen, altersgematchten und nicht-schwangeren Kontrollen mit SLE (n= 40) für den Leptin-ELISA aus dem Probenarchiv des Immunpathologischen Labors, Universitätsklinikum Tübingen ausgewählt. Für die Verwendung der Blutproben im Rahmen dieser Experimente lag ein entsprechendes Ethikvotum vor (Aktenzeichen: 043/2022BO2).

Nicht jede Schwangere nahm Termine in der Schwangerschaftsambulanz in jedem Trimenon und postpartal in Anspruch. Die Patientinnen sind zudem gynäkologisch angebunden. Die Diagnosen sind entsprechend nationalen und internationalen Kriterien durch rheumatologische Fachärzte gestellt worden.

Wenn eine Patientin mehrmals im Trimenon in der Ambulanz erschienen ist, wurden die Daten des Termins ausgewertet, der am meisten entfernt zu den anderen Terminen ist. Postpartal bedeutet innerhalb eines Jahres nach Entbindung.

Krankheitsaktivität wird folgendermaßen definiert: Erhöhung des CRP, BSG, Autoantikörper-Titer, Schwangerschaftskomplikationen bei der Mutter oder dem Kind (z.B. Präeklampsie, neonataler Lupus), Hauteffloreszenzen und behandlungsbedürftige Arthralgien. Eine physiologische Erhöhung der BSG im Rahmen der Schwangerschaft wird berücksichtigt.

2.2 Materialien

Tabelle 7: Verwendete Reagenzien und deren Hersteller

Name der Substanz	Hersteller
Acridin-Orange	MERCK
Alexa Fluor® 700 anti-human CD127 (IL7-Ra)	Biologend, Cat: 351344
APC anti-human CD3	Biologend, Cat: 300412
APC/Cyanine7 anti-human CD4	Biologend, Cat: 300518
Avidin-Peroxidase	Sigma
BD CD19 FITC (ab 26.10.22)	BD Biosciences Cat: 345788
BD CD69 PE (ab 26.10.22)	BD Biosciences Cat: 341652
BD CD45 PerCP (ab 26.10.22)	BD Biosciences Cat: 345809
BD Fastimmune™ FITC CD8/ PE CD69/ PerCP CD3	BD Biosciences, Cat: 340367
BD Fastimmune™ FITC CD19/ PE CD69/ PerCP CD45 (bis 26.10.22)	BD Biosciences, Cat: 340418
BD Fastimmune™ FITC CD56/ PE CD69/ PerCP CD45	BD Biosciences, Cat: 430417
BD PerCP Rat Anti-Mouse IgG1 (X56)	BD Biosciences, Cat: 340272
BD Pharmingen™ FITC Mouse IgG1 k Isotype Control	BD Biosciences, Cat: 555748
BD Pharmingen™ PE Mouse Anti-Human IgG	BD Biosciences, Cat: 555787
Bicarbonat-Puffer (0,2 M; pH 9,6)	33,9g Na ₂ CO ₃ , 57,12g NaHCO ₃ , 5 Liter H ₂ O
Brilliant Violet™ 421 anti-human CD25	Biologend, Cat: 356114
Brilliant Violet™ 605 anti-human CD194 (CCR4)	Biologend, Cat: 359418
Citrat-Puffer (0,1 M; pH 5,0)	82,36g C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ , 25,2g C ₆ H ₈ O ₇ , 4 Liter H ₂ O
eBioscience Fixable Viability Dye eFluor 506	Invitrogen
Einfriermedium	90% Fetal Calf Serum, fetales Kälberserum (FCS) / 10% Dimethylsulfoxid (DMSO)
Fixierlösung	BD, 1% Paraformaldehyd
GMCSF	BD Pharmingen, Cat: - Monoklonaler AK: 554502 - Detektions-AK: 554505 - Standard: 550068
H ₂ O ₂	30%, MERCK
H ₂ SO ₄	25%, PanReac AppliChem
Human TruStain FcX	Biologend, Cat: 422302
IFN γ	BD Pharmingen, Cat: - Monoklonaler AK: 551221

	<ul style="list-style-type: none"> - Detektions-AK: 554550 - Standard: 554616
IL-1	Biologend, Cat: <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonaler AK: 500104 - Detektions-AK: 531304 - Standard: 570009
IL-5	BD Pharmingen, Cat: <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonaler AK: 554393 - Detektions-AK: 554491 - Standard: 570009
IL-6	BD Pharmingen, Cat: <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonaler AK: 554543 - Detektions-AK: 554491 - Standard: 550071
IL-10	BD Pharmingen, Cat: <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonaler AK: 554497 - Detektions-AK: 554499 - Standard: 554611
IL-13	BD Pharmingen, Cat: <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonaler AK: 554570 - Detektions-AK: 555054 R&DSystem, Cat: <ul style="list-style-type: none"> - Standard: 213-ILB-005
IL-17	R&D Systems, Cat: <ul style="list-style-type: none"> - DY317
o-Phenyldiamin-Dihydrochlorid	SIGMA-ALDRICH®, MERCK
PBS-Puffer (60 mM; pH 7,4)	6,81g KH ₂ PO ₄ , 44,49g Na ₂ HPO ₄ , 43,83g NaCl, 5 Liter H ₂ O
PE anti-human CD183 (CXCR3)	Biologend, Cat: 353706
PE/Cyanine7 anti-human CD196 (CCR6)	Biologend, Cat: 353418
PerCP/Cyanine5.5 anti-human HLA-DR	Biologend, Cat: 307630
TNF α	BD Pharmingen: <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonaler AK: 551220 - Detektions-AK: 554511 - Standard: 554618
TNF β	BD Pharmingen: <ul style="list-style-type: none"> - Monoklonaler AK: 551222 - Detektions-AK: 554555 - Standard: 554619
Tuberkulin PD RT 23 SSI	0,4 μ g/ml Tuberkulin PPD (purified protein derivate) STATENS SERUM INSTITUT
ULTIMA Gold	Microscint PS
Waschpuffer	1x PBS + 0,05% Bovines Serumalbumin (BSA)

Tabelle 8: Verwendete Verbrauchsmaterialien und Geräte

Verbrauchsmaterial/Gerät	Hersteller
BLUE MAX™ 50 ml, Konische Röhren, Polypropylen	Becton Dickinson Labware
Cellstar® Tubes 12ml	Greiner bio-one
Cellstar® Zellkulturplatte 24 well	Greiner bio-one
S-Monovette® Natrium-Heparin, 7,5ml	Sarstedt
Centrifuge 5810	Eppendorf
CO ₂ Brutschrank	Thermo Scientific
Combi Cell Harvester	Enzo Life Sciences
Deep-Well-Platten	SARSTEDT
Einmalpipetten 5ml, 10ml, 25ml	Becton Dickinson Labware
FACSCalibur™ Durchflusszytometrie FACSFortessa™ Durchflusszytometrie	BD
Fluoreszenzmikroskop	Ernst Leitz
Glasfiberfilter	Merck Millipore Ltd
Neubauer-Zählkammer	Assistent
NUNCLON™ 96well Zellkulturplatte	Nalge Nunc International
Pipetten	Eppendorf
Szintillationszähler Micro Beta Lumijet	Perkin Elmer

2.3 Methoden

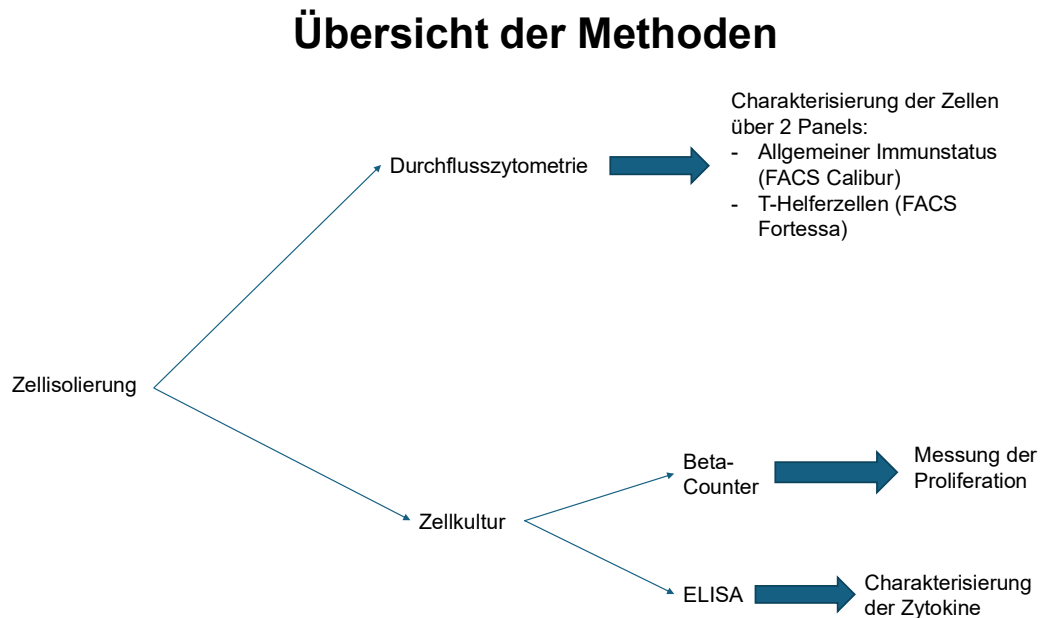


Abb. 1: Übersicht der Methoden, mit der eine Patientenprobe getestet wurde. FACS = Fluorescence Activated Cell Sorting, ELISA = Enzyme-linked Immunosorbent Assay.

Probengewinnung:

Den Patientinnen wird 30ml venöses Blut entnommen unter Verwendung von Natrium-Heparin-Röhrchen. Zwischen Entnahme und Verarbeitung der Zellen bestand ein Zeitraum von max. 24 Stunden, um möglichst viele vitale Zellen zu untersuchen.

Isolierung von Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC)

Die Gewinnung der peripheren mononukleären Zellen erfolgt unter sterilen Bedingungen mit Hilfe einer Ficoll-Hypaque-Dichtegradientenzentrifugation. 30ml des Spenderblutes werden mit 5 ml Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS) verdünnt und vorsichtig in einem neuen Blaukopfröhrchen mit 15ml Bicol Separating Solution überschichtet. Die Blaukopfröhrchen werden bei 740g

zentrifugiert, wodurch eine Grenzschicht entsteht, die die PBMC enthält. Das Plasma im Überstand wird abpipettiert und gesammelt, das Zellsediment wird mit 50ml HBSS verdünnt und bei 370g 10 min zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, das Zellsediment wird erneut mit HBSS auf 25 ml aufgefüllt und bei 370g 10min zentrifugiert. Das Zellsediment wird mit 1ml RPMI 1640 Medium pro 10ml Blut resuspendiert.

Bestimmung der Zellzahl

Diese Zellsuspension wird im Verhältnis 1:10 mit Acridin-Orange vermischt und 20µl dieser Zellsuspension mit Acridin-Orange werden auf eine Neubauer-Zählkammer gegeben. Daraufhin werden die PBMC unter dem Mikroskop in 16-facher Vergrößerung ausgezählt. Die Zellsuspension wird auf eine Konzentration von 1 Million Zellen pro Milliliter eingestellt. Nachdem die Zellen auf die verschiedenen Ansätze verteilt werden, werden die restlichen Zellen auf 2 Millionen Zellen/ml (ab 26.10.22 auf 6 Millionen Zellen/ml) eingefroren.

Antigentitration

Das Trockenpulver des Bacillus Calmette-Guérin-Tuberkuloseimpfstoffes (BCG) enthält 5×10^7 Einheiten von BCG. Dieses Substrat wird in 5ml RPMI aufgenommen und in eine 1:10, 1:100 und 1:1000 Verdünnung gebracht.

Antigen Nummer 2 wird aus dem btx-Impfstoff (boostrix, Diphtherie-Tetanus-Pertussis-Adsorbat-Impfstoff) hergestellt. Dazu wurden zwei Konzentrationen hergestellt: 2 und 0,2 IE/ml.

Antigen Nummer 3 wurde aus dem Antigen tuberculin purified protein derivate (PPD, aufgereinigtes Protein-Derivat) hergestellt. Dazu wurde die Konzentration 20 IE/ml verwendet und eine 1:10 Verdünnung hergestellt.

Die Positivkontrolle besteht aus Pokeweed Mitogen (PWM), welches 1:40 verdünnt wurde. Es ist ein polyklonales Mitogen pflanzlichen Ursprungs

(*Phytolacca americana*, Kermesbeere) und führt zur unspezifischen Proliferation von B-Zellen und T-Zellen (93).

Die Negativkontrolle stellt das Nährmedium RPMI 1640 dar.

Vorarbeiten unseres Labors und anderer Arbeitsgruppen zeigen, dass BCG das angeborene Immunsystem stimuliert, (94) PPD vor allem auf die Th1-Zellen und btx vor allem auf die Th2-Zellen wirkt (95, 96). Über diesen Mechanismus werden im Zytokin-ELISA und in der Durchflusszytometrie am FACS Calibur die verschiedenen T-Helfer-Subpopulationen differenziert.

Lymphozytentransformationstest (LTT)

Der Lymphozytentransformationstest (LTT) ist ein *In-vitro*- Test, der darauf beruht, dass Lymphozyten, die mit einem Antigen im Kontakt gekommen sind, proliferieren und sich transformieren. Durch die Proliferation kommt es zur Verdoppelung des Erbgutes der Zellen. Für die DNA-Herstellung benötigen die Zellen den DNA-Baustein Thymidin; den Zellen wird daher radioaktiv markiertes Thymidin zugesetzt (97). Um die Proliferationsrate zu bestimmen, erfolgt anschließend die Messung der von den Zellen eingebauten Radioaktivität in einem Szintillationscounter. (s. auch Methoden)

Für den Versuch werden in eine 96 well Platte 150µl Zellsuspension und 50µl Antigen/ Negativkontrolle / Positivkontrolle pro well pipettiert. Die Platten werden bei 37° Celsius und 5% CO₂ für eine Woche inkubiert, 16 Stunden vor Ablauf der Inkubationszeit wurden sie mit ³H-Thymidin (0,74 MBq/ml, 20 µl/Ansatz) beimpft.

Nach Abschluss der Inkubationszeit werden die 96-well Platten mit dem Cell harvester geerntet, dieser überträgt die radioaktiv markierten PBMC auf Filtermatten, die mindestens 3 Stunden getrocknet werden. Daraufhin werden 25µl Szintillationsflüssigkeit auf die Platten gegeben und diese mit einer Schutzfolie überzogen. Die von den Lymphozyten ausgehende β-Strahlung wird vom Szintillationszähler Micro Beta Lumijet in Form von Counts per cm² per

minute (ccpm), gemessen. Je höher die ccpm Rate, umso stärker wurden die Zellen durch das jeweilige Antigen stimuliert.

PPD stimuliert vorrangig Th1-Zellen, btx vorrangig Th2-Zellen und BCG vorrangig das angeborene Immunsystem. Als Negativkontrolle werden Zellen ohne Antigenstimulation verwendet („Spontanproliferation“). Als Vergleichswert zwischen Probe mit Antigenstimulation und ohne Antigenstimulation wird der Stimulationsindex (SI) berechnet:

$$SI = \frac{\text{Mittelwert PPD, btx oder BCG} - \text{Stimulation}}{\text{Mittelwert Negativkontrolle}}$$

Der Stimulationsindex zeigt somit an, mit welcher Rate eine Zellpopulation stärker nach Antigenkontakt proliferiert als ohne Antigenexposition. Ein Stimulationsindex über 3 wird als positiv angesehen.

Durchflusszytometrische Untersuchung der T-Zellen

In 24-well Platten wird ein Ansatz hergestellt mit den unterschiedlichen Antigenen in verschiedenen Konzentrationen, sowie den Positiv- und Negativkontrollen. Dafür werden 1200µl Zellsuspension mit 400µl Antigen/Positivkontrolle/Negativkontrolle vermischt. Diese werden für 24 Stunden bei 37° Celsius und 5% CO₂ inkubiert. Dann werden die Kulturen in Rundbodenröhrchen überführt und 4 min bei 370g zentrifugiert, zwei Mal mit Waschpuffer gewaschen und in 500µl Waschpuffer resuspendiert. In Rundbodenröhrchen werden jeweils 10µl Antikörper gegeben und mit jeweils 100 µl Zellsuspension vermischt. Verwendet wurden Antikörper-Cocktails mit Anti-CD56/69/45-, Anti-CD19/69/45-, Anti-CD8/69/3- und Anti-CD4/69/3-Antikörpern (siehe Tabelle 7). Ab dem 26.10.2022 wurde aufgrund von Lieferproblemen der Antikörper-Cocktail Anti-CD19/69/45 durch die einzelnen Antikörper ersetzt (siehe Tabelle 7). Die Röhrchen werden für 20-30min ins Dunkle gestellt, danach wird die Reaktion mit 1000 µl Waschpuffer abgestoppt, zentrifugiert und dekantiert. Die markierten Zellen wurden in 100µl Waschpuffer und 50µl Fixierlösung aufgenommen. Im BD FACSCalibur™ werden 10 000 Zellen

ausgezählt. Mit Hilfe der Lichtbrechung (Forward-Scatter, Side-Scatter) werden die Lymphozyten von anderen PBMCs abgegrenzt und in einem Punktdiagramm als Kolonie gekennzeichnet. Durch eine Gate-Markierung wird die Kolonie gekennzeichnet und zur Auswertung herangezogen. Es werden Isotyp-Kontrollen als Negativkontrollen verwendet, um Hintergrundsignale zu minimieren, da die FACS-Antikörper unspezifisch an den Fc-Rezeptor (crystalline fragment, kristallines Fragment) der PBMCs binden können.

Die oben genannte Methodik bezieht sich auf das Durchflusszytometrie-Panel „Immunstatus“.

Das Durchflusszytometrie-Panel „T-Helferzellen“ unterscheidet sich darin, dass 2 oder 6 Millionen Zellen aufgetaut werden und in 40ml FACS-Puffer das Einfriermedium ausgewaschen wird. Die untersuchten Antigene lauten: CD3, CD4, CD127, CD183, CD25, CD194, CD196, HLA-DR (siehe Tabelle 9). Dieses Panel beinhaltet einen Lebend/Tod-Antikörper, wodurch in der Auswertung die toten Zellen herausgefiltert werden. Außerdem wird vor Hinzugabe der Antikörper 50µl eines Fc-Blocks verwendet, der unspezifische Reaktionen am Fc-Teil des Antikörperrezeptors verhindern soll.

In diesem Panel wurden Treg mithilfe CD25+/CD127- identifiziert. Diese Charakterisierung wurde anstelle von foxp3 benutzt, einem zentralen Transkriptionsfaktor für die Differenzierung und Funktion der Treg (98). Der Vorteil ist, dass die Methodik vereinfacht wird, da nur extrazellulär gelegene Oberflächenmarker untersucht werden. Der Nachteil ist, dass foxp3+/CD127- Treg-Populationen beschrieben wurden und somit die genaue Quantifizierung der Treg sowie die Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen erschwert wird (99).

Tabelle 9: Untersuchte Oberflächenmarker

Oberflächenmarker	Phänotypisierung
CD3	T-Zellen
CD4	T-Helferzellen
CD8	Zytotoxische T-Zellen

CD19	B-Zellen
CD25	Treg (zusammen mit CD127), später Aktivierungsmarker
CD45	Lymphozyten
CD56	NK-Zellen (Natürliche Killerzellen)
CD69	Früher Aktivierungsmarker
CD127	Treg (zusammen mit CD25)
CD183 (CXCR3)	Th1
CD194 (CCR4)	Th2
CD196 (CCR6)	Th17
HLA-DR	Später Aktivierungsmarker

CD = Cluster of Differentiation, HLA = Human Leukozytenantigen, Treg = T-regulatorische T-Helferzellen, NK = Natürliche Killerzellen.

Die Durchflusszytometrie-Messdaten des FACS Calibur wurden mit der Software FlowJo V10 ausgewertet. Es wurde darauf geachtet, eine einheitliche Gating-Strategie zu verwenden. Bei Zellpopulationen mit geringer Expression eines Antigens (CD25, CD183) wurde eine *Fluorescence-Minus-One*-Methode (FMO, Fluoreszenz Minus Eins) verwendet, um die Differenzierung zwischen positiven und negativen Proben zu verbessern. Die zu messenden Zellen werden mit allen Antikörpern außer dem gesuchten gefärbt, um später in der Datenauswertung positive und negative Zellpopulationen besser unterscheiden zu können.

Zytokin-Produktion

Zur Generierung von Zellüberständen für die Zytokinbestimmungen werden in eine 24-well-Platte 1200µl Zellsuspension (1 Mio. Zellen pro ml Zellsuspension) und 400µl Antigenlösung pro well in verschiedenen Konzentrationen sowie Positiv- und Negativkontrollen pipettiert (s. oben). Dieser Ansatz wird 7 Tage bei 37° Celsius und 5% CO₂ inkubiert. Am Ende der Inkubationszeit werden die Überstände, die die in der Zwischenzeit produzierten Zytokine enthalten, abpipettiert und in Eppendorf-Behälter bei -20° Celsius eingefroren.

Zytokin-ELISA

Tag 1 des ELISAs:

Mikrotiterplatten werden mit 100µl pro well der monoklonalen mouse-anti-human Zytokin-AK (IL-1α, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17, TNFα, TNFβ, IFNγ, GMCSF; nach Herstellerangaben mit Bicarbonatpuffer verdünnt) beschichtet und dann über Nacht im Kühlschrank bei 4° Celsius inkubiert.

Die eingefrorenen Zellkulturüberstände werden aufgetaut und jeweils 1ml pro Stimulanz (BCG, PPD, btx, spontan und PWM) in 96-well-Rundboden-Platten pipettiert.

Für jedes Zytokin wird eine Standardkurve mit verschiedenen Konzentrationen hergestellt.

Tag 2 des ELISAs:

Die beschichteten Mikrotiterplatten werden 3x mit Waschpuffer (PBS und BSA) gewaschen, indem sie vollständig in Wannen mit Waschpuffer eingetaucht und daraufhin 1 Stunde lang im Waschpuffer bei Raumtemperatur stehen gelassen werden. Danach werden 75µl der Zellkulturüberstände und 100µl der Standards jeweils separat in ein well pipettiert und die Platten für 2 Stunden bei 37° Celsius inkubiert.

Die Platten werden wieder 3x im Waschpuffer gewaschen. Nun werden 100µl pro well der biotinylierten Anti-Zytokin-Antikörper hinzugegeben und die Platten für 90 min bei 37° Celsius inkubiert.

Die Platten werden 3x im Waschpuffer gewaschen und 100µl pro well Avidin-Peroxidase Lösung hinzugegeben und daraufhin für 40min bei 37° Celsius in den Brutschrank gelegt.

Die wells der Platten werden 3x mit Waschpuffer gewaschen und 150µl pro well Substrat pipettiert. (Substrat: 0,5mg o-Phenyldiamin auf 1ml Citratpuffer, kurz vorher noch 33µl 30%iges H₂O₂ pro 100ml Puffer hinzugegeben).

Die farblich sichtbare Enzymreaktion wird mit 50µl pro well 25%iger Schwefelsäure abgestoppt.

Die Extinktion wird bei einer Wellenlänge von 450nm in einem ELISA-Reader gemessen und mit dem ELISA-Programm MagellanPro ausgelesen. Das Programm stellt eine Relation her zwischen gemessener Extinktion der Probe und Extinktion der Standardverdünnungsreihe. Welches Zytokin unter welcher Stimulation gemessen wurde erklärt Tabelle 10, einige Zytokine wie IL-10, TNF α und GMCSF wurden unter einer alternativen Stimulation gemessen, da die Ergebnisse unter diesen Bedingungen aussagekräftiger waren. Somit kann ein Bezug zwischen Zytokinen und den durchflusszytometrischen Analysen hergestellt werden.

Tabelle 10: Zuordnung Stimulierung und Zytokine

PPD	btx	BCG
IFN γ	IL-5	IL-1 α
TNF β	IL-13	IL-6
		IL-10
		IL-17
		TNF α
		GMCSF

PPD = pure protein derivate, btx = boostrix, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, IL = Interleukin, IFN = Interferon, TNF = Tumornekrosefaktor, GMCSF = Granulocyte-macrophage colony stimulating factor.

Leptin-ELISA

Der Leptin-ELISA wurde mit dem Biolegend ELISA MAX™ Deluxe Set Human Leptin nach Herstellerangaben durchgeführt. Die Extinktion wird bei einer Wellenlänge von 450nm in einem ELISA-Reader gemessen und mit dem ELISA-Programm MagellanPro ausgelesen.

Bestimmung der Schwangerschaftshormone und der übrigen Laborparameter

Die Schwangerschaftshormone Prolaktin, Estradiol, Progesteron und bhCG wurden über das Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen in einem Chemilumineszenz Immuno-Assay (Centaur, Siemens Healthineers), das CRP

mithilfe einer Immunturbidimetrie und das C3 mithilfe einer Nephelometrie bestimmt.

Datenanalyse und Statistik

Alle Daten wurden in Excel-Dateien übertragen und mit Hilfe des Statistikprogramms GraphPad Prism (Version 9.5.1) ausgewertet. Zum Vergleich ungepaarter, nicht normalverteilter Werte wurde der Mann-Whitney- U-Test (Abbildung 4-83) angewendet. Es wurde auf gepaarte Tests verzichtet, da oft die Stichprobe zu gering war, um überhaupt eine statistische Analyse durchzuführen. Außerdem ist bei der Auswertung die Krankheiten nicht als gepaart zu sehen, da nicht immer kontinuierlich Daten von allen Patientinnen jedes Trimenon vorhanden waren, d.h. beispielsweise im 1. Trimenon Daten von 4 Frauen vorhanden waren, im nächsten Trimenon Daten von 4 anderen Patientinnen vorhanden waren.

Für die Bestimmung der Abhängigkeit von Werten wurde die Spearman-Korrelation verwendet, da die Patientendaten nicht normalverteilt sind. Außerdem wurde auch eine lineare Regression bestimmt, da die Residuen in etwa normalverteilt sind (Abbildungen 84-88).

Unterschiede unterhalb eines Signifikanzniveaus von 5% wurden als signifikant bewertet. p-Werte in den Abbildungen sind wie folgt gekennzeichnet: */# < 0,05; **/## < 0,01; ***/### < 0,001; ****/#### < 0,0001. Zudem wurde das Bestimmtheitsmaß R^2 und der Korrelationskoeffizient r berechnet, die Ergebnisse wurden wie folgt interpretiert:

- $|r| < 0.3$ oder $-0.3 < |r|$: Sehr schwache Korrelation
- $0.3 \leq |r| < 0.5$ oder $-0.5 \leq |r| < -0.3$: Schwache Korrelation
- $0.5 \leq |r| < 0.7$ oder $-0.7 \leq |r| < -0.5$: Moderate Korrelation
- $0.7 \leq |r| < 0.9$ oder $-0.9 \leq |r| < -0.7$: Starke Korrelation
- $|r| \geq 0.9$ und $-0.9 \geq |r|$: Sehr starke Korrelation

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnenkollektiv

Von Januar 2022 bis April 2023 wurden insgesamt 48 Patientinnen in die Studie eingeschlossen. Die größte Gruppe stellt hierbei die der Patientinnen mit Systemischen Lupus erythematodes dar (n = 11). Insgesamt überwiegen Krankheiten aus dem Spektrum der Kollagenosen; dies passt zur oben beschriebenen Epidemiologie.

Krankheitsentitäten

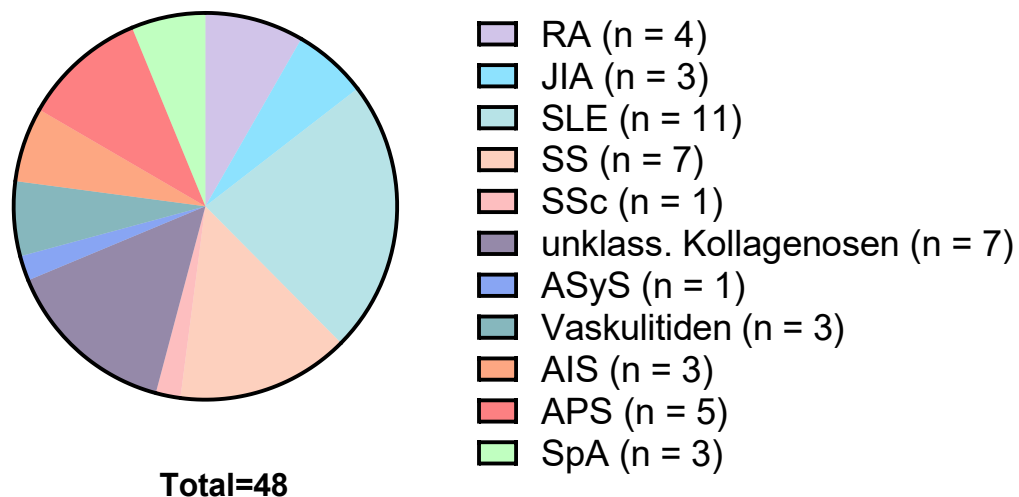


Abb. 2: Krankheitsentitäten der Patientinnen. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis.

In Tabelle 11 zeigt sich die Aufschlüsselung von Antikörper-Profilen und Genetik der Patientinnen. Insbesondere bei den unklassifizierten Kollagenosen lässt sich erkennen, dass es sich hierbei um eine der Antikörperdiagnostik nach heterogener Gruppe handelt. Die Gruppe der AIS zeigt laut Genetik 3 Patientinnen mit familiärem Mittelmeerfieber.

Tabelle 11: Aufschlüsselung Antikörper-Profile und Genetik der Patientinnen

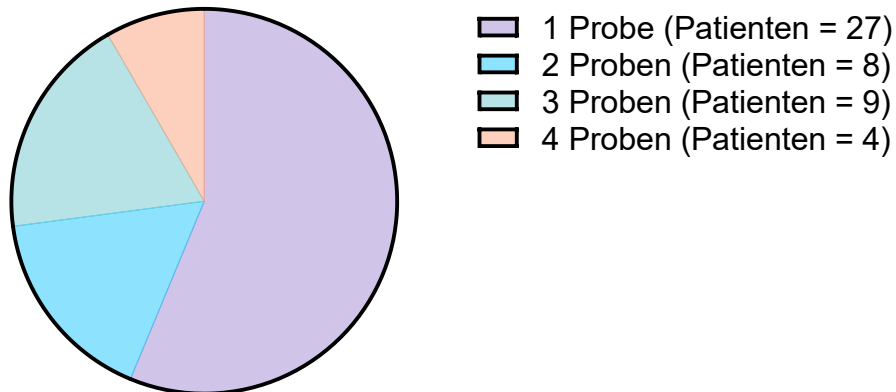
Dominierende Krankheit	ID	Antikörper / Genetik	Andere relevante Autoimmunerkrankung
RA	47	-	
	9	auswärtig: HLA-B27	
	21	auswärtig: RF und Anti-CCP	Colitis Ulzerosa
	28	-	
JIA	13	-	
	37	RF	
	18	aCL	asymptomatisches APS
SLE	1	ANA, Anti-dsDNS, Anti-Ro/SS-A, Anti-U1-RNP, Anti-Sm	
	31	ANA, Anti-dsDNS, aCL, Anti- β 2GPI	sek. APS
	46	ANA, Anti-dsDNS, LA	sek. APS
	22	ANA, Anti-dsDNS, Anti-Ro/SS-A	
	42	auswärtig: ANA, Anti-dsDNS, Anti-Sm	
	2	ANA, Anti-dsDNS, Anti-Ro/SS-A	
	5	ANA, Anti-dsDNS	
	8	ANA, Anti-dsDNS	
	15	ANA, Anti-dsDNS, Anti-Sm, Anti-RNP	
	26	auswärtig: ANA, Anti-dsDNS, Anti-Sm, Anti-Ro/SS-A	
	45	ANA, Anti-Ro/SS-A, Anti-CCP, CL, Anti- β 2GPI	RA
SS	36	ANA, Anti-dsDNS, Anti-U1-RNP, Anti-Ro/SS-A, Anti-PM/ScI-100	
	44	Anti-Ro/SS-A, Anti-La/SS-B	
	6	ANA, Anti-Ro/SS-A, Anti-La/SS-B	
	4	ANA, Anti-Ro/SS-A, Anti-La/SS-B, RF	
	25	ANA, Anti-Ro/SS-A, Anti-La/SS-B, Anti-Ro52, RF	
	35	ANA, ACA	
	40	ANA, Anti-Ro/SS-A, Anti-La/SS-B, RF	
SSc	33	ANA, ACA	
unklass. Kollagenose	12	ANA, Anti-Ro/SS-A	
	11	ANA	
	17	ANA, Anti-Ro/SS-A	

	20	ANA, auswärtig: Anti-U1-RNP	
	23	ANA, Anti-dsDNS, aCL, Anti-β2GPI, LA	
	27	ANA, Anti-U1-RNP	Immundefekt mit CVID
	38	ANA, Anti-dsDNS, Anti-U1-RNP	
ASyS	3	Anti-PL-12, Anti-Ro/SS-A	SS
Vaskulitis	41	pANCA	
	43	HLA B51	
	48	-	
AIS	22	Heterozygote Compound-Mutation im MEFV-Gen	
	34	Heterozygote Compound-Mutation im MEFV-Gen	
	39	Heterozygote Compound-Mutation im MEFV-Gen	
APS	7	ANA	
	19	auswärtig: Anti-β2GPI und aCL	
	10	zeitweise aCL, HLA-B27	AxSpA
	24	aCL, Anti-β2GPI	
	29	aCL, Anti-β2GPI, LA	
SpA	32	ANA, Anti-dsDNS	M. Crohn, Arthralgien
	14	-	Rez. Chr. Erythema nodosum
	30	HLA B27	M.Crohn

RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, ID = Identification, HLA = human leucocyte antigen, RF = Rheumafaktor, CCP = Antikörper gegen citrullinierte Proteine, aCL = Anti-Cardiolipin, ANA = Antinukleäre Antikörper, dsDNS = doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure, U1-RNP = Unit-1-Ribonukleoprotein, Sm = Smith, β2GPI = β-2-Glykoprotein-I, LA = Lupus-Antikoagulans, PM/Scl-100 = Polymyositis/Sklerodermie-100, ACA = Antizentromere Antikörper, ANoA = Antinucleolar Antibodies, ANCA = Anti-Neutrophile Cytoplasmatische Antikörper, MEFV = Mediterranean Fever, CVID = Common Variable Immunodeficiency, AxSpA = Axiale Spondyloarthritis.

Abbildung 3 zeigt die gemessenen Proben. Von den 48 Patientinnen lagen insgesamt 86 Proben zur Analyse vor. Der Großteil der Patientinnen war nur für einen Termin in der Schwangerschaftsambulanz, bei 4 Patientinnen lag der komplette Schwangerschaftsverlauf vor.

Gemessene Proben



Patienten = 48
Proben insgesamt = 86

Abb. 3: Anzahl der gemessenen Proben der Patientinnen. Eine Probe bedeutet ein Termin in der Schwangerschaftsambulanz bei dem Blut abgenommen wurde, pränatal, je Trimenon oder postpartal. Beispielsweise bedeutet 3 Proben, dass bei einer Patientin im 2. Trimenon, im 3. Trimenon und postpartal Blut abgenommen wurde.

Bei 14 der 48 Patientinnen kam es während der Schwangerschaft zu einer Aktivierung der Erkrankung, bei 34 Patientinnen änderte sich die Krankheitsaktivität nicht (Definition siehe Methodenteil). Die Symptomschwere und Schwangerschaftskomplikationen schwankte zwischen mild (leichte Arthralgie) bis hin zu schwer (AV-Block III° des Fetus).

Tabelle 12: Aufschlüsselung der Symptome bei 14 Patienten, bei denen es während der Schwangerschaft zu einer Aktivierung der Grunderkrankung kam

Interne ID	Krankheitsentität	Krankheitsaktivität
07	SLE	Schwellung an den Fingern, vermutete beginnende Präeklampsie
04	SS	AV-Block III° des Fetus, CRP-Erhöhung der Mutter
09	RA	Arthralgien in der Schulter, Hand, Knie und Fußgelenken beidseits
03	ASS	HELLP-Syndrom, frische Ischämie postzentral rechts
13	JIA	Arthralgien im MCP rechts und Knie rechts
14	SpA	Erythema nodosum im Schienbein links, CRP-Erhöhung
15	SLE	Fingerödeme, Thrombopenie, dezente Proteinurie
22	SLE	Rezidiv Lupusnephritis in der Frühschwangerschaft
26	SLE	Leichte Arthralgien in den Handgelenken und PIP beidseits, IUGR bei Geburt
30	SpA	Nächtlicher Ruheschmerz, CRP-Erhöhung
32	SpA	Arthralgien unterer Rücken und Sprunggelenke beidseits
18	JIA + asymptomatisches APS	Raynaud-Symptomatik
35	SS	Mundtrockenheit, Schmerzen beim Schlucken
34	FMF	Thorakale Schmerzen, Schüttelfrost, Bauchschmerzen

ID = Identification, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, RA = rheumatoide Arthritis, ASS = Anti-Synthetase-Syndrom, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SpA = Spondyloarthritis, FMF = Familiäres Mittelmeerfieber, AV = atrioventrikulär, HELLP = hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count, MCP = Metacarpophalangealgelenk, CRP = C-reaktives Protein, PIP = proximales Interphalangealgelenk, IUGR = intrauterine growth retardation.

3.2 Korrelation von Laborparameter und Krankheitsaktivität bei 48 Patientinnen mit chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen während der Schwangerschaft

Da Hormone in der Pathogenese der Autoimmunerkrankungen und in der Krankheitsaktivität eine Rolle spielen, wurde untersucht, wie sich Schwangerschaftshormone und Entzündungsparameter bei den 48 Patientinnen während der Schwangerschaft verhielten.

3.2.1 Estradiol und Progesteron

Wie in Abb. 4 und 5 dargestellt, steigen die Schwangerschaftshormone Estradiol und Progesteron während der Schwangerschaft an mit einem Peak im dritten Trimenon bevor sie postpartal wieder abfallen. Ein signifikanter Unterschied zwischen der Estradiol-Konzentration bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität und Patientinnen ohne Krankheitsaktivität wurde im dritten Trimenon festgestellt, für die Progesteronspiegel ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.



Abb. 4: Estradiolspiegel bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Von einer Patientin lagen keine Daten vor. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. * < 0,05; ** <0,01; *** <0,001; **** <0,0001. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Progesteron

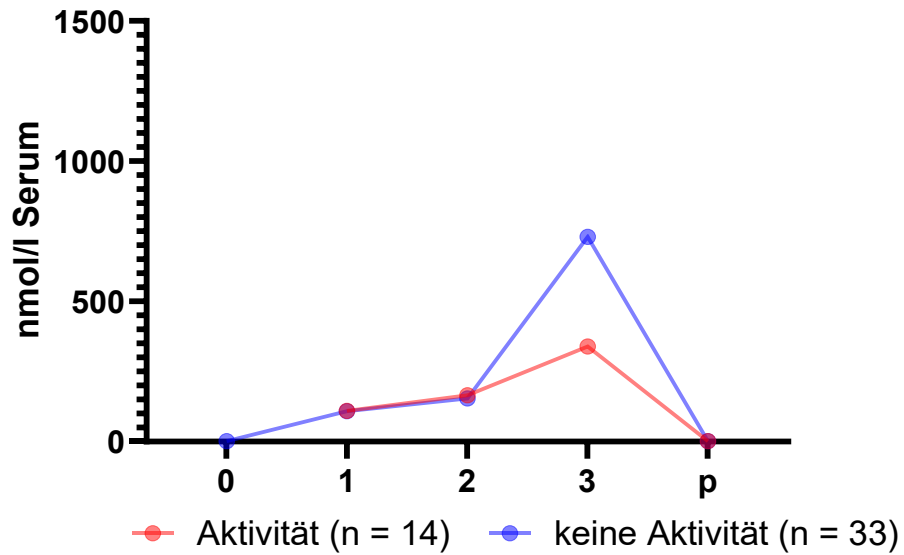


Abb. 5: Progesteronspiegel bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Von einer Patientin lagen keine Daten vor. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.2.2 Prolaktin und beta humanes Choriongonadotropin

Die Analyse in Abbildung 6 zeigt, dass das Prolaktin zum dritten Trimenon ansteigt und postpartal abfällt. Wie in Abbildung 7 dargestellt erreicht das bhCG im ersten Trimenon einen Höhepunkt und fällt danach ab. Signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft waren nicht zu beobachten.

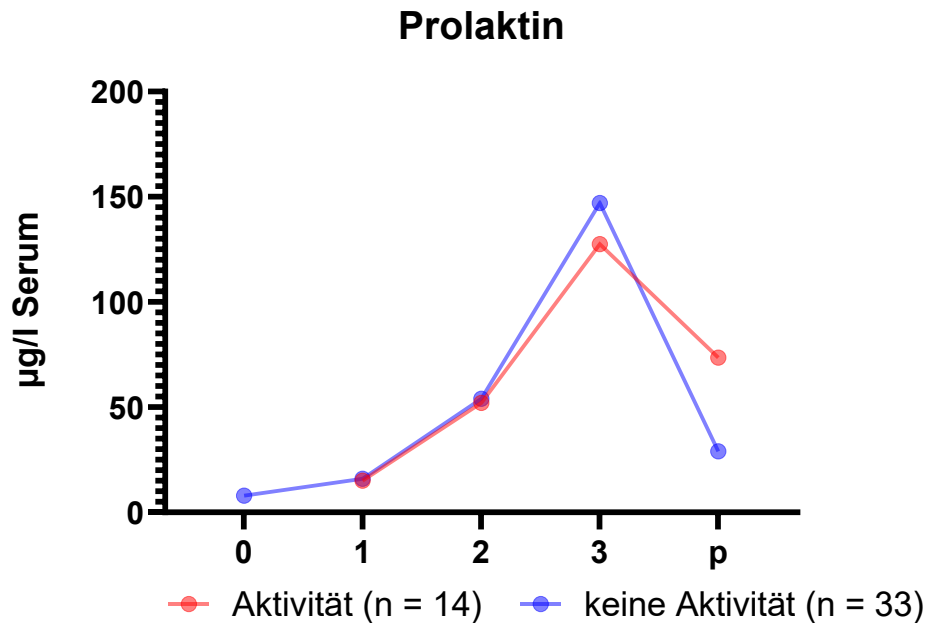


Abb. 6: Prolaktinspiegel bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Von einer Patientin lagen keine Daten vor. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

bhCG

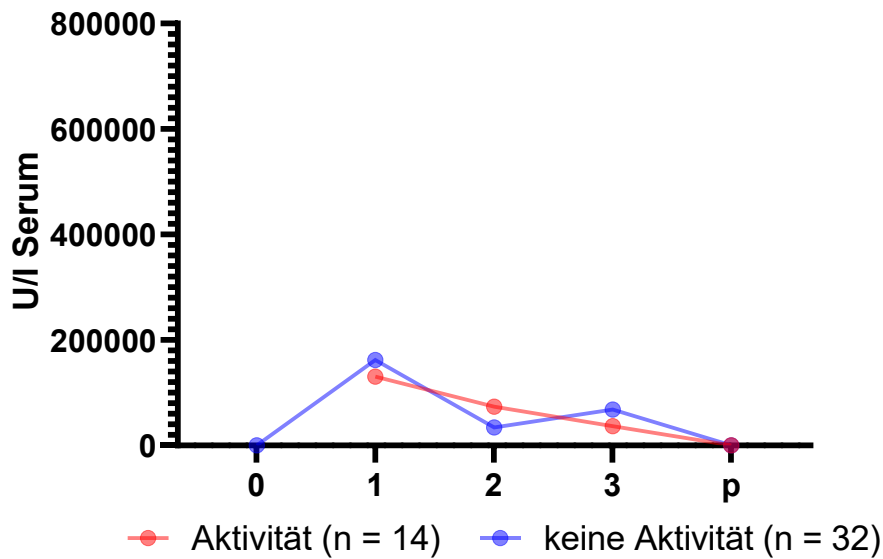


Abb. 7: bhCG-Spiegel bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Von zwei Patientinnen lagen keine Daten vor. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. bhCG = beta humanes Choriongonadotropin, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.2.5 Entzündungsparameter

Die BSG steigt zum dritten Trimenon hin an, um postpartal abzufallen. Die BSG erreicht bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität einen Höhepunkt bei 31mm/h (Median), bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität bei 19mm/h (Median). Der Anstieg ist bei den Patientinnen ohne Krankheitsaktivität vom zweiten zum dritten Trimenon signifikant. Die Anzahl der Lymphozyten bleibt im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal stabil. Das CRP bleibt bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität bei im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal stabil. Bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität erreicht das CRP im dritten Trimenon einen Höhepunkt mit 0,3950mg/dl Plasma (Median) und fällt postpartal signifikant wieder ab. Bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität ist der Anstieg des CRP von pränatal zum zweiten Trimenon sowie der Abfall vom zweiten Trimenon zu postpartal signifikant. Der Komplementfaktor C3 steigt bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität zum dritten Trimenon hin an auf einen Höhepunkt von 123,5mg/dl Plasma (Median) bei den Patientinnen mit Krankheitsaktivität und 124,5mg/dl Plasma (Median) bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität. Bei

Patientinnen ohne Krankheitsaktivität ist der Anstieg des C3 von pränatal zum zweiten Trimenon sowie der Abfall vom zweiten Trimenon zu postpartal signifikant.

3.3 Immunphänotypisierung durch Analyse von Oberflächenantigenen

Die heutige Durchflusszytometrie-Technologie ermöglicht die Phänotypisierung von Zellpopulationen über ihre Oberflächenmarker. Über das im Labor bereits etablierte „Immunstatus“-Panel werden Th1-Zellen, Th2-Zellen, zytotoxische T-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen bestimmt und der CD4+/CD8+-Quotient berechnet.

Ferner wurde ein „T-Helferzellen“-Panel etabliert, welches Th1, Th2, Th17 und Treg-Zellen charakterisieren soll.

3.3.1 Durchflusszytometrie-Panel „T-Helferzellen“ am FACS Fortessa

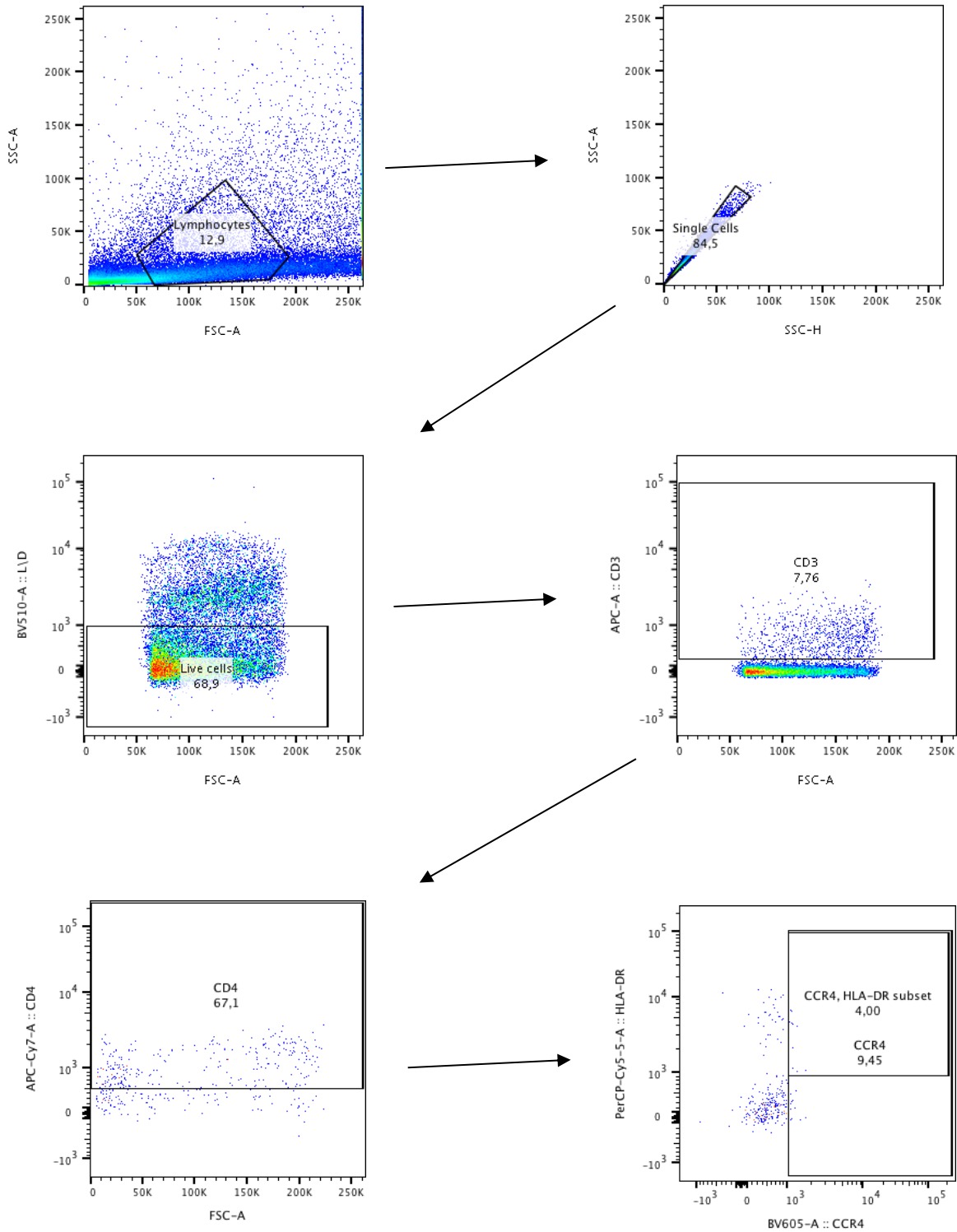


Abb. 8: Darstellung der Gating-Strategie in der Durchflusszytometrie beispielhaft an den aktivierten Th2-Zellen. Zunächst wurde die Lymphozyten-Population mithilfe der Größe und der Granularität der Zellen gated. Danach wurden die Einzellzellen herausgesucht und tote Zellen mit Hilfe des Lebend/Tot-Antikörper exkludiert. Die aktivierten Th2-Zellen werden charakterisiert über die Antigene CD3, CD4, CCR4 und HLA-DR.

In diesem ersten Antikörper-Panel „T-Helferzellen“, gemessen am FACS Fortessa, wurde untersucht, wie sich die T-Helferzellen bei Schwangeren mit Autoimmunerkrankungen verhalten. Unter 3.3.2 finden sich die Ergebnisse des zweiten Antikörper-Panels „Allgemeiner Immunstatus“.

3.3.1.1 CD3+ T-Zellen

Patientinnen hatten häufig Glukokortikoide und Immunsuppressiva erhalten, was möglicherweise mit dazu beigetragen hat, dass wenig T-Zellen nachgewiesen wurden. Wie in Abbildung 9 und 10 ersichtlich ist, sind sowohl die absoluten als auch die relativen CD3+ T-Zellzahlen bei einzelnen Erkrankungen, wie z.B. dem SLE, im dritten Trimenon höher als zu Beginn der Schwangerschaft. Wie Abbildung 11 zeigt, war zwischen Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität kein signifikanter Unterschied zu beobachten.

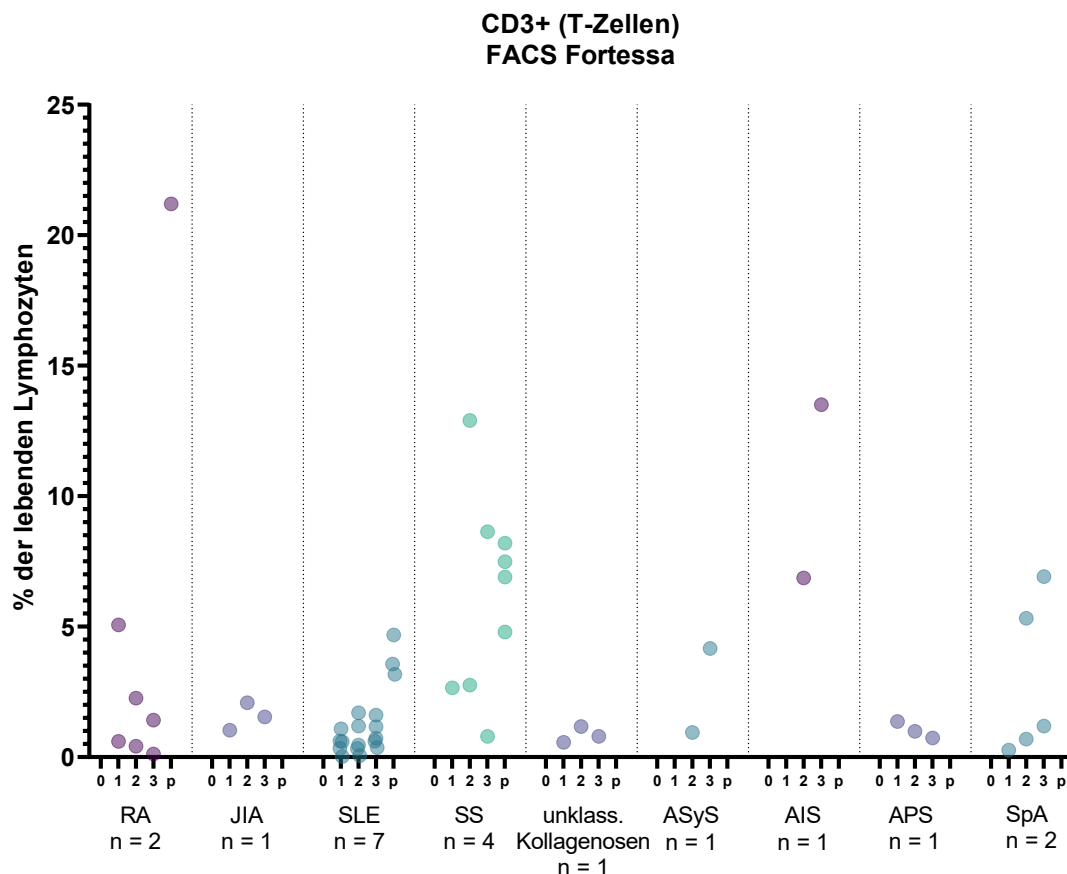


Abb. 9: CD3+ T-Zellen (relativ zu den lebenden Lymphozyten) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS =

Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

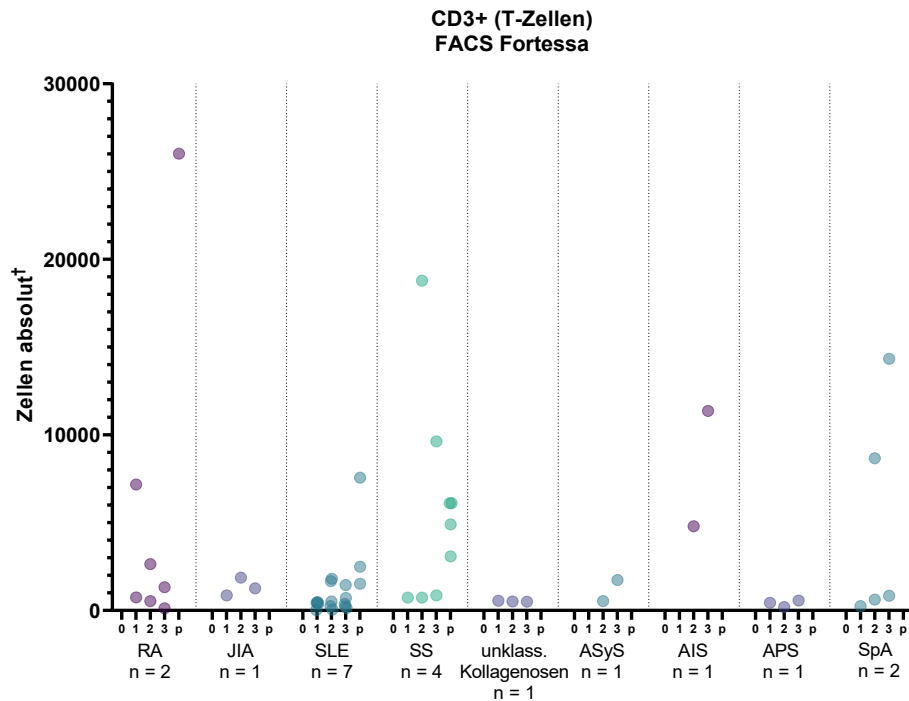


Abb. 10: CD3+ T-Zellen (absolut) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

CD3+ (T-Zellen)
FACS Fortessa

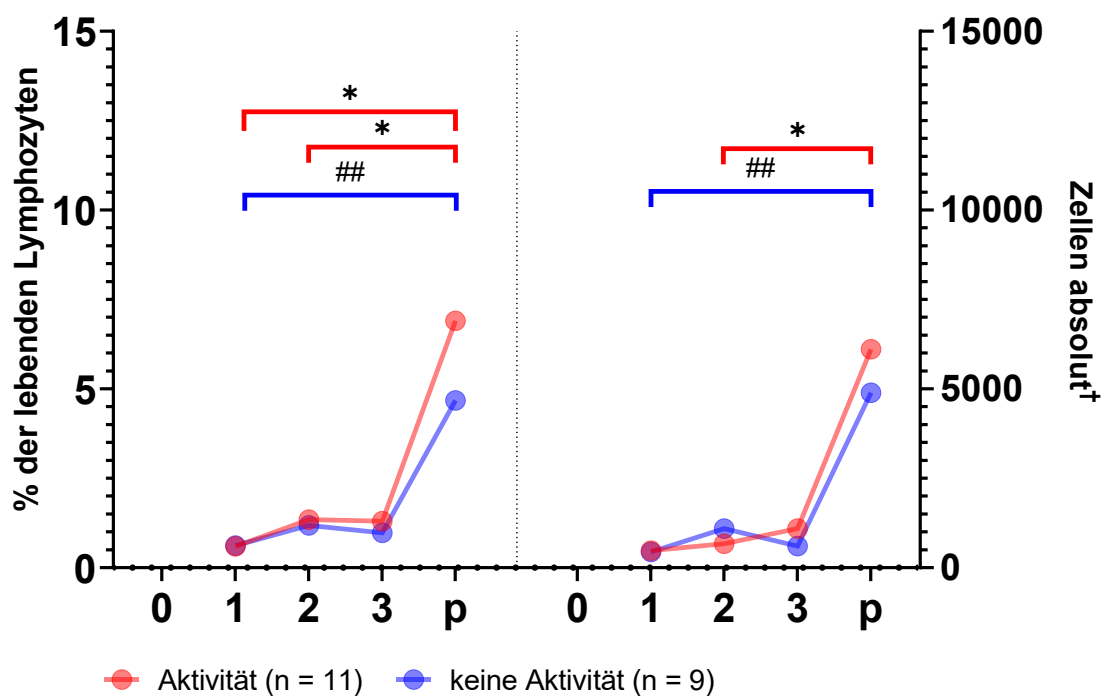


Abb. 11: CD3+ T-Zellen (relativ zu den lebenden Lymphozyten und absolut) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## < 0,01; ***/### < 0,001; ****/#### < 0,0001. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.3.1.2 CD4+ T-Helferzellen

Gemäß den Abbildungen 12 und 13 bleibt relativ zu den CD3+ T-Zellen gesehen die Zahl der CD4+ T-Helferzellen während der Schwangerschaft stabil, wie beispielsweise bei den SS-Patientinnen erkannt werden kann. Absolut gesehen steigt die T-Helferzellzahl postpartal bei SLE-Patientinnen beispielsweise an.

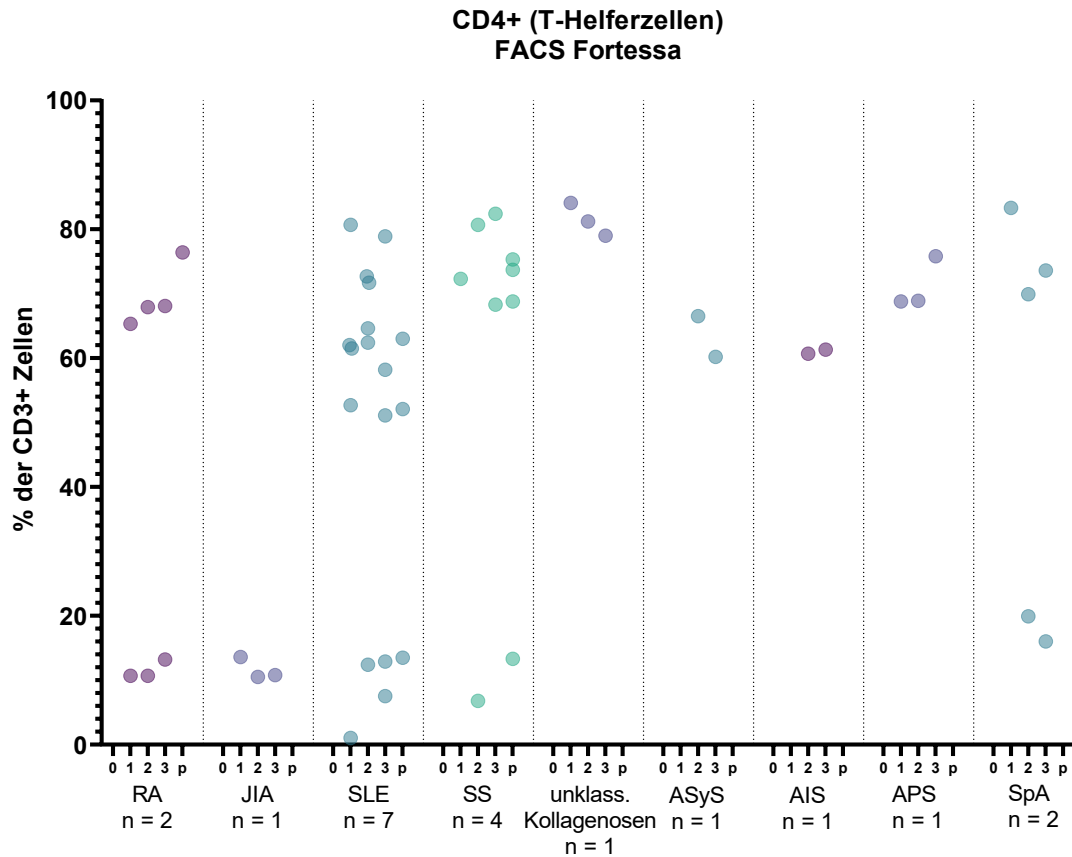


Abb. 12: CD4+ T-Helferzellen (relativ zu den CD3+ T-Zellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

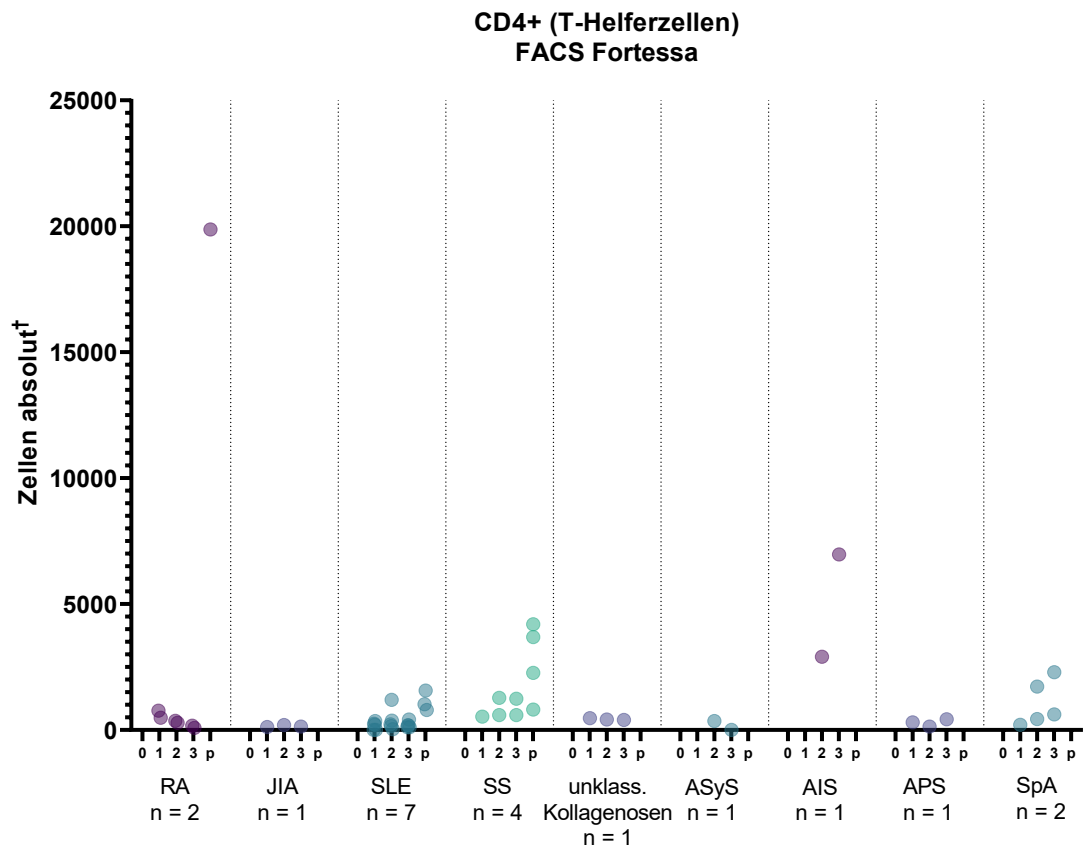


Abb. 13: CD4+ T-Helferzellen (absolut) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse zeigt, dass der Anteil CD4+ T-Zellen im Verlauf der Schwangerschaft stabil bleibt, bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität steigen diese postpartal an, bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität fallen sie nach der Schwangerschaft ab. Der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant. Absolut gesehen steigen die T-Helferzellen in beiden Patientengruppen postpartal signifikant an (s. Abb. 14).

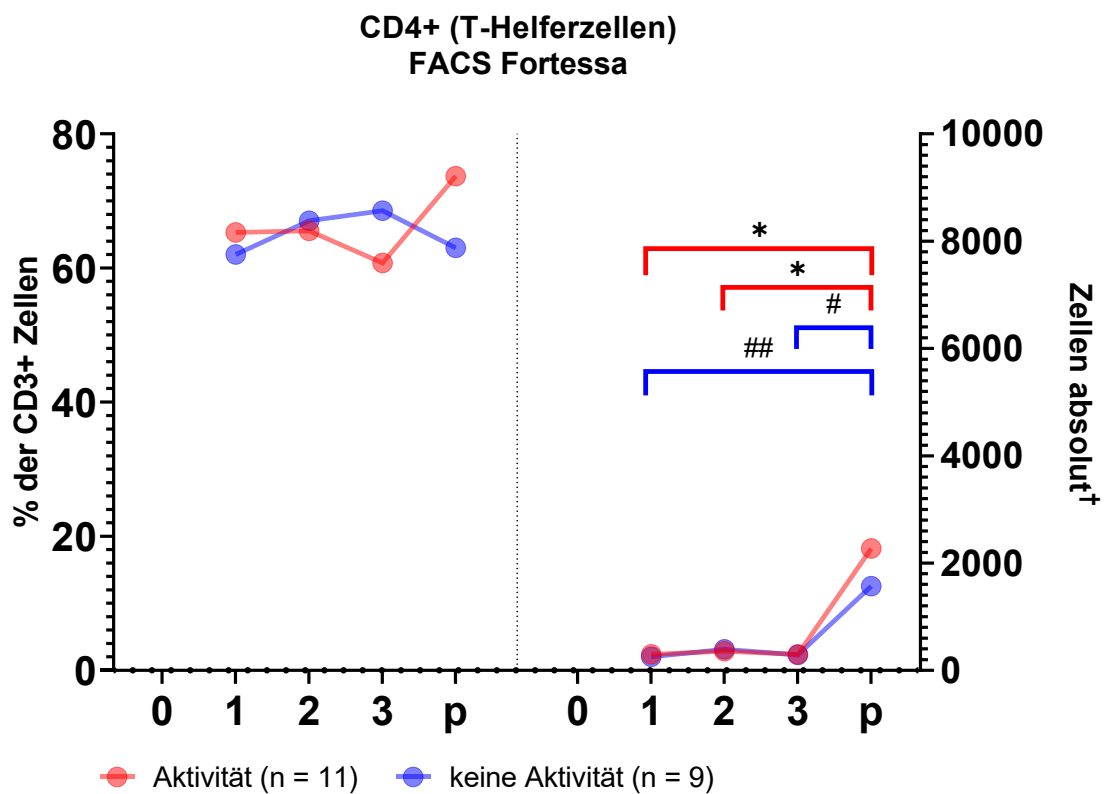


Abb. 14: CD4+ T-Helferzellen (relativ zu den CD3+ T-Zellen und absolut) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## < 0,01; ***/### < 0,001; ****/#### < 0,0001. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.3.1.3 CXCR3+ Th1-Zellen

Wie in Abbildung 15 dargestellt lässt sich bei Patientinnen, die am SLE und SS erkrankt sind, beobachten, dass die Anzahl an CXCR3+ Th1-Zellen bezogen auf die CD4+ T-Helferzellen im Verlauf der Schwangerschaft stabil bleibt und nach Ende der Schwangerschaft ansteigt.

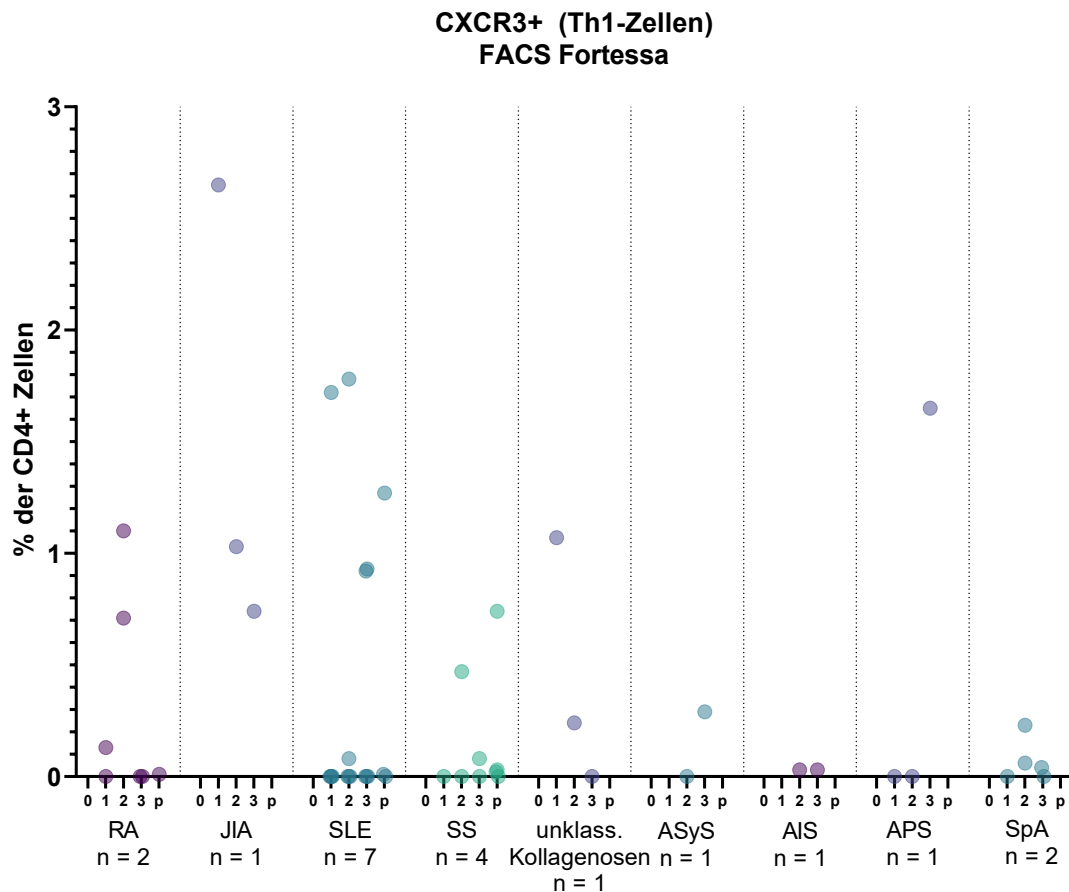


Abb. 15: CXCR3+ Th1-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Zellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie die Abbildung 16 zeigt, kann keine Aussage über die absolute Anzahl der CXCR3+ Th1-Zellen bei den Patientinnen getroffen werden, da nur wenige Zellen gezählt werden konnten.

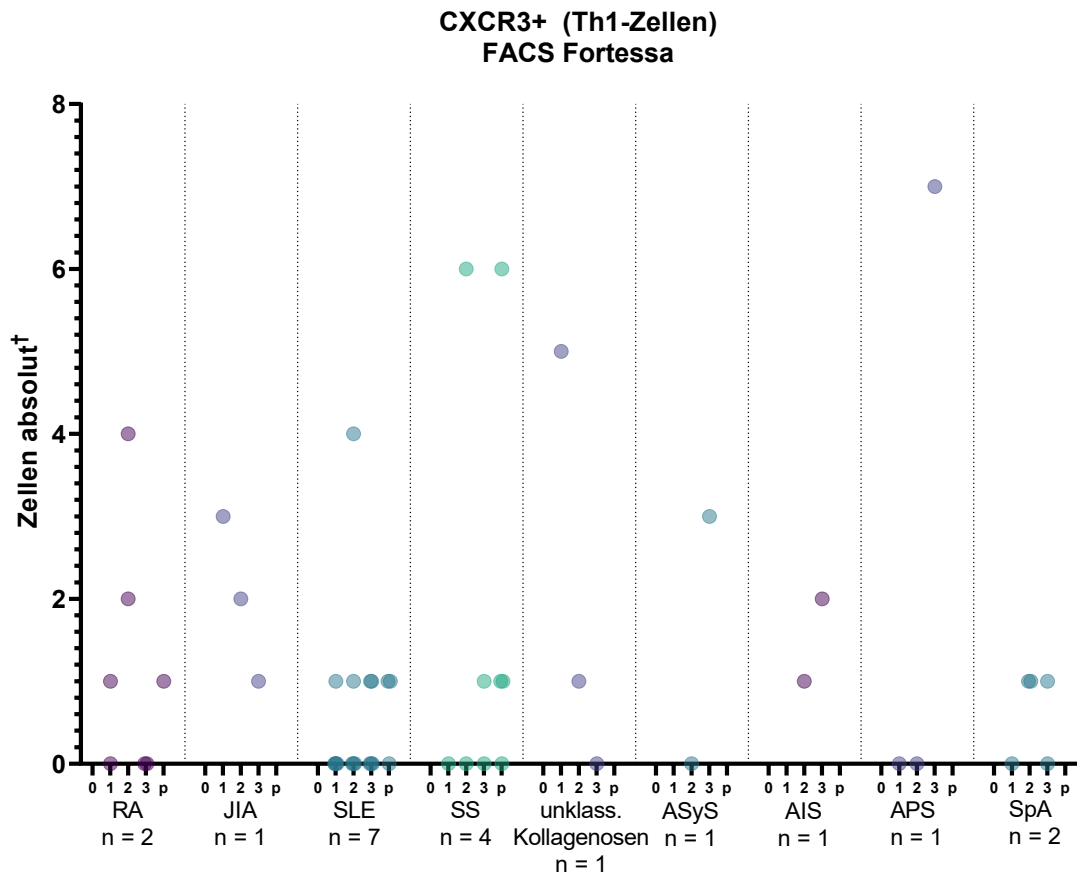


Abb. 16: CXCR3+ Th1-Zellen (absolut) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse der Daten der CXCR3+ Th1-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität zeigt, dass diese sich ähnlich im Verlauf der Schwangerschaft verhalten. Die CXCR3+ Th1-Zellen der Schwangeren mit Krankheitsaktivität steigen relativ zu den CD4+ T-Helferzellen im zweiten Trimenon an und fallen im 3. Trimenon und postpartal ab. Die CD4+ T-Helferzellen der Schwangeren ohne Krankheitsaktivität steigen im 2. Trimenon an und fallen daraufhin ab. Über die Absolutzahlen der CXCR3+ Th1-Zellen lässt sich keine Aussage treffen, da nur wenige Zellen gezählt wurden. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet (s. Abb. 17).

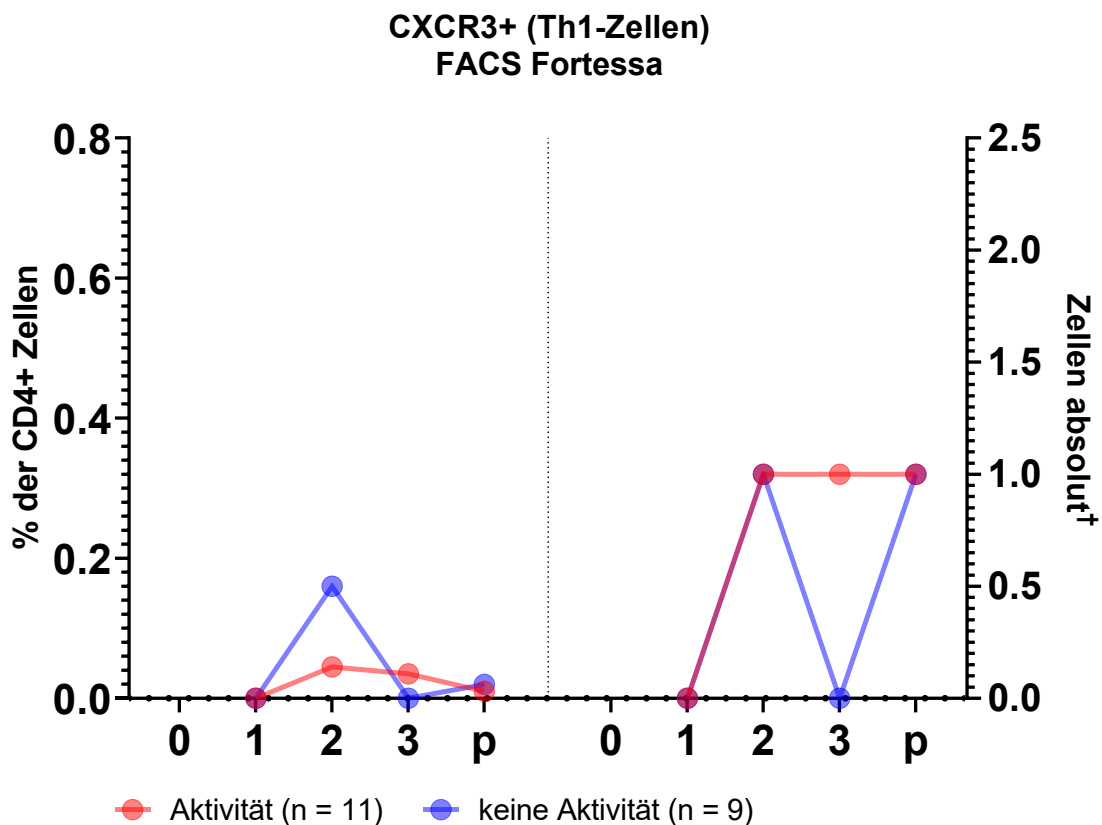


Abb. 17: CXCR3+ Th1-Zellen (relativ zu CD4+ T-Zellen und absolut) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Gemäß Abbildung 18 repräsentieren die aktivierten, d.h. CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen relativ zu den nicht-aktivierten CXCR3+ Th1-Helferzellen teilweise die gesamte Population. Teilweise ist jedoch in der Zellpopulation keine Aktivierung von CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen nachweisbar. Dies ist zurückzuführen auf eine geringe Anzahl an gemessenen Zellen.

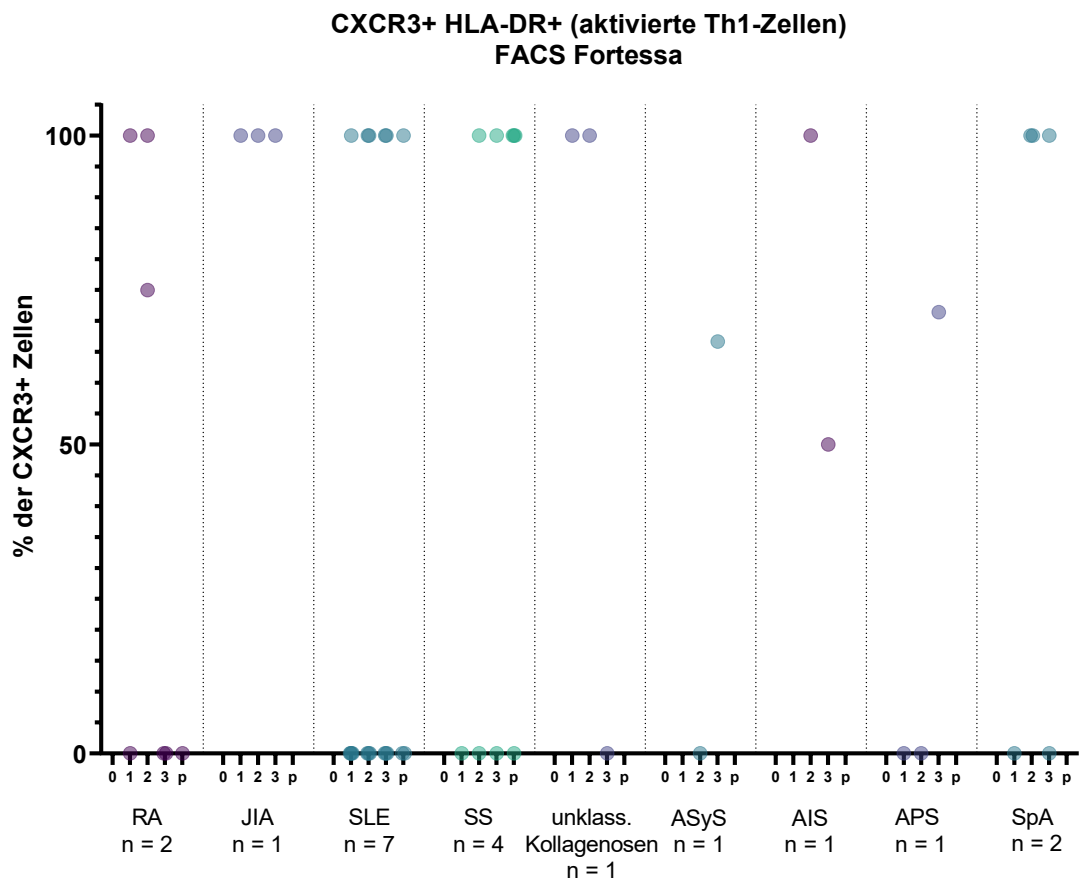


Abb. 18: Aktivierte CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen (relativ zu den CXCR3+ Th1-Zellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie in Abbildung 19 veranschaulicht, bleiben die aktivierten, d.h. CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen absolut gesehen bei Erkrankungen beispielsweise wie dem SLE und SS im Verlauf der Schwangerschaft stabil.

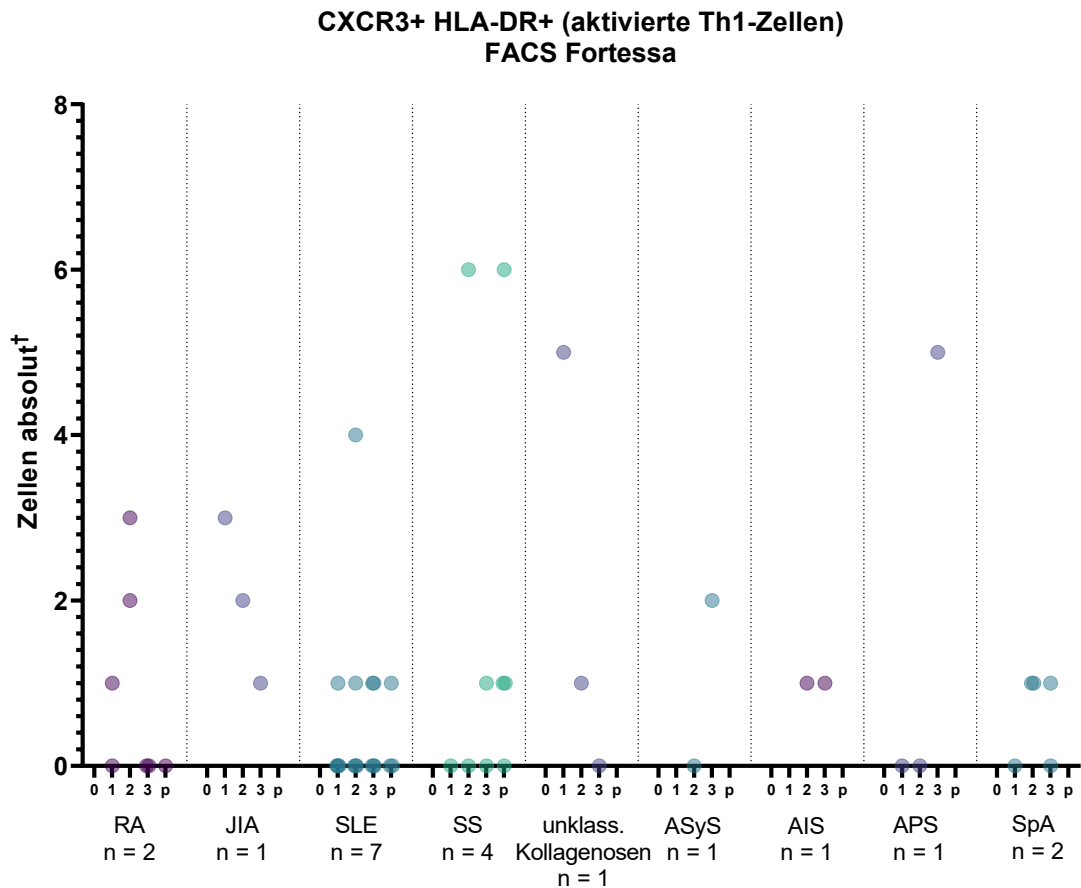


Abb. 19: Aktivierte CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen (absolut) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Aktivierte, d.h. CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen zeigen bei Patientinnen mit oder ohne Schwangerschaftsaktivität relativ zu den nicht-aktivierten CXCR3+ Th1-Zellen gesehen einen ähnlichen Verlauf während der Schwangerschaft und postpartal, sie steigen im zweiten Trimenon an und fallen im dritten Trimenon. Postpartal steigen die aktivierten CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität wieder an. Zu den Absolutzahlen lässt sich keine genaue Aussage treffen, da nur wenige Zellen gemessen wurden (s. Abb. 20).

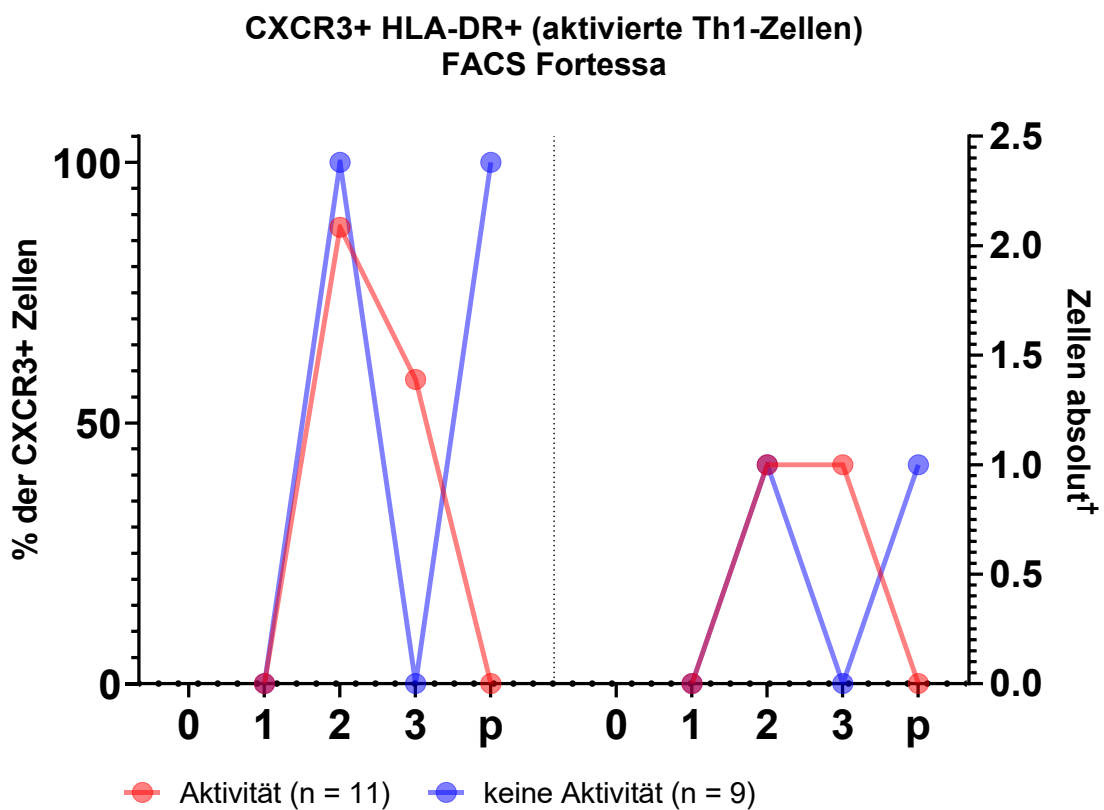


Abb. 20: Aktivierte CXCR3+/HLA-DR+ Th1-Zellen (relativ zu den CXCR3+ Th1-Zellen und absolut) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.3.1.4 CCR4+ Th2-Zellen

Die Analyse der Daten der CCR4+ Th2-Zellen der SLE-Patientinnen zeigt, dass diese relativ zu den CD4+ T-Helferzellen im 2. Trimenon abfallen, um im 3. Trimenon wieder anzusteigen und postpartal abzufallen. Absolut gesehen steigen postpartal die CCR4+ Th2-Zellen der SLE- und SS-Patientinnen an (s. Abb. 21 und 22).

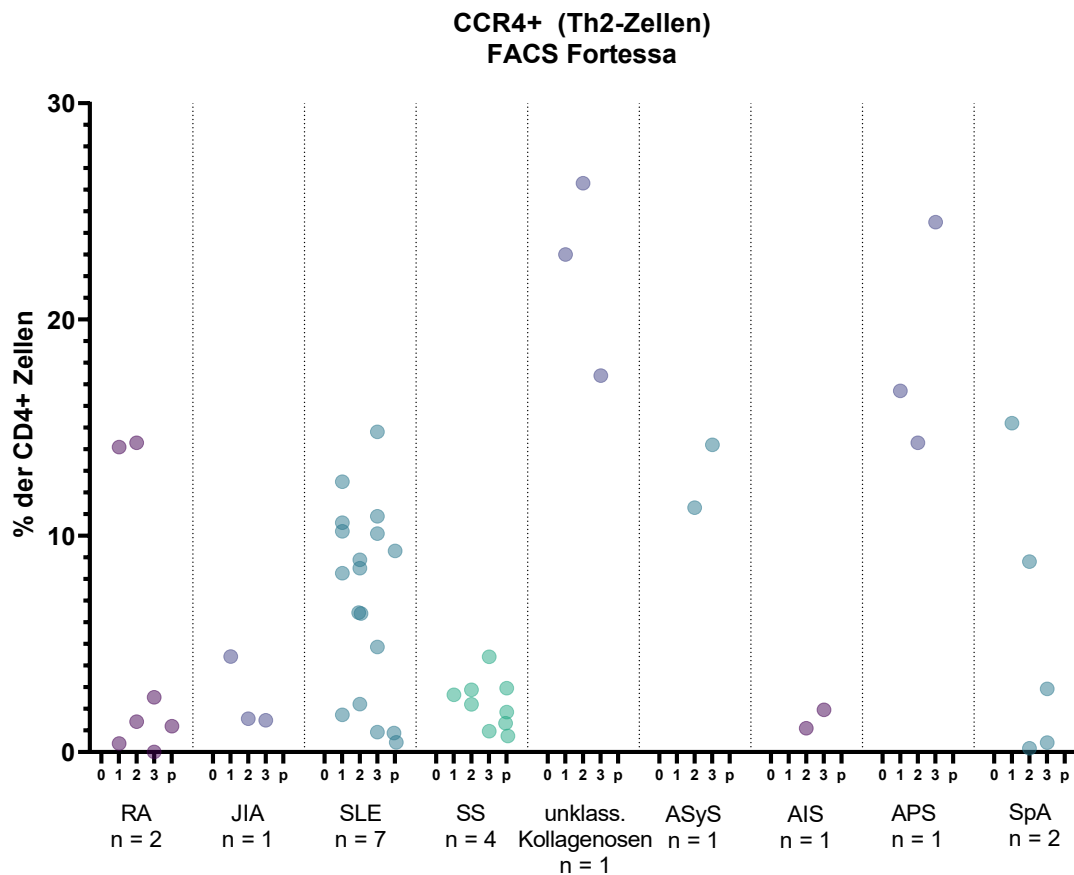


Abb. 21: CCR4+ Th2-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

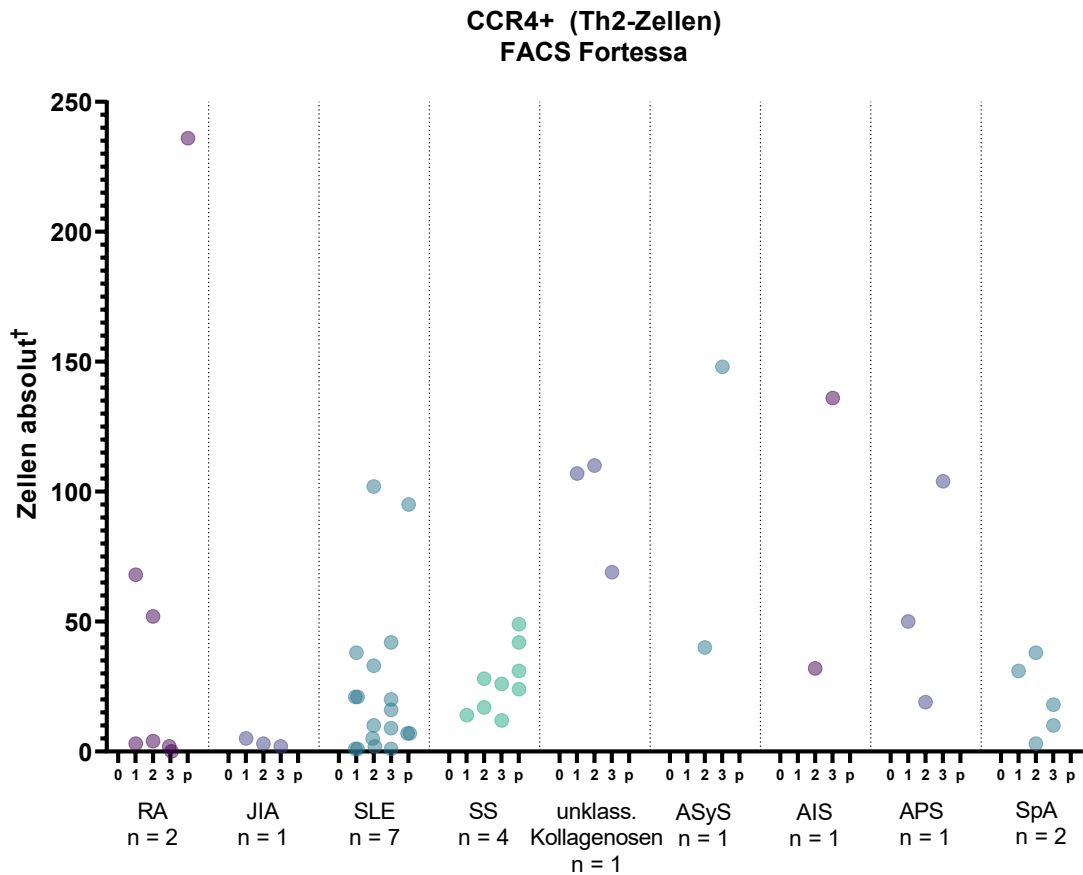


Abb. 22: CCR4+ Th2-Zellen (absolut) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie aus den Daten der Abbildung 23 ersichtlich ist, fallen die CCR4+ Th2-Zellen relativ zu den CD4+ T-Helferzellen gesehen der Patientinnen mit Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal ab, bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft fallen die CCR4+ Th2-Zellen vom ersten zum zweiten Trimenon ab, um auf diesem Niveau im dritten Trimenon zu bleiben. Postpartal fallen die CCR4+ Th2-Zellen relativ zu den CD4+ T-Helferzellen ab, dieser Abfall ist bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität im Vergleich des 1. Trimenons zu postpartal signifikant. Absolut gesehen bleiben die Th2-Zellen in beiden Krankheitsgruppen während der Schwangerschaft stabil, um postpartal anzusteigen.

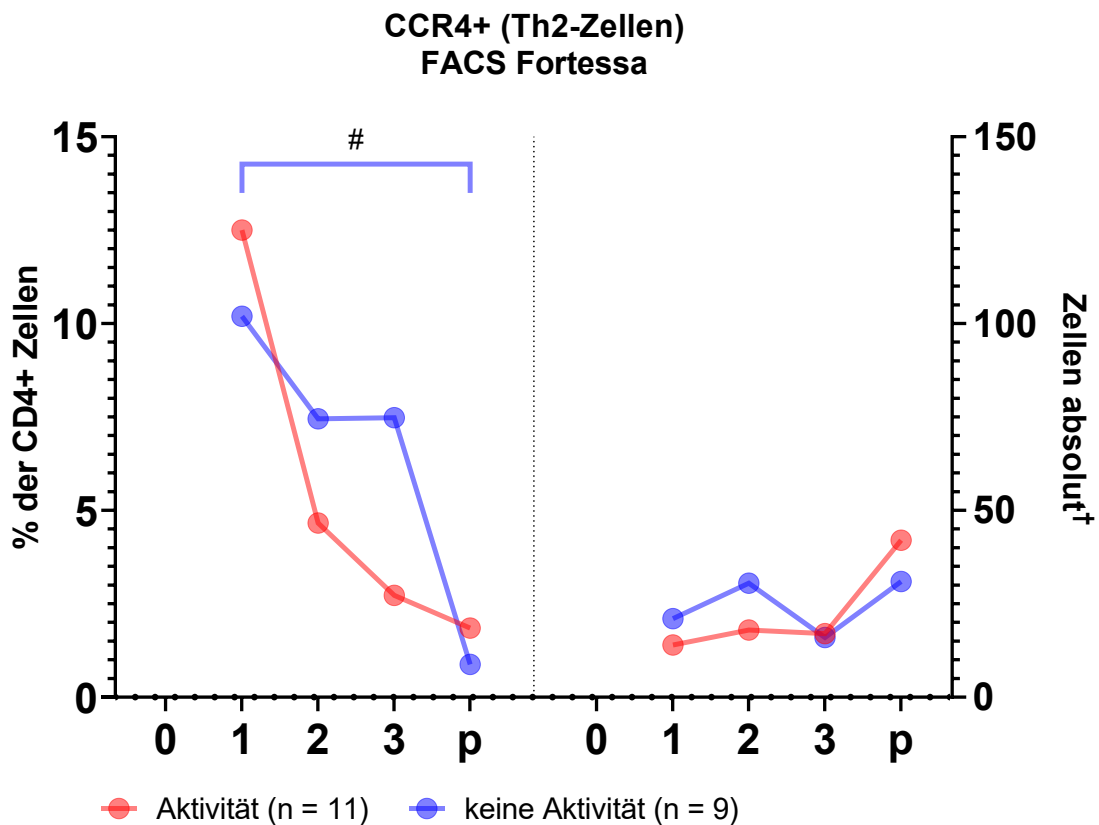


Abb. 23: CCR4+ Th2-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen und absolut) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## < 0,01; ***/### < 0,001; ****/#### < 0,0001. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Abbildung 24 stellt dar, dass die aktivierten, d.h. CCR4+/HLA-DR+ Th2-Zellen relativ zu den CD4+ T-Helferzellen gesehen bei den SLE- und SS-Patientinnen im 2. Trimenon abfallen um 3. Trimenon und postpartal wieder anzusteigen.

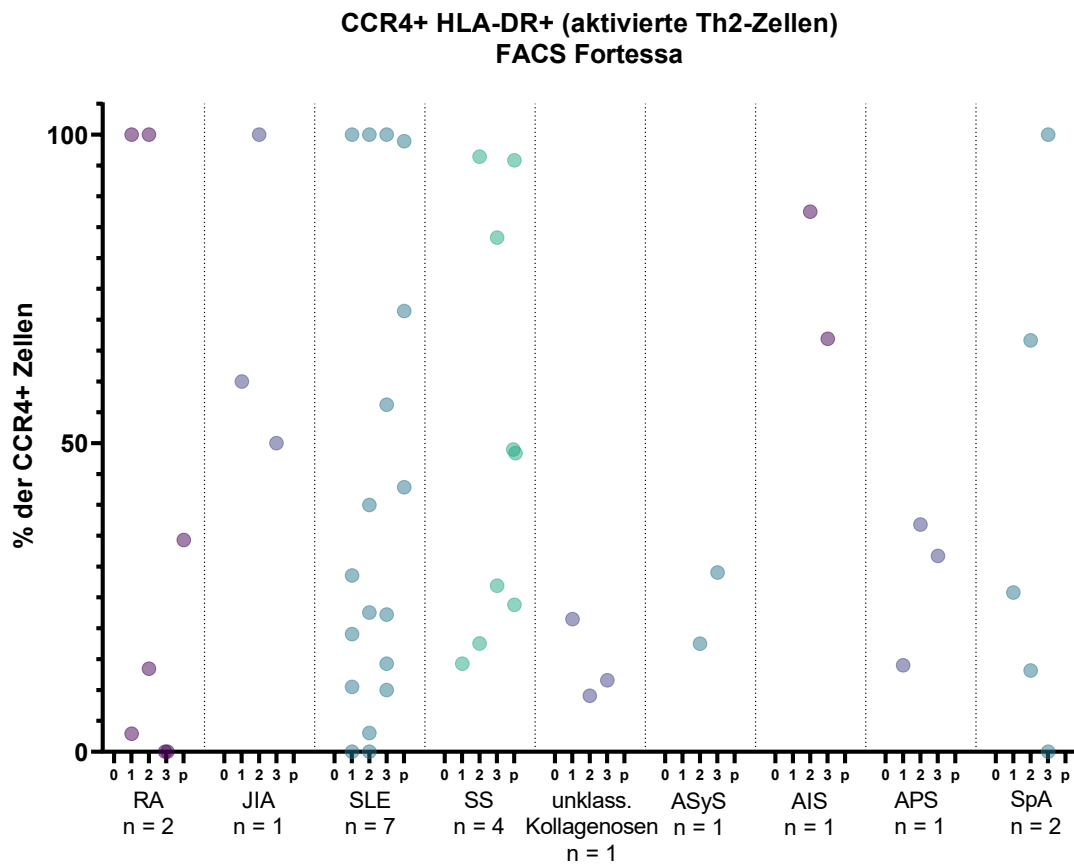


Abb. 24: Aktivierte CCR4+/HLA-DR+ Th2-Zellen (relativ zu den CCR4+ Th2-Zellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse der Daten der aktivierten, d.h. CCR4+/HLA-DR+ Th2-Zellen bei SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal zeigt, dass diese absolut gesehen stabil bleiben. Die aktivierten CCR4+/HLA-DR+ Th2-Zellen steigen bei SS-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal an. Für andere Erkrankungen lässt sich keine Aussagen treffen (s. Abb. 25).

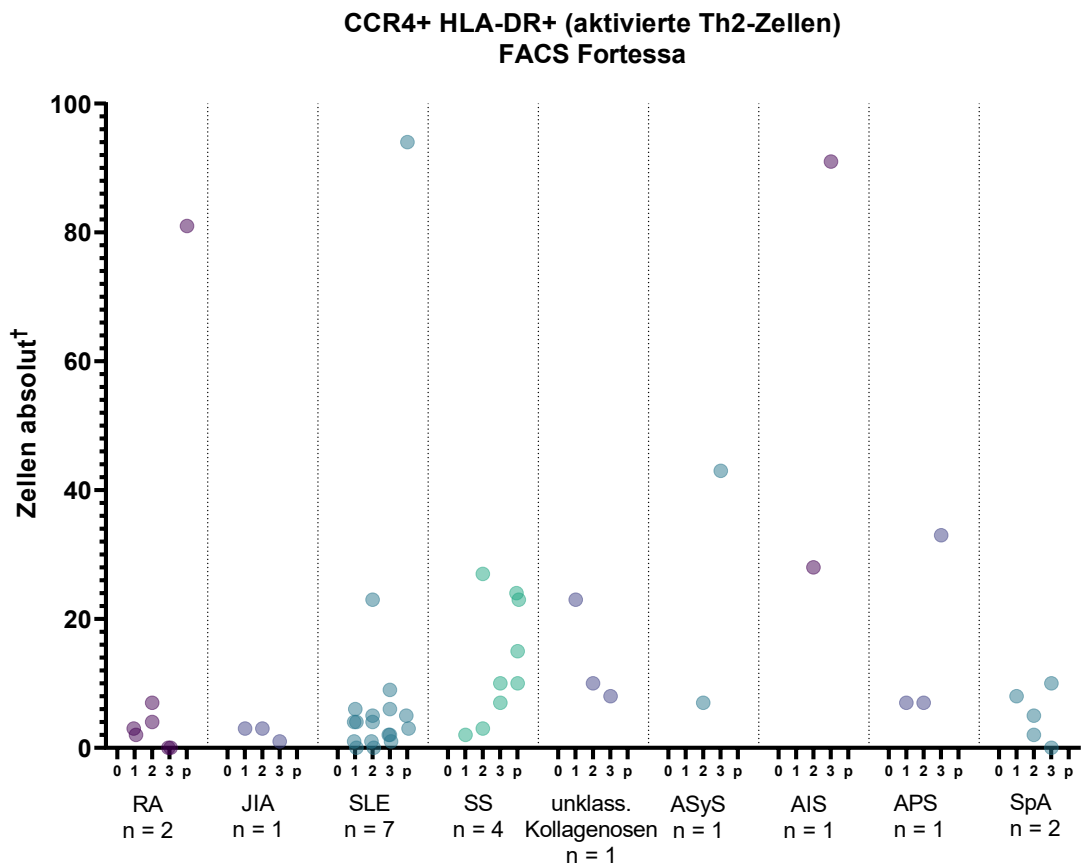


Abb. 25: Aktivierte CCR4+/HLA-DR+ Th2-Zellen (absolut) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Gemäß Abbildung 26 steigen die aktivierten, d.h. CCR4+/HLA-DR+ Th2-Zellen bei den Patientinnen mit Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft zum 2. Trimenon und im weiteren Verlauf relativ zu den CD4+ T-Helferzellen gesehen an, bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität fallen die aktivierten Th2-Zellen im 3. Trimenon ab und steigen postpartal an. Absolut gesehen bleiben die Th2-Zellen bei beiden Krankheitsgruppen während der Schwangerschaft stabil und steigen absolut gesehen postpartal an, dieser Anstieg ist bei den Patientinnen mit Krankheitsaktivität auch teilweise signifikant.

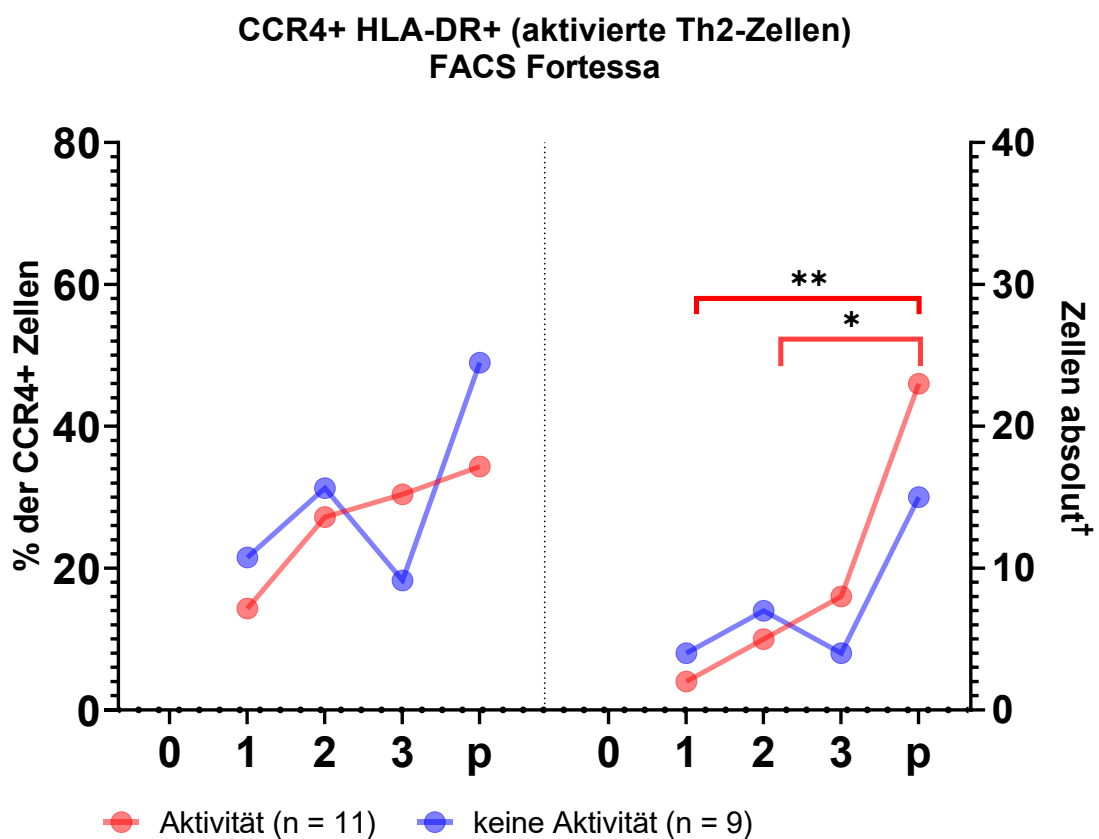


Abb. 26: Aktivierte CCR4+/HLA-DR+ Th2-Zellen (relativ zu den CCR4+ Th2-Zellen und absolut) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. * < 0,05; ** <0,01; *** <0,001; **** <0,0001. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.3.1.5 CD25+/CD127- Treg

Wie die Abbildung 27 veranschaulicht, bleiben bei den SLE- Patientinnen die CD25+/CD127- Treg relativ zu den CD4+ T-Helferzellen im Verlauf der Schwangerschaft stabil und fallen postpartal ab. Die CD25+/CD127- Treg der SS-Patientinnen fallen relativ zu den CD4+ T-Helferzellen zum 3. Trimenon hin ab und steigen postpartal.

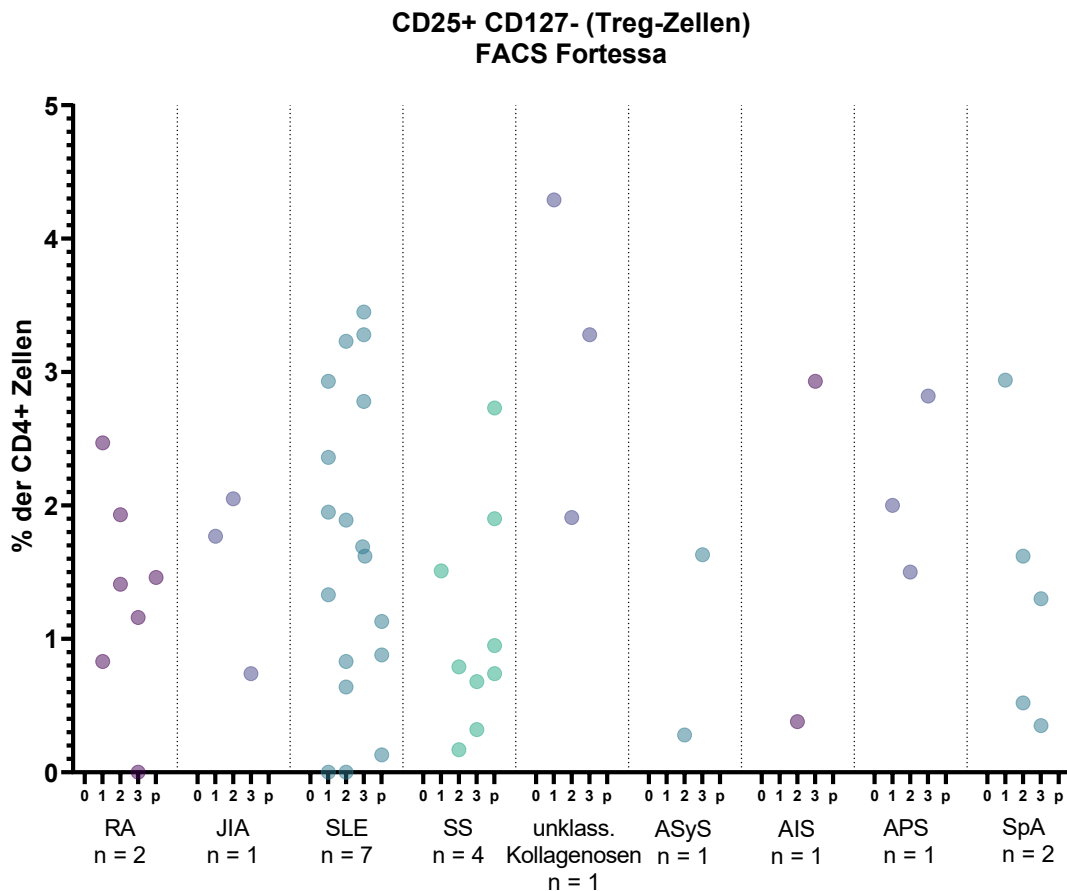


Abb. 27: CD25+/CD127- Treg (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. Treg = regulatorische T-Helferzelle, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Gemäß Abbildung 28 bleibt die absolute Anzahl der CD25+/CD127- Treg der SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft stabil, bei den SS-Patientinnen lässt sich ein Anstieg postpartal erkennen.

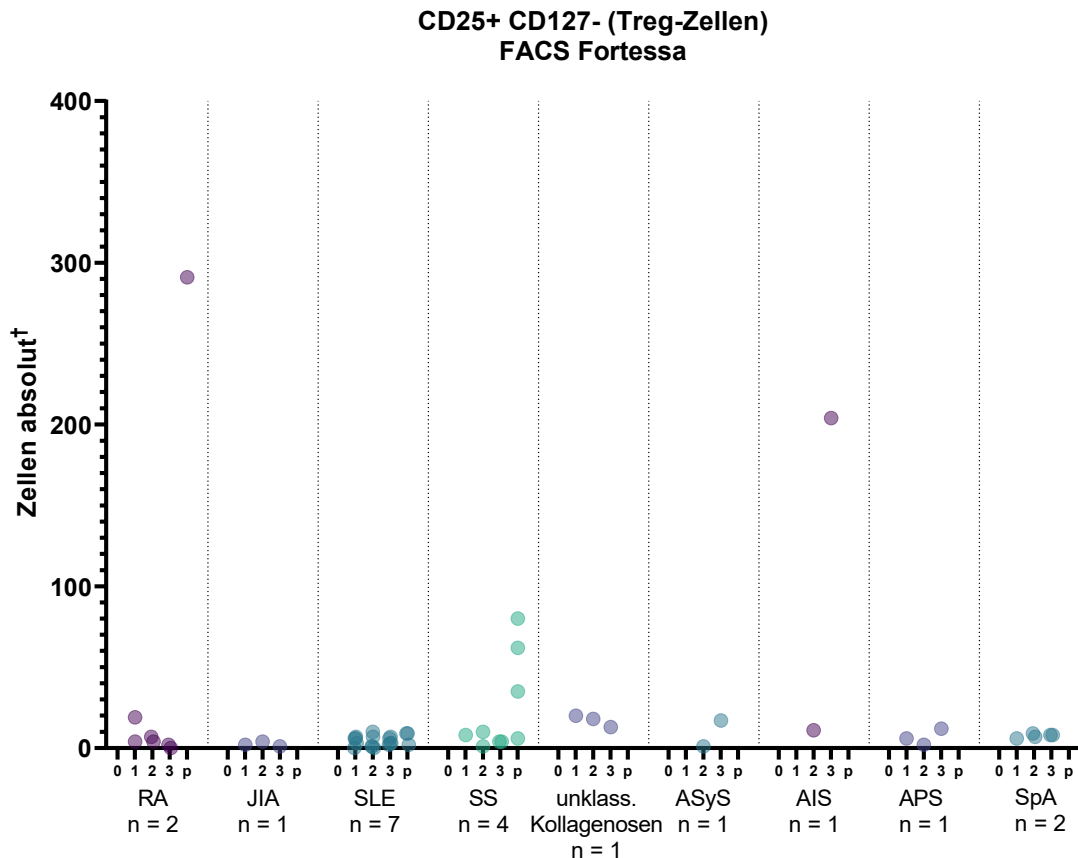


Abb. 28: CD25+/CD127- Treg (absolut) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. Treg = regulatorische T-Helferzelle, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie die Abbildung 29 zeigt, fallen die CD25+/CD127- Treg relativ zu den CD4+ T-Helferzellen bei den Patientinnen mit Krankheitsaktivität im 2. Trimenon ab, steigen aber im 3. Trimenon wieder an und bleiben auf diesem Niveau postpartal. Die Treg der Patientinnen ohne Krankheitsaktivität fallen im Verlauf der Schwangerschaft ab, teilweise auch signifikant. Absolut gesehen bleibt die Anzahl der Treg in beiden Krankheitsgruppen im Verlauf der Schwangerschaft stabil, die Treg steigen bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität postpartal an.

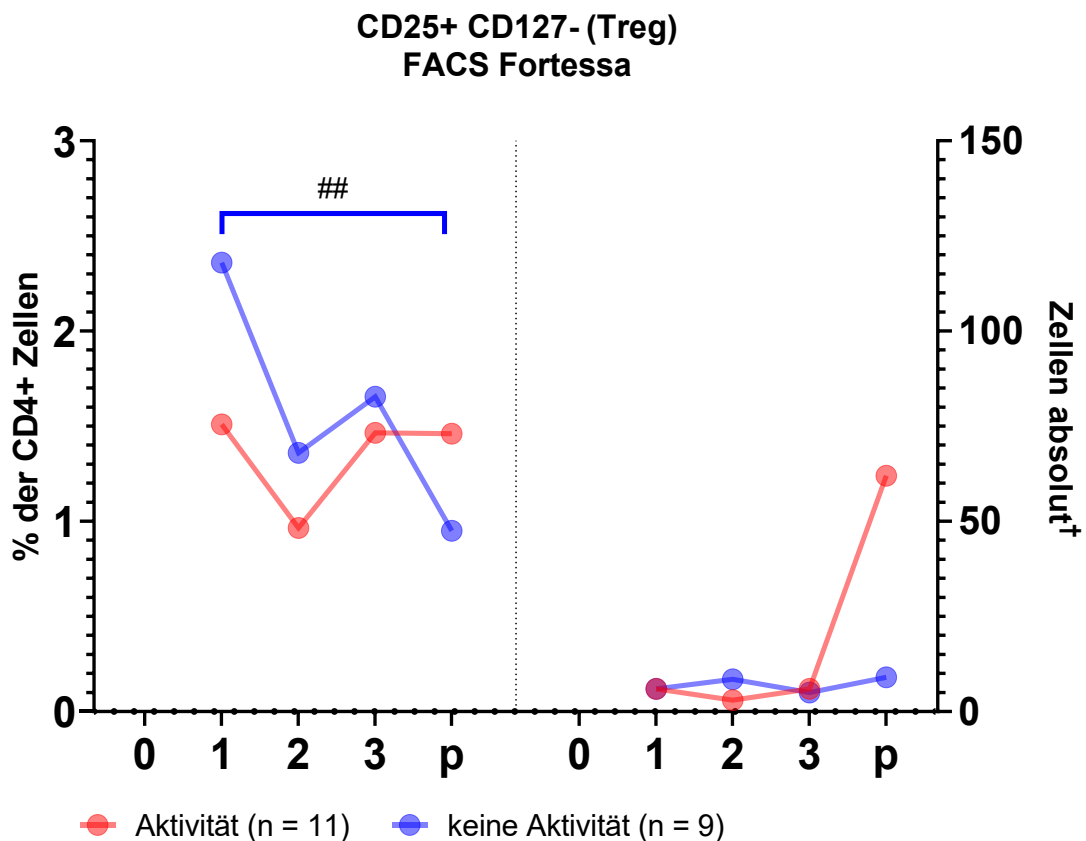


Abb. 29: CD25+/CD127- Treg (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen und absolut) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## < 0,01; ***/### < 0,001; ****/#### < 0,0001. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. Treg = regulatorische T-Helferzelle, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.3.1.6 CCR6+ Th17-Zellen

Die Analyse der Daten der CCR6+ Th17-Zellen relativ zu den CD4+ T-Helferzellen zeigen, dass diese bei den SLE- und SS-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft zum dritten Trimenon hin ansteigen und postpartal abfallen (s. Abb. 30).

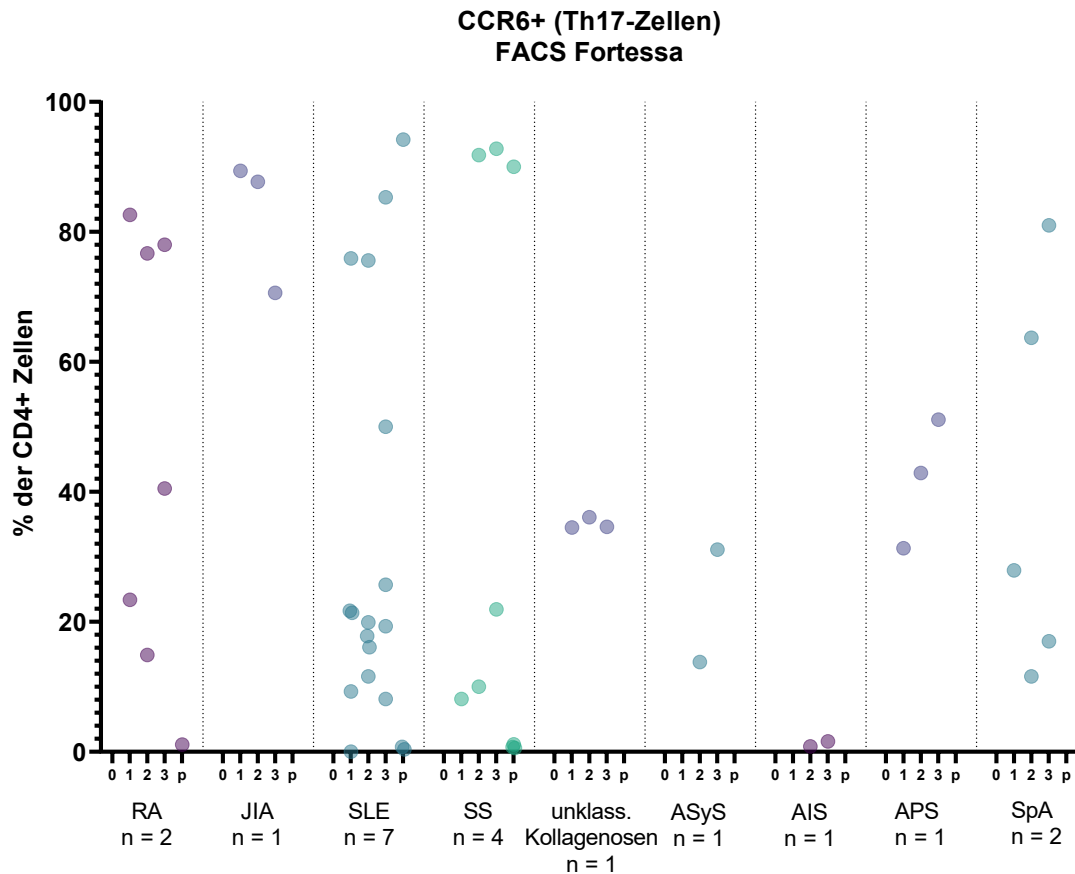


Abb. 30: CCR6+ Th17-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie die Abbildung 31 zeigt, steigen absolut gesehen die CCR6+ Th17-Zellen bei SS-Patientinnen zum dritten Trimenon hin an und fallen postpartal ab. Die CCR6+ Th17-Zellen der SLE-Patientinnen bleiben im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal stabil.

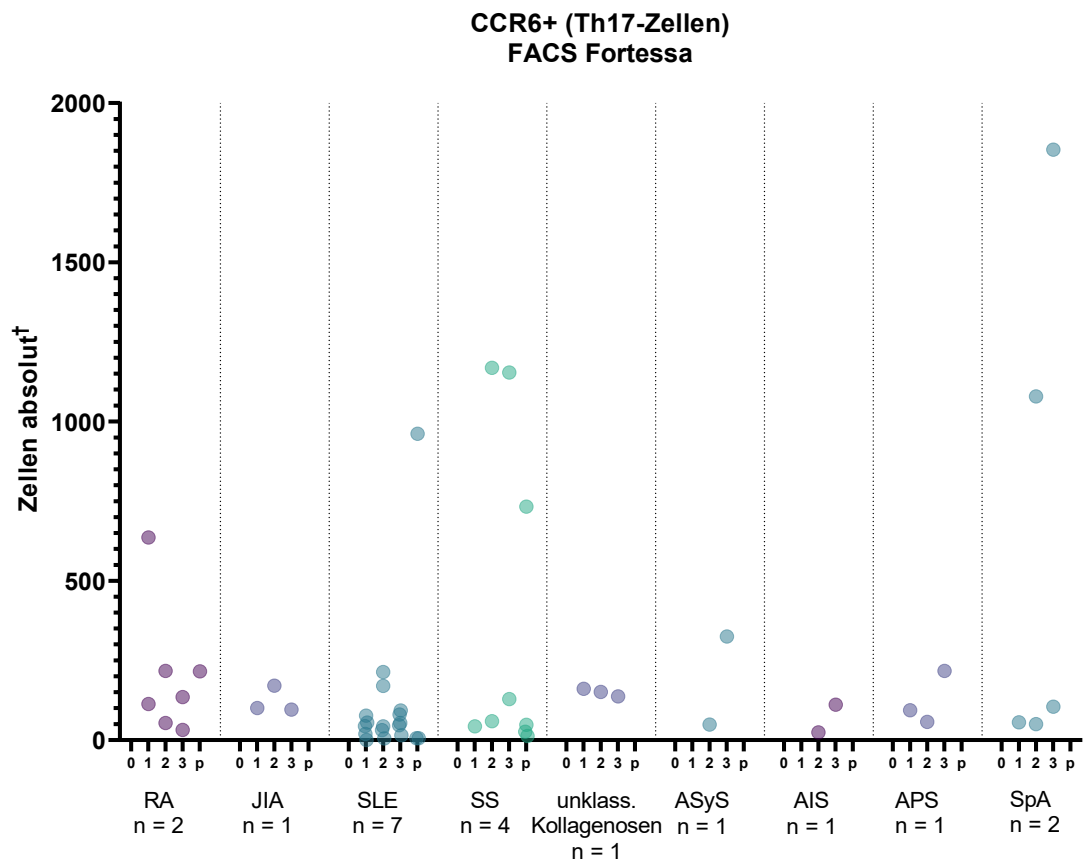


Abb. 31: CCR6+ Th17-Zellen (absolut) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Abbildung 32 stellt dar, dass die CCR6+ Th17-Zellen relativ zu den CD4+ T-Helferzellen bei Schwangeren mit Krankheitsaktivität im 3. Trimenon ansteigen und postpartal abfallen. Bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität steigen die CCR6+ TH17-Zellen relativ zu den CD4+ T-Helferzellen im Verlauf der Schwangerschaft mit einem Höhepunkt im 3. Trimenon und fallen postpartal ab. Absolut gesehen steigt die Anzahl der CCR6+ Th17-Zellen im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal bei den Schwangeren mit Krankheitsaktivität. Bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität steigen die CCR6+ Th17-Zellen absolut gesehen im 2. Trimenon an und fallen im 3. Trimenon und postpartal ab. Es konnten keine signifikanten Unterschiede erkannt werden.

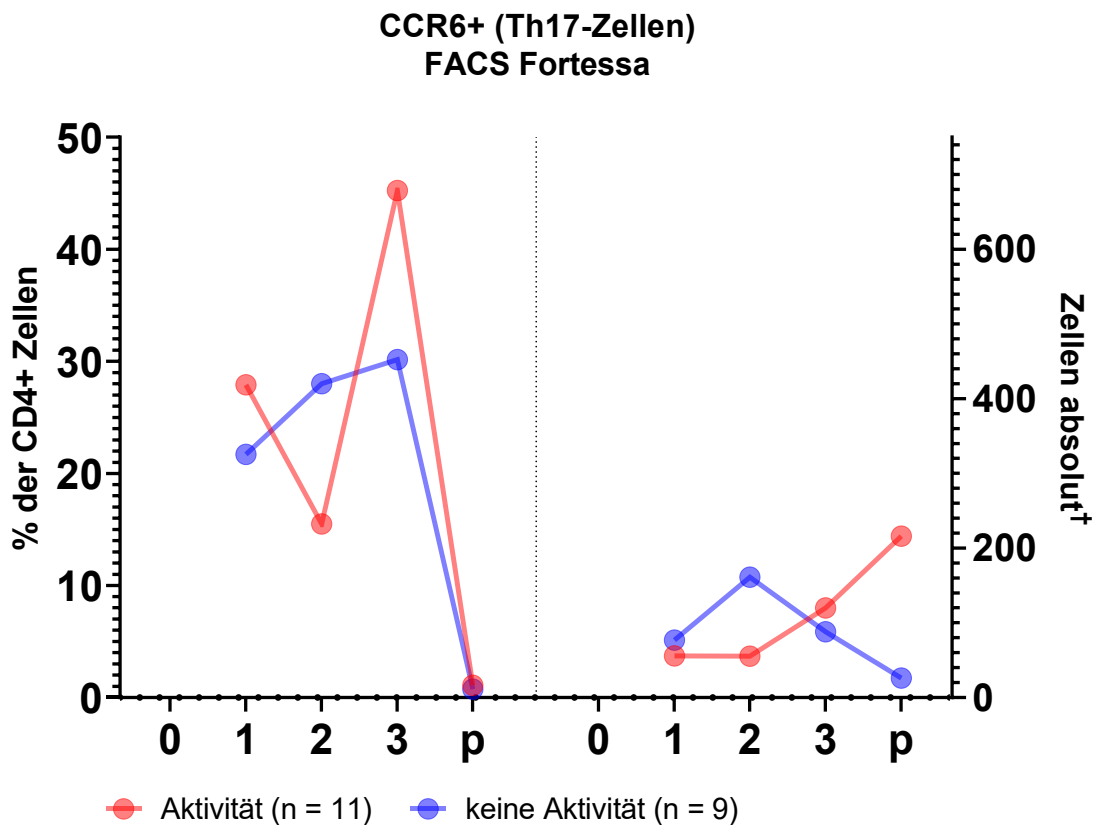


Abb. 32: CCR6+ Th17-Zellen bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie in Abbildung 33 dargestellt fallen die aktivierten, d.h. CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen relativ zu den nicht-aktivierten CCR6+ Th17-Zellen gesehen bei den SS-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft ab und steigen postpartal an. Bei SLE-Patientinnen fallen die aktivierten, d.h. CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen relativ zu den nicht-aktivierten CCR6+Th17-Zellen im 2. Trimenon und steigen gegen Ende der Schwangerschaft und postpartal nochmals an.

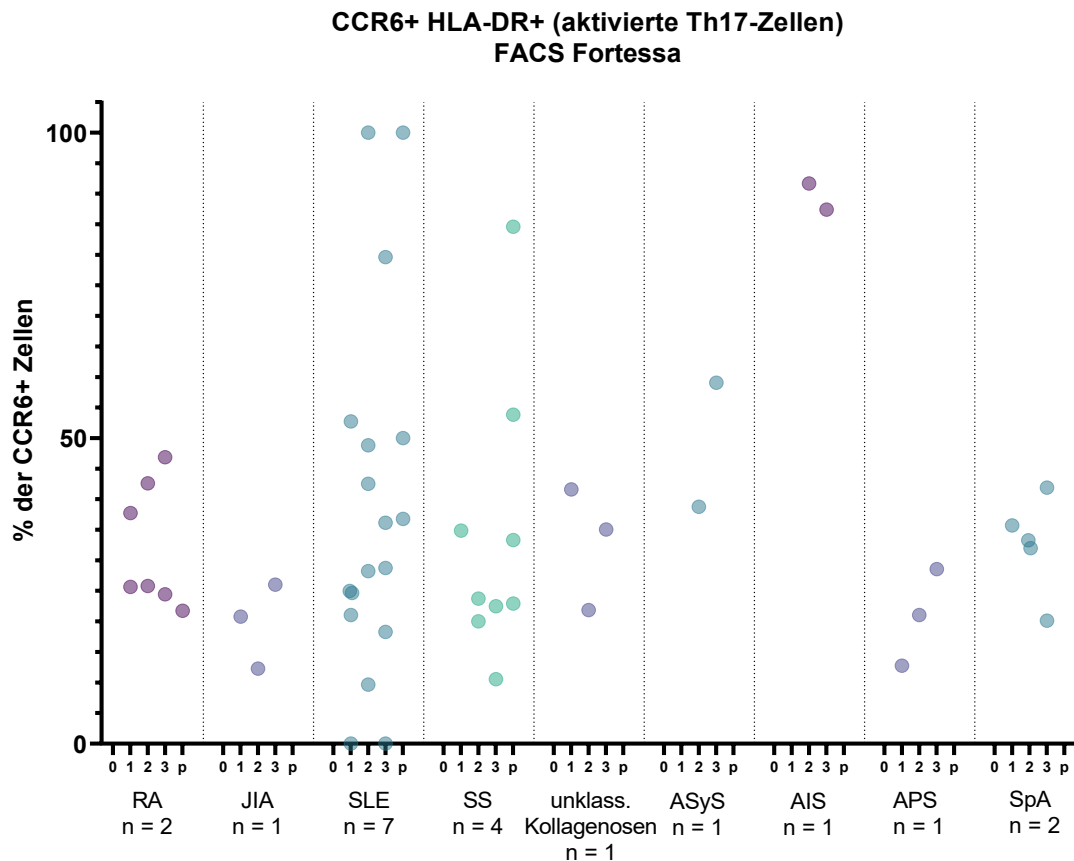


Abb. 33: Aktivierte CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen (relativ zu den CCR6+ Th17-Zellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse der Daten der aktivierten, d.h. CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen zeigt, dass diese absolut gesehen bei den SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft stabil bleiben und postpartal abfallen. Die aktivierten, d.h. CCR6+/HLA+ DR Th17-Zellen steigen bei den SS-Patientinnen im 2. Trimenon an und fallen im 3. Trimenon und postpartal ab (s. Abb. 34).

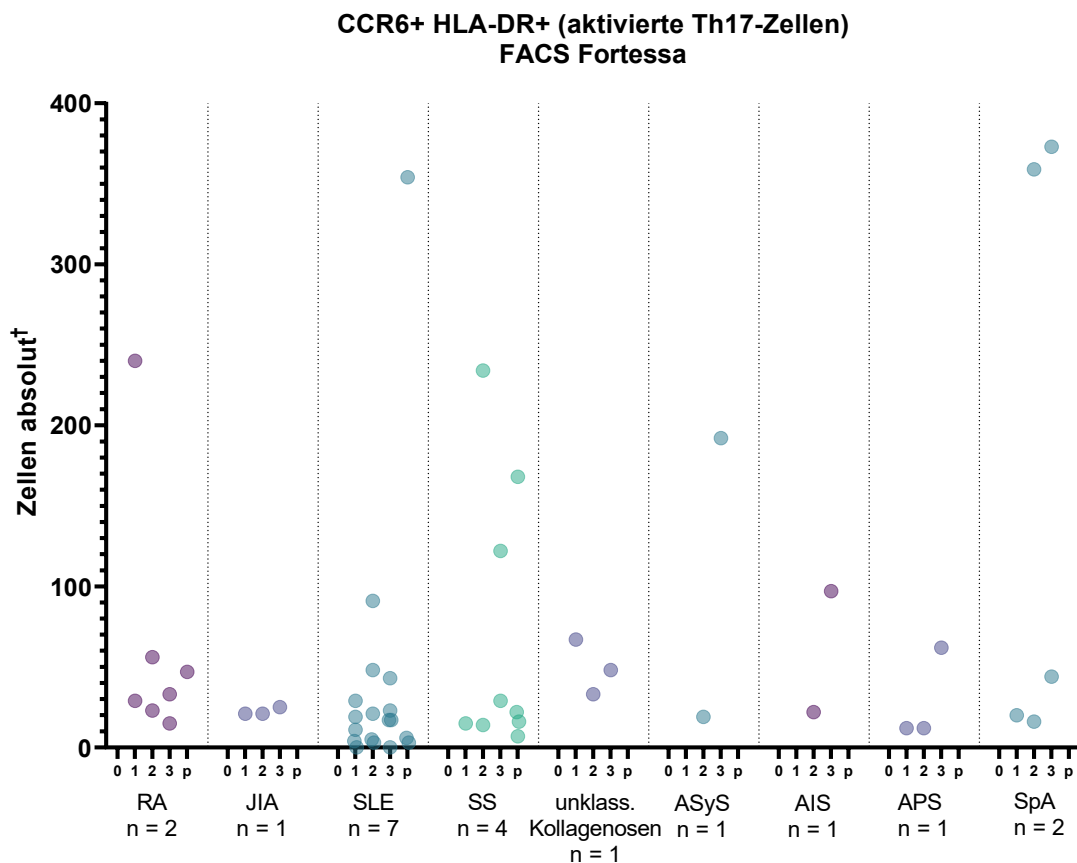


Abb. 34: Aktivierte CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen (absolut) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Gemäß Abbildung 35 dargestellt steigen die aktivierten, d.h. CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen relativ zu den nicht-aktivierten CCR6+ Th17-Zellen bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität im 3. Trimenon an und fallen postpartal. Bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität steigen diese im Verlauf der Schwangerschaft sowie postpartal signifikant. Absolut gesehen steigen die aktivierten, d.h. CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zahlen bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal an. Die aktivierten, d.h. CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen fallen bei den Patientinnen ohne Krankheitsaktivität nach einem Höhepunkt im 2. Trimenon im 3. Trimenon und postpartal ab.

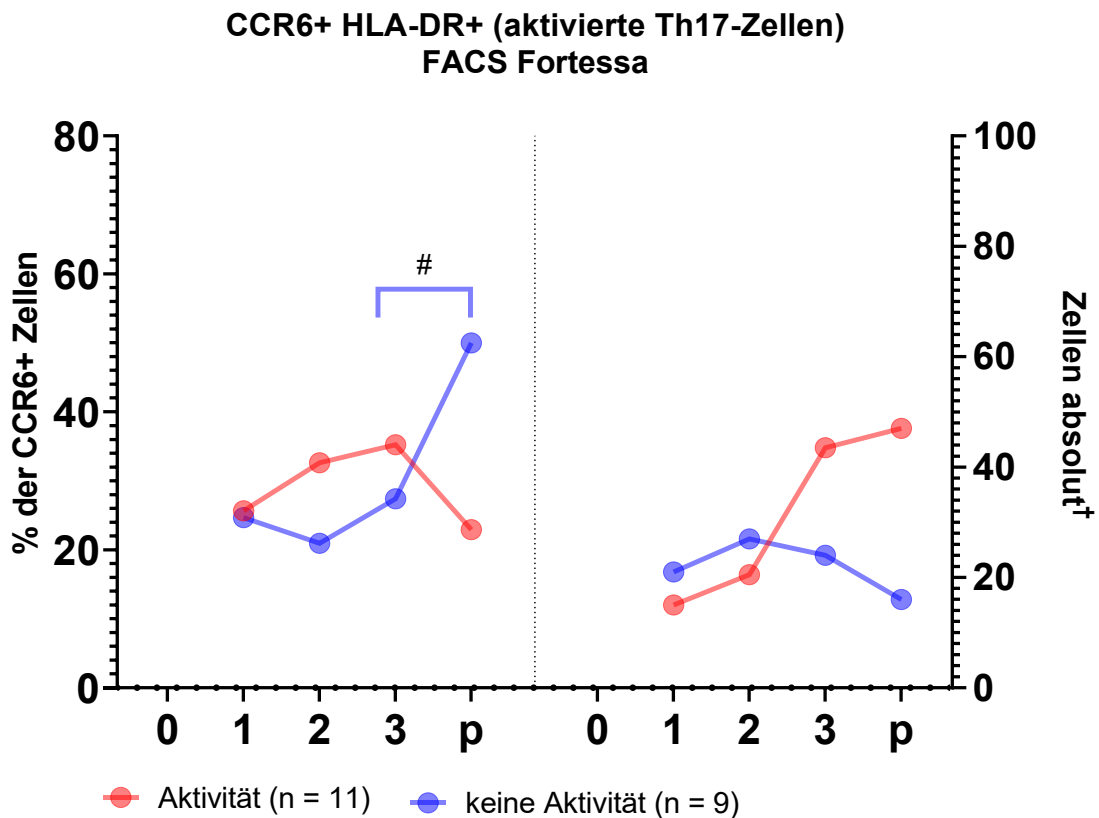


Abb. 35: Aktivierte CCR6+/HLA-DR+ Th17-Zellen (relativ zu den CCR6+ Th17-Zellen und absolut) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## < 0,01; ***/### < 0,001; ****/#### < 0,0001. † = basierend auf der Ausgangszellzahl zum Zeitpunkt des Einfrierens (2 oder 6 Mio. Zellen in 1 ml). Nach dem Auftauen wurde keine erneute Zellzählung durchgeführt. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Zusammenfassung Phänotypisierung in Bezug auf Aktivierung der T-Helferzellen

1. CXCR3⁺ Th1-Zellen bleiben stabil oder steigen relativ zu den CD4⁺ T-Helferzellen während der Schwangerschaft, insbesondere im 2. Trimenon an und fallen postpartal ab.
2. CCR4⁺ Th2-Zellen bleiben relativ zu den CD4⁺ T-Helferzellen während der Schwangerschaft stabil oder fallen. Postpartal fallen die Th2-Zellen relativ zu den CD4⁺ T-Helferzellen ab. Aktivierte CCR4⁺/HLA-DR⁺ Th2-Zellen steigen bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal relativ zu den CD4⁺ T-Helferzellen an.
3. CD25⁺/CD127⁻ Treg fallen bei RA- und SS-Patientinnen während der Schwangerschaft ab relativ zu den CD4⁺ Helferzellen, absolut gesehen steigen sie postpartal bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft deutlich an.
4. CCR6⁺ Th17-Zellen steigen relativ zu den CD4⁺ T-Helferzellen während der Schwangerschaft an und fallen postpartal. Aktivierte CCR6⁺/HLA-DR⁺ Th17-Zellen steigen relativ zu den CD4⁺ T-Helferzellen bei den Patientinnen ohne Krankheitsaktivität postpartal signifikant an.

3.3.2 Durchflusszytometrie-Panel „Immunstatus“ am FACS Calibur

Die isolierten Zellen wurden mit einem zweiten Panel „Immunstatus“, gemessen, um andere Bestandteile des Immunsystems zu untersuchen. Am FACS Calibur wurden aktivierte Th1-, Th2-, B-, NK- und zytotoxische T-Zellen, sowie der CD4+/CD8+ Quotienten bestimmt.

3.3.2.1 PPD-aktivierte CD4+/CD69+ Th1-Zellen

Die Analyse der PPD-aktivierten CD4+/CD69+ Th1-Zellen zeigt, dass diese stabil bis fallend im Verlauf der Schwangerschaft bei SLE- und APS-Patientinnen, sowie bei Patientinnen mit unklassifizierten Kollagenosen sind. Bei RA-Patientinnen steigen die PPD-aktivierten CD4+/CD69+ Th1-Zellen im Verlauf der Schwangerschaft und fallen postpartal (s. Abb. 36).

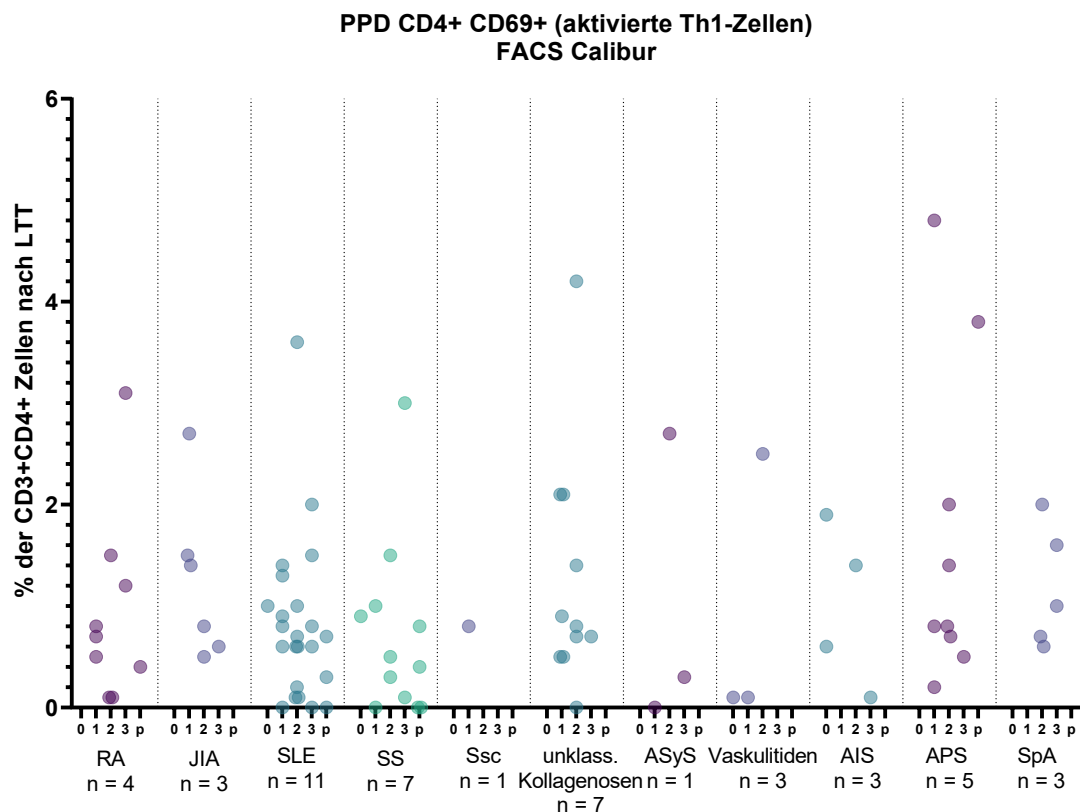


Abb. 36: PPD-aktivierte CD4+/CD69+ Th1-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. LTT = Lymphozytentransformationstest, PPD = purified protein derivate, RA = rheumatoide Arthritis, JIA =

Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie in Abbildung 37 dargestellt fallen die PPD-aktivierten CD4+/CD69+ Th1-Zellen signifikant im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft. Bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität steigen die PPD-aktivierten CD4+/CD69+ Th1-Zellen mit einem Höhepunkt im dritten Trimenon, um postpartal abzufallen.

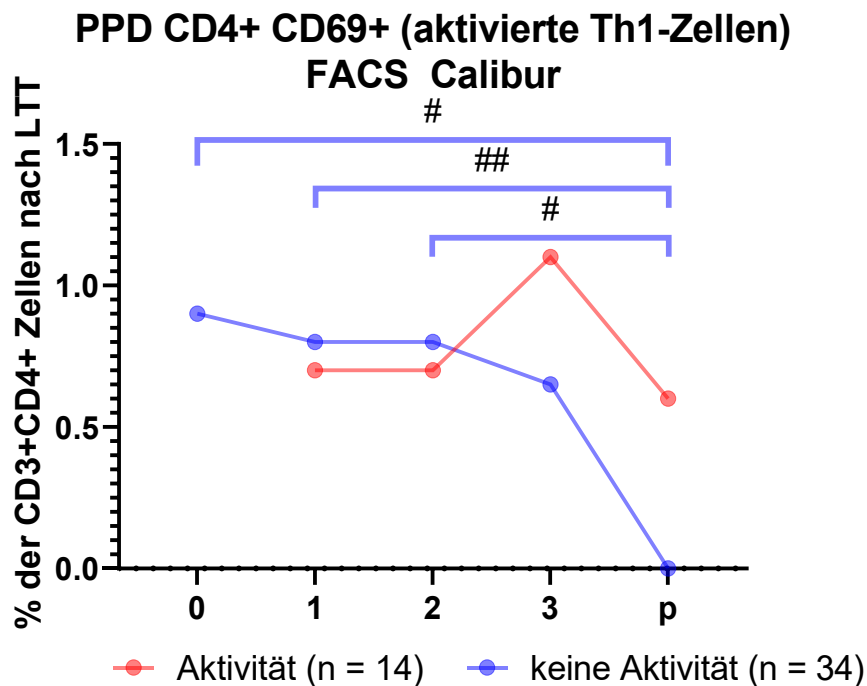


Abb. 37: PPD-aktivierte CD4+/CD69+ Th1-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## <0,01; ***/### <0,001; ****/#### <0,0001. LTT = Lymphozytentransformationstest, PPD = purified protein derivate, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.3.2.2 btx-aktivierte CD4+/CD69+ Th2-Zellen

Wie die Abbildung 38 veranschaulicht, steigen die btx-aktivierten CD4+/CD69+ Th2-Zellen bei RA-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich und fallen postpartal ab. Bei SLE- und SS-Patientinnen steigen die btx-aktivierten CD4+/CD69+ Th2-Zellen erst im 3. Trimenon an und fallen postpartal wieder auf das Niveau des 1. Trimenons.

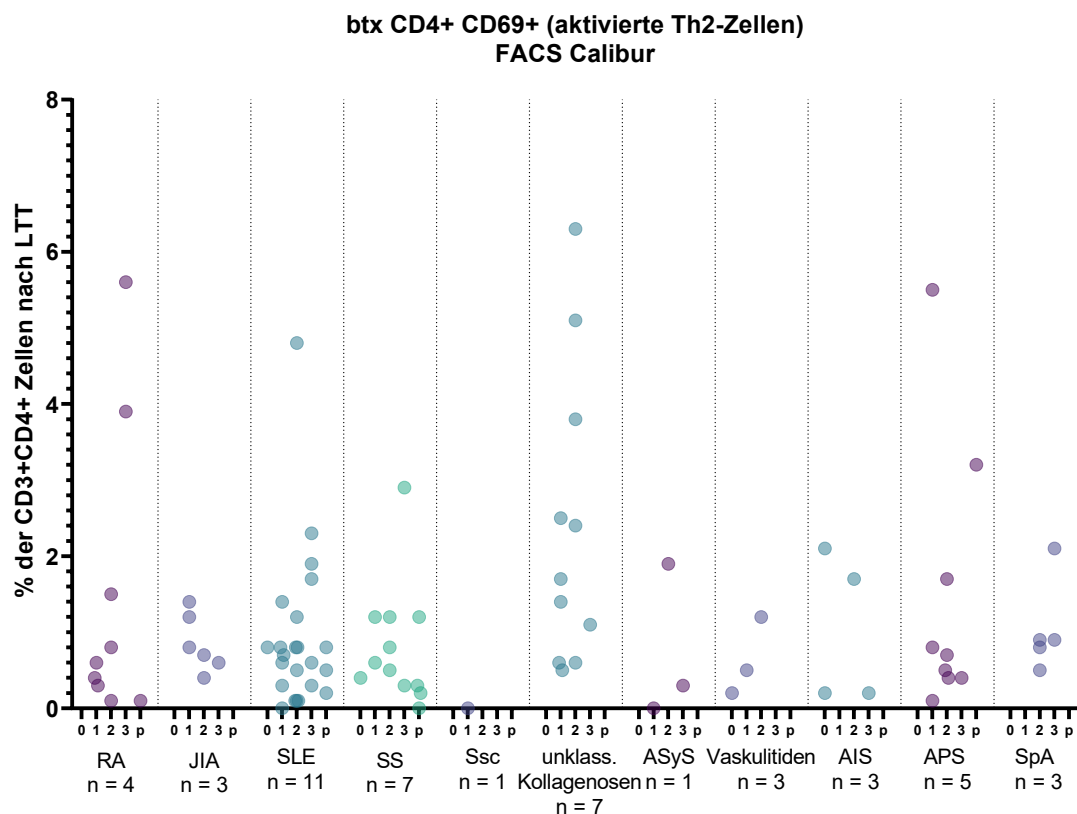


Abb. 38: btx-aktivierte CD4+/CD69+ Th2-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. LTT =Lymphozytentransformationstest, btx = boostrix, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Abbildung 39 stellt dar, dass die btx-aktivierten CD4+/CD69+ Th2-Zellen bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft stabil bleiben und postpartal im Vergleich zum 1. Trimenon signifikant abfallen. Bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft steigen die btx-aktivierten CD4+/CD69+ Th2-Zellen im dritten Trimenon an und fallen postpartal ab.

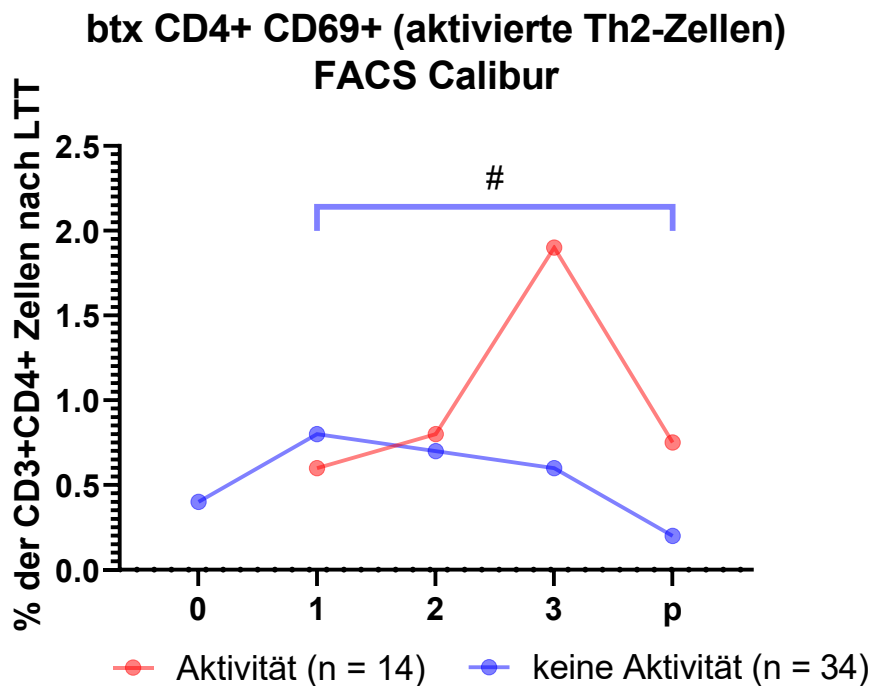


Abb. 39: btx-aktivierte CD4+/CD69+ Th2-Zellen (relativ zu den CD4+ T-Helferzellen) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## < 0,01; ***/### < 0,001; ****/#### < 0,0001. LTT = Lymphozytentransformationstest, btx = boostrix, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.3.2.3 BCG-aktivierte CD45+/CD19+/CD69+ B-Zellen

Die Analyse der BCG-aktivierten CD19+/CD69+ B-Zellen bei RA-Patientinnen zeigt, dass diese im 2. Trimenon ansteigen und im 3. Trimenon sowie postpartal abfallen. Dieser Trend lässt sich auch bei den BCG-aktivierten CD19+/CD69+ B-Zellen der SpA-Patientinnen beobachten. Die BCG-aktivierten CD19+/CD69+ B-Zellen der SLE-Patientinnen bleiben im 1. und 2. Trimenon stabil und steigen im 3. Trimenon und postpartal an. Bei den APS-Patientinnen lässt sich ein kontinuierlicher Anstieg im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal der BCG-aktivierten CD19+/CD69+ B-Zellen erkennen (s. Abb. 40).

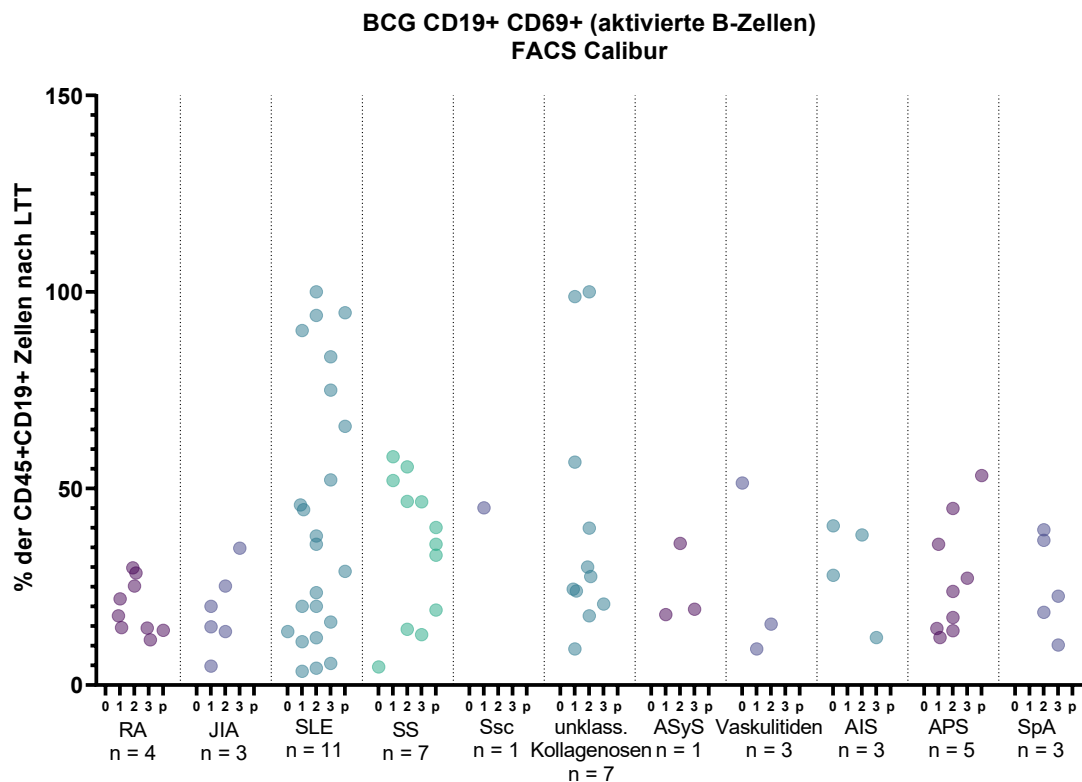


Abb. 40: BCG-aktivierte CD19+/CD69+ B-Zellen (relativ zu den CD45+/CD19+ B-Lymphozyten) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. LTT = Lymphozytentransformationstest, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, Scs = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Gemäß Abbildung 41 steigen die BCG-aktivierten CD19+/CD69+ B-Zellen bei den Patientinnen mit Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft im 2. Trimenon an und fallen im 3. Trimenon ab. Die BCG-aktivierten CD19+/CD69+ B-Zellen der Patientinnen ohne Krankheitsaktivität steigen im Verlauf der Schwangerschaft signifikant an.

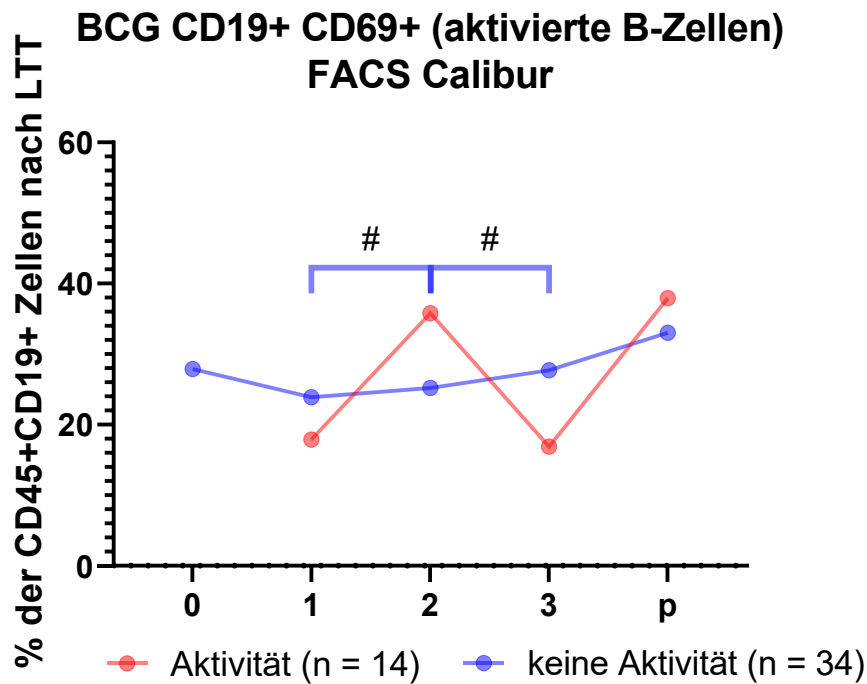


Abb. 41: Aktivierte CD19+/CD69+ B-Lymphozyten (relativ zu den CD45+/CD19+ B-Lymphozyten) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## < 0,01; */### < 0,001; ****/#### < 0,0001. LTT = Lymphozytentransformationstest, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.**

3.3.2.4 BCG-aktivierte CD45+/CD56+/CD69+ NK-Zellen

Wie in Abbildung 42 dargestellt steigen die BCG-aktivierten CD56+/CD69+ NK-Zellen der RA-Patientinnen und der Patientinnen mit unklassifizierten Kollagenosen im Verlauf der Schwangerschaft sowie postpartal immer weiter an. Bei SLE-Patientinnen steigen die BCG-aktivierten CD56+/CD69+ NK-Zellen im 2. Trimenon an, um im 3. Trimenon wieder abzufallen.

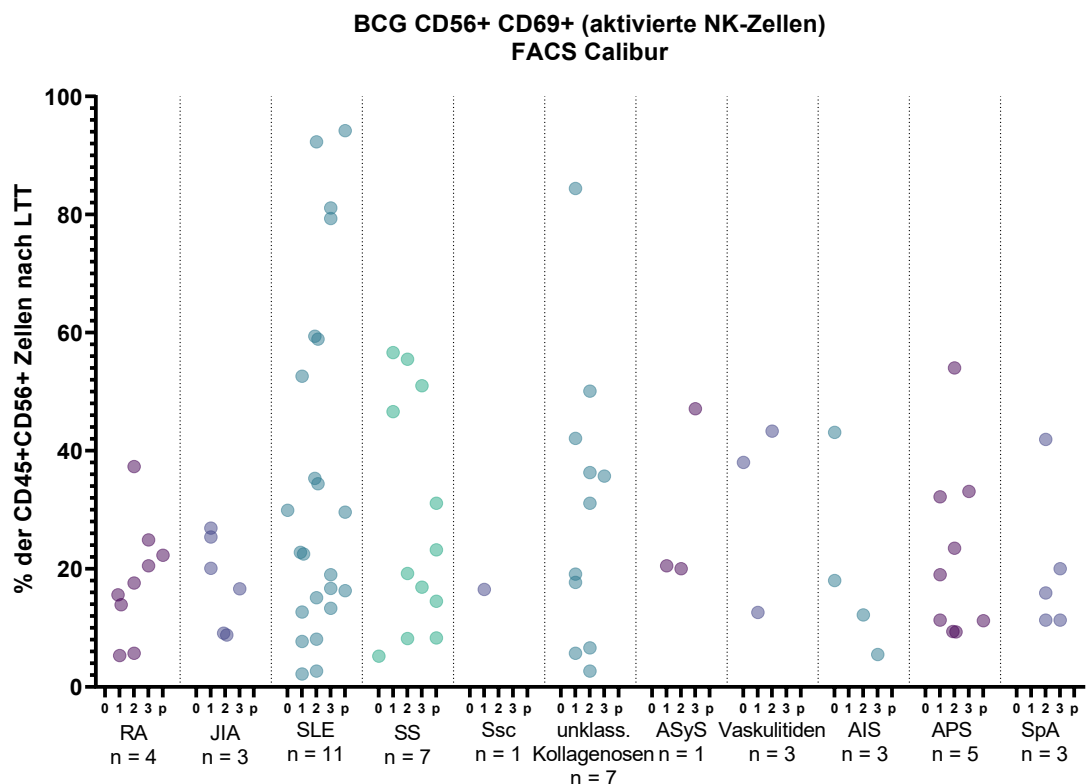


Abb. 42: BCG-aktivierte CD56+/CD69+ NK-Zellen (relativ zu den CD45+/CD56+ NK-Zellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. LTT = Lymphozytentransformationstest, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, NK = Natürliche Killerzellen, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse zeigt, dass die BCG-aktivierten CD56+/CD69+ NK-Zellen der Patientinnen mit Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft im 2. Trimenon ansteigen und im 3. Trimenon und postpartal wieder abfallen. Bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität bleiben die BCG-aktivierten CD56+/CD69+ NK-Zellen stabil während der Schwangerschaft, aber insgesamt auf einem niedrigeren Niveau als vor und nach der Schwangerschaft. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet (s. Abb. 43).

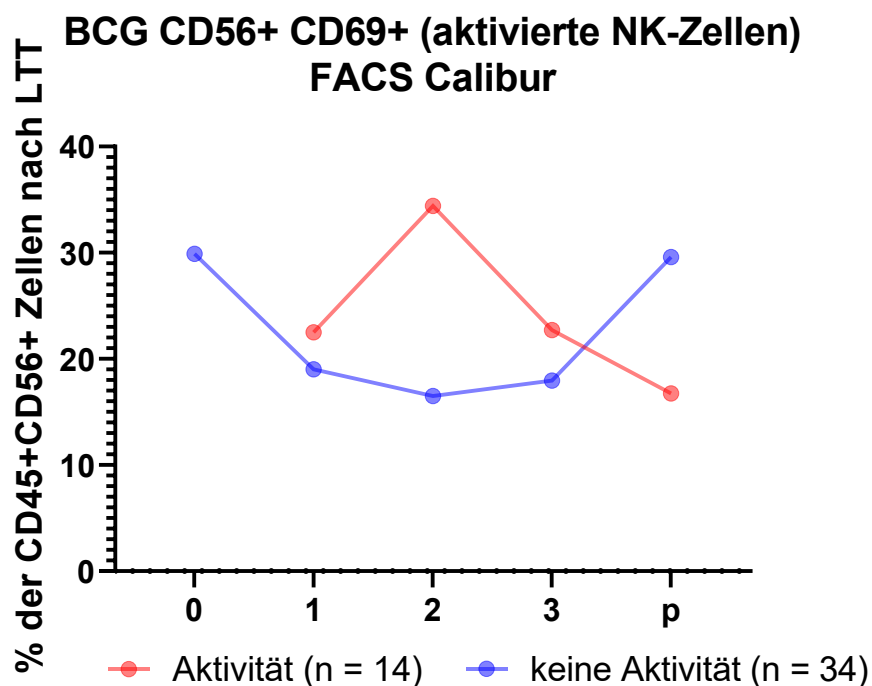


Abb. 43: Aktivierte CD56+/CD69+ NK-Zellen (relativ zu den CD45+/CD56+ NK-Zellen) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. LTT = Lymphozytentransformationstest, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, NK = Natürliche Killerzellen, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.3.2.5 btx-aktivierte CD3+/CD8+/CD69+ zytotoxische T-Zellen

Wie in Abbildung 44 veranschaulicht, bleiben die btx-aktivierten CD8+/CD69+ zytotoxischen T-Zellen stabil bei den RA-Patientinnen im 1. und 2. Trimenon, steigen im 3. Trimenon und fallen postpartal. Bei SLE-Patientinnen steigen die btx-aktivierten CD8+/CD69+ zytotoxische T-Zellen im Verlauf der Schwangerschaft kontinuierlich und fallen postpartal wieder ab.

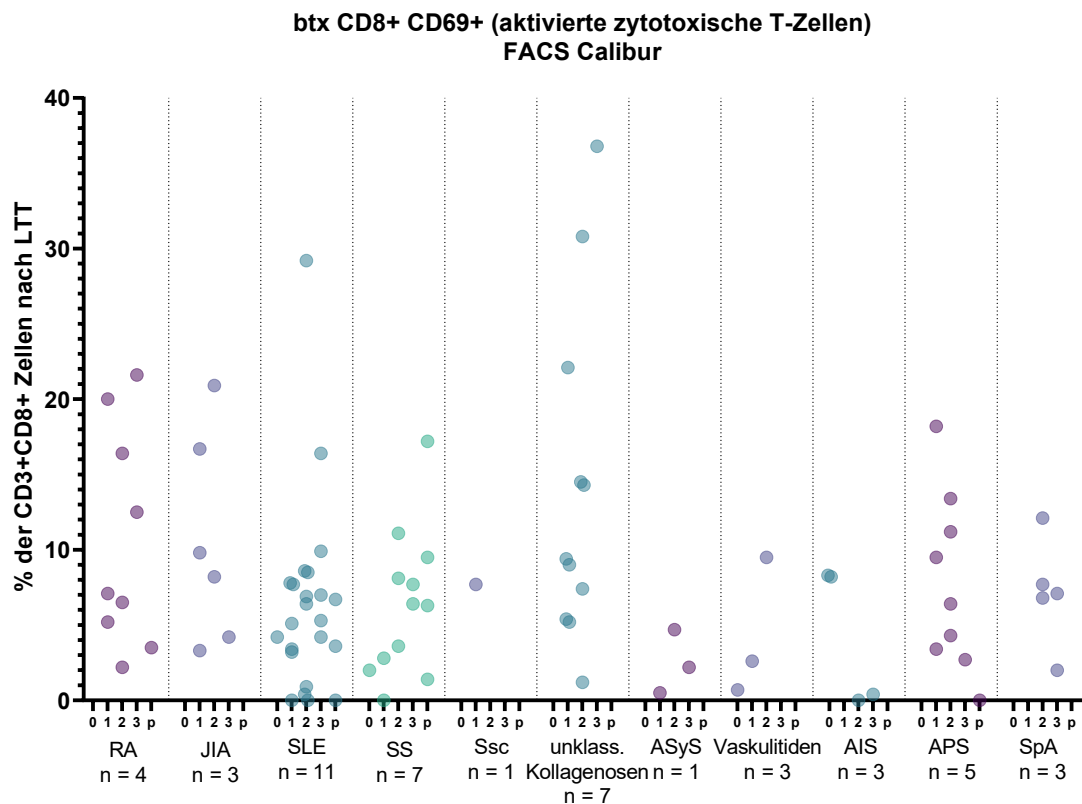


Abb. 44: Aktivierte CD8+/CD69+ zytotoxische T-Zellen (relativ zu den CD3+/CD8+ zytotoxische T-Zellen) bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. LTT = Lymphozytentransformationstest, btx = bostrix, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Abbildung 45 zeigt, dass die btx-aktivierten CD8+/CD69+ zytotoxischen T-Zellen sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne Krankheitsaktivität im 2. Trimenon ansteigen. Postpartal fallen die CD8+/CD69+ zytotoxischen T-Zellen bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität wieder ab, bei den Schwangeren mit Krankheitsaktivität bleiben die btx-aktivierten CD8+/CD69+ zytotoxische T-Zellen auf dem Niveau des 3. Trimenons.

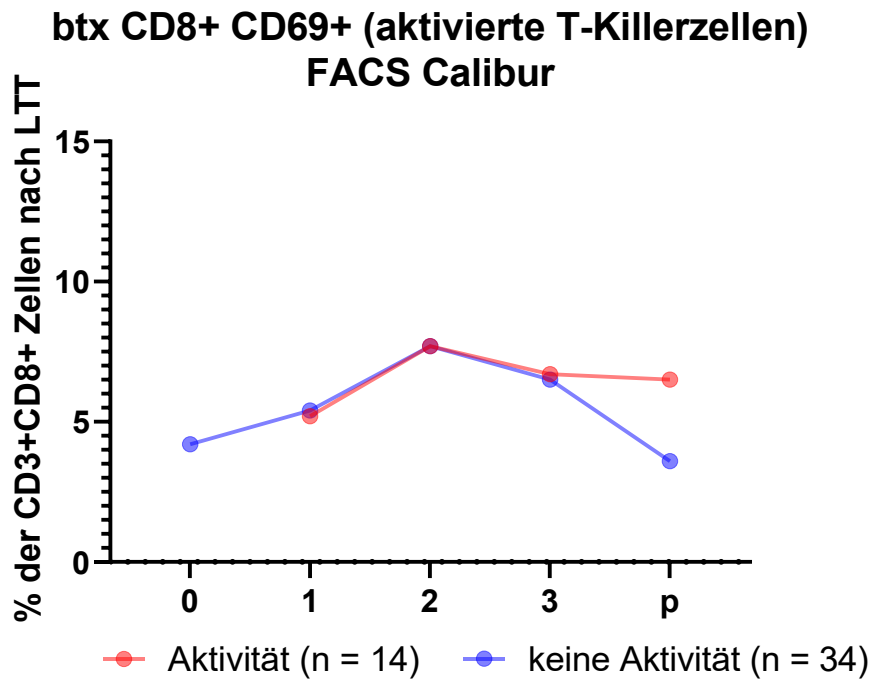


Abb. 45: Aktivierte CD8+/CD69+ zytotoxische T-Zellen (relativ zu den CD3+/CD8+ zytotoxische T-Zellen) bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. LTT = Lymphozytentransformationstest, btx = bostrix, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.3.2.6 Quotient CD4+/CD8+

Die Analyse der Daten des CD4+/CD8+ Quotienten der Lymphozyten ohne Antigenstimulation zeigt, dass dieser bei Patientinnen mit RA, SLE und SS im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal kontinuierlich ansteigt (s. Abb. 46).

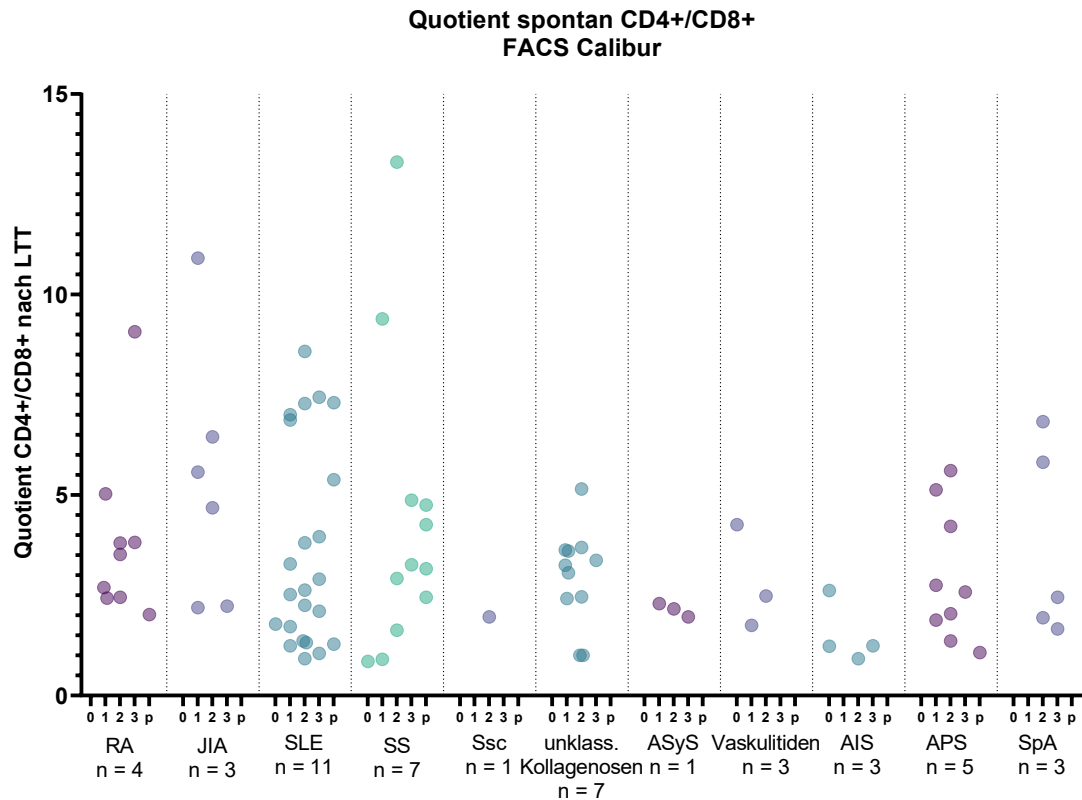


Abb. 46: Spontan CD4+/CD8+ Quotient bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. LTT = Lymphozytentransformationstest, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Gemäß Abbildung 47 dargestellt steigt der CD4+/CD8+ Quotient der Lymphozyten ohne Antigenstimulation bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft im Verlauf der Schwangerschaft sowie postpartal an. Bei Schwangeren mit Krankheitsaktivität bleibt der CD4+/CD8+ Quotient ohne Antigenstimulation im Verlauf der Schwangerschaft stabil.

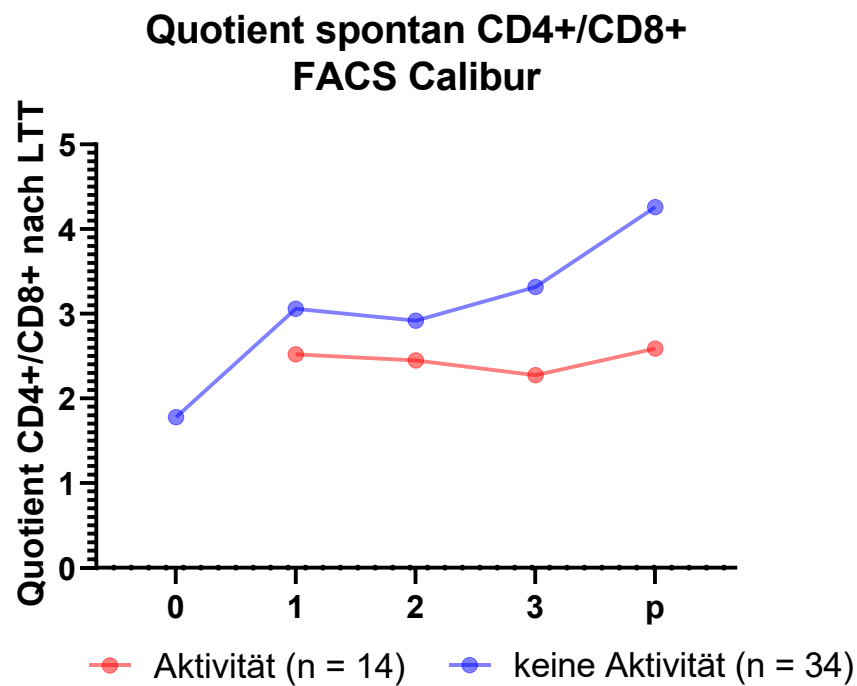


Abb. 47: Spontan CD4+/CD8+ Quotient bei Schwangeren mit oder ohne Krankheitsaktivität. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. LTT = Lymphozytentransformationstest, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse zeigt, dass der CD4+/CD8+ Quotient der Lymphozyten nach PPD-Stimulation bei RA-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft ansteigt und postpartal abfällt. Bei SLE-Patientinnen bleibt der CD4+/CD8+ Quotient nach PPD-Stimulation im Verlauf der Schwangerschaft sowie postpartal stabil (s. Abb. 48).

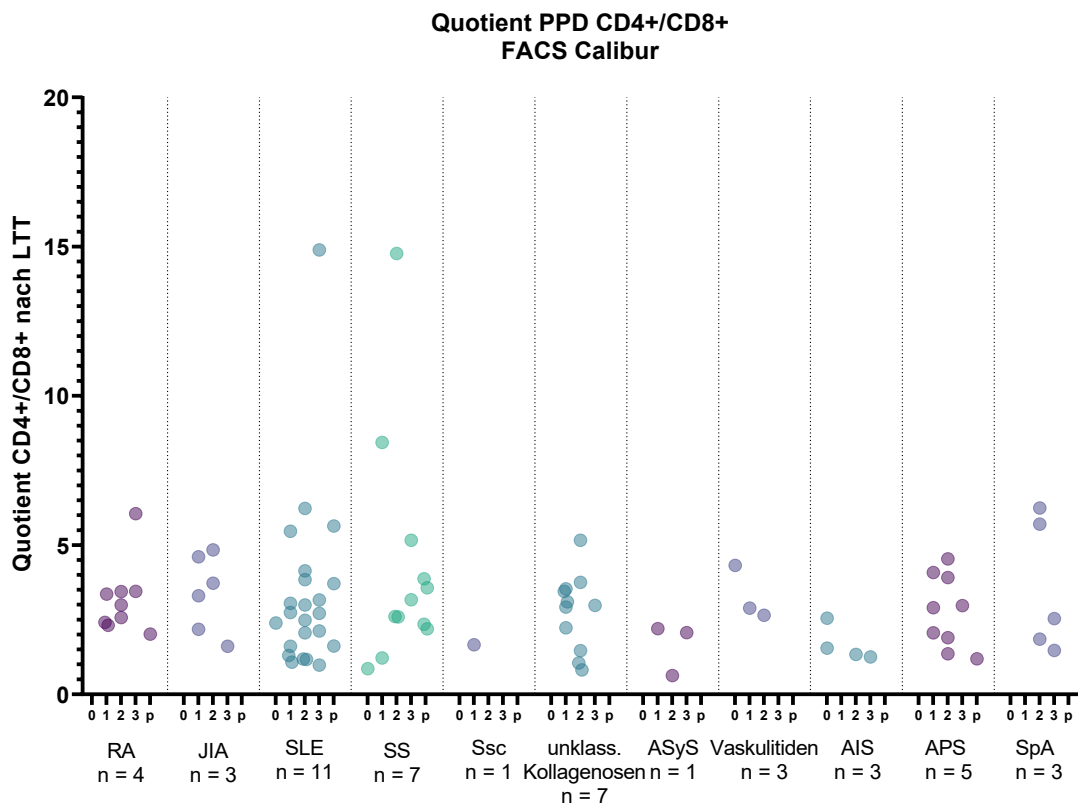


Abb. 48: PPD CD4+/CD8+ Quotient bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. LTT = Lymphozytentransformationstest, PPD = pure protein derivate, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie in Abbildung 49 dargestellt bleibt der CD4+/CD8+ Quotient der Lymphozyten nach PPD-Stimulation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität pränatal, während der Schwangerschaft und postpartal stabil, der CD4+/CD8+ Quotient der Patientinnen ohne Krankheitsaktivität zeigt höhere Werte als der Quotient der Patientinnen mit Krankheitsaktivität.

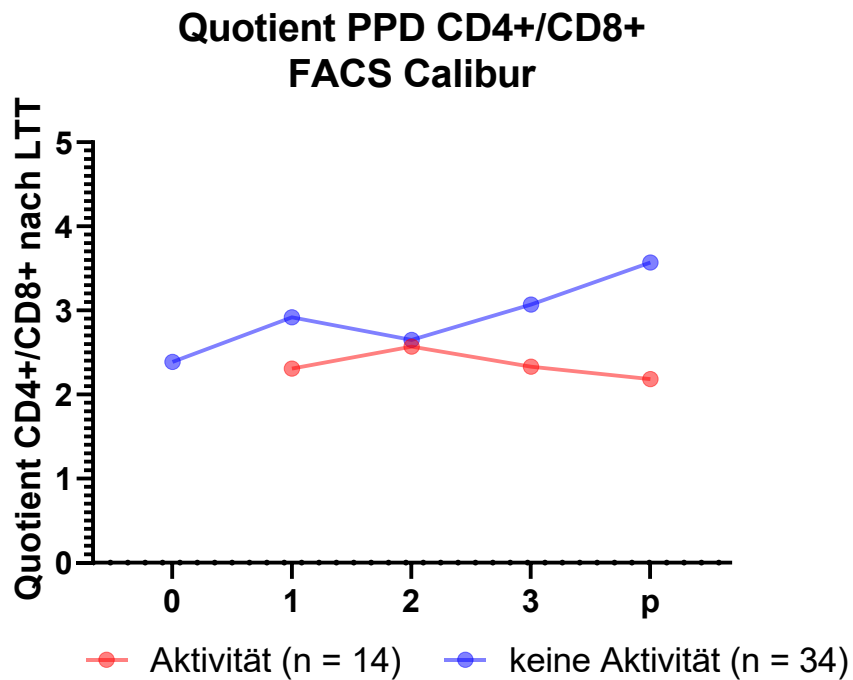


Abb. 49: PPD CD4+/CD8+ Quotient bei Schwangeren mit oder ohne Krankheitsaktivität. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. LTT = Lymphozytentransformationstest, PPD = purified protein derivate, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Abbildung 50 veranschaulicht, dass der CD4+/CD8+ Quotient der Lymphozyten nach btx-Stimulation bei RA-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft ansteigt und postpartal abfällt, bei SLE-Patientinnen steigt der btx CD4+/CD69+ Quotient im Verlauf der Schwangerschaft, bleibt postpartal aber in etwa auf dem Niveau des 3. Trimenons.

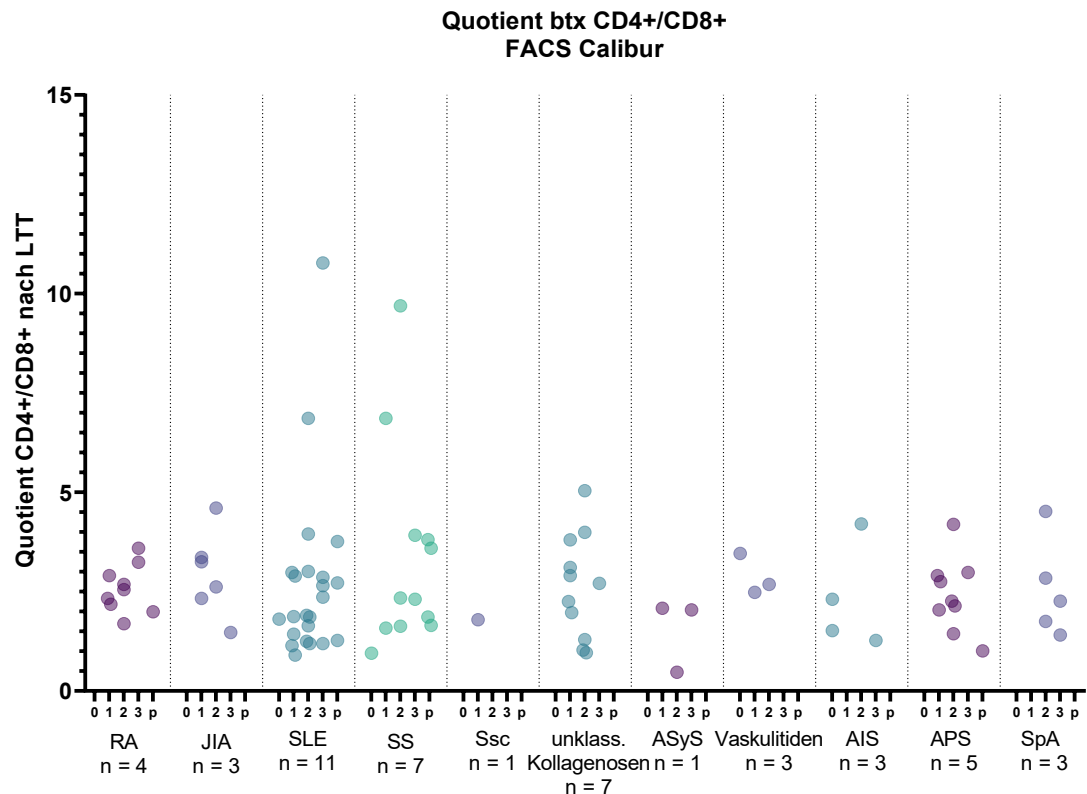


Abb. 50: btx CD4+/CD8+ Quotient bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. LTT = Lymphozytentransformationstest, btx = boostrix, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse zeigt, dass der CD4+/CD8+ Quotient der Lymphozyten nach btx-Stimulation vor, während und nach der Schwangerschaft bei den Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität stabil bleibt, der CD4+/CD8+ Quotient der Lymphozyten nach btx-Stimulation zeigt bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität leicht höhere Werte (s. Abb. 51).

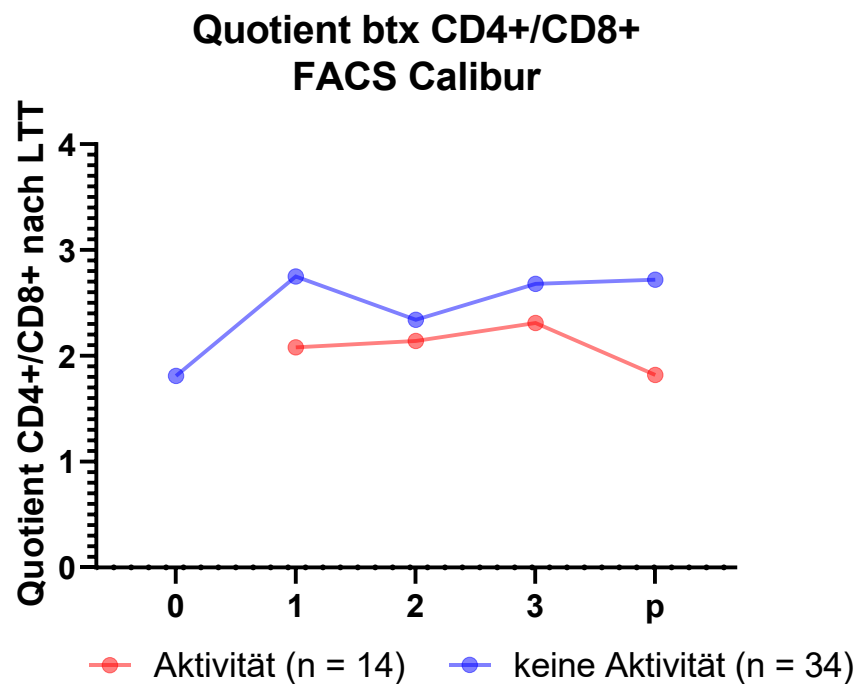


Abb. 51: btx CD4+/CD8+ Quotient bei Schwangeren mit oder ohne Krankheitsaktivität. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. LTT = Lymphozytentransformationstest, btx = boostrix, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Zusammenfassung Phänotypisierung in Bezug auf Aktivierung

1. PPD-aktivierte CD4+/CD69+ Th1-Zellen nehmen im Verlauf der Schwangerschaft bei Patientinnen mit Kollagenosen ab und steigen bei Patientinnen mit RA an.
2. btx-aktivierte CD4+/CD69+ Th2-Zellen steigen bei RA-Patientinnen kontinuierlich während der Schwangerschaft, bei SLE-Patientinnen steigen sie im 3. Trimenon an.
3. BCG-aktivierte CD19+/CD69+ B-Zellen steigen bei SLE-Patientinnen im 3. Trimenon an, bei RA-Patientinnen fallen sie im 3. Trimenon.
4. BCG-aktivierte CD56+/CD69+ NK-Zellen steigen bei RA-Patientinnen kontinuierlich im Verlauf der Schwangerschaft an. Bei SLE-Patientinnen steigen sie im 2. Trimenon und fallen im 3. Trimenon leicht wieder ab.
5. btx-aktivierte CD8+/CD69+ zytotoxische T-Zellen steigen bei RA-Patientinnen im 3. Trimenon an, bei SLE-Patientinnen steigen diese kontinuierlich im Verlauf der Schwangerschaft an.
6. Der CD4+/CD69+ Quotient der Lymphozyten ohne Antigenstimulation steigt bei RA- und SLE-Patientinnen gleichermaßen an, der PPD CD4+/CD69+ Quotient steigt bei RA-Patientinnen an, bei SLE-Patientinnen bleibt dieser im Verlauf der Schwangerschaft stabil. Der btx CD4+/CD69+ Quotient steigt bei RA und SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft gleichermaßen an.

3.4 Zytokin-ELISA

Wie anfangs beschrieben werden bestimmte Zytokine den verschiedenen Kompartimenten des Immunsystems zugeschrieben:

- Vorrangig Th1-assoziierte Zytokine (IFN γ , TNF α , TNF β , GM-CSF und IL-10), stimuliert über PPD oder BCG
- Vorrangig Th2-assoziierte Zytokine (IL-5, IL-13), stimuliert über btx
- Vorrangig dem angeborenen Immunsystem (Makrophagen/Monozyten) zugeschriebenen Zytokine (IL-1 α , IL-6, IL-17), stimuliert über BCG

Die Daten für IL-5 werden hier nicht gezeigt, da mittels ELISA keine verwertbaren Daten für dieses Zytokin ermittelt werden konnte.

3.4.1 Th1-assoziierte Zytokine

Die Analyse zeigt, dass die PPD-induzierte IFN γ -Produktion in den Lymphozytenkulturen bei einer RA-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft abfällt. Bei einer SS-Patientin steigt die PPD-induzierte IFN γ -Produktion im Verlauf der Schwangerschaft mit einem Höhepunkt im 3. Trimenon, postpartal fällt die PPD-induzierte IFN γ -Produktion ab (s. Abb. 52).

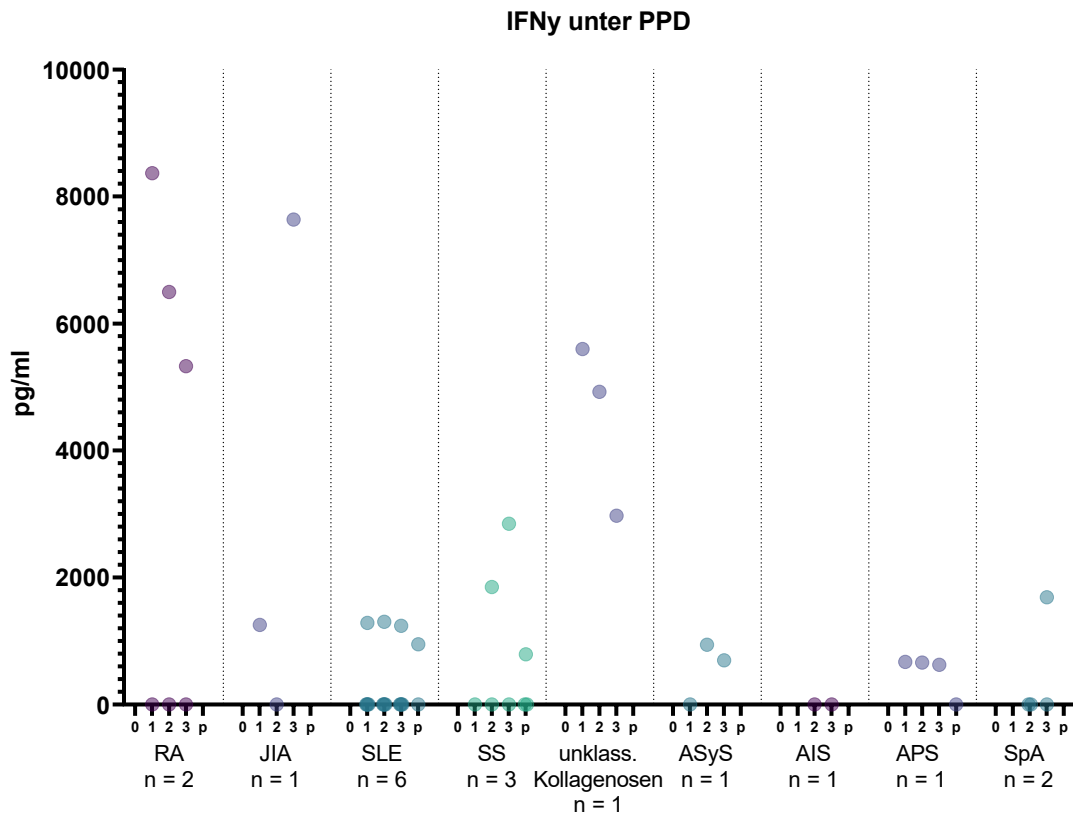


Abb. 52: IFN γ -Konzentration in Lymphozytenüberständen nach PPD-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. IFN = Interferon, PPD = pure protein derivate, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Abbildung 53 veranschaulicht, dass bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität die PPD-induzierte IFN γ -Produktion in den Lymphozytenkulturen im Verlauf der Schwangerschaft auf demselben Niveau bei null bleibt. Bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft kommt es im 3. Trimenon zu einem Anstieg der PPD-induzierten IFN γ -Produktion und postpartal zu einem Abfall.

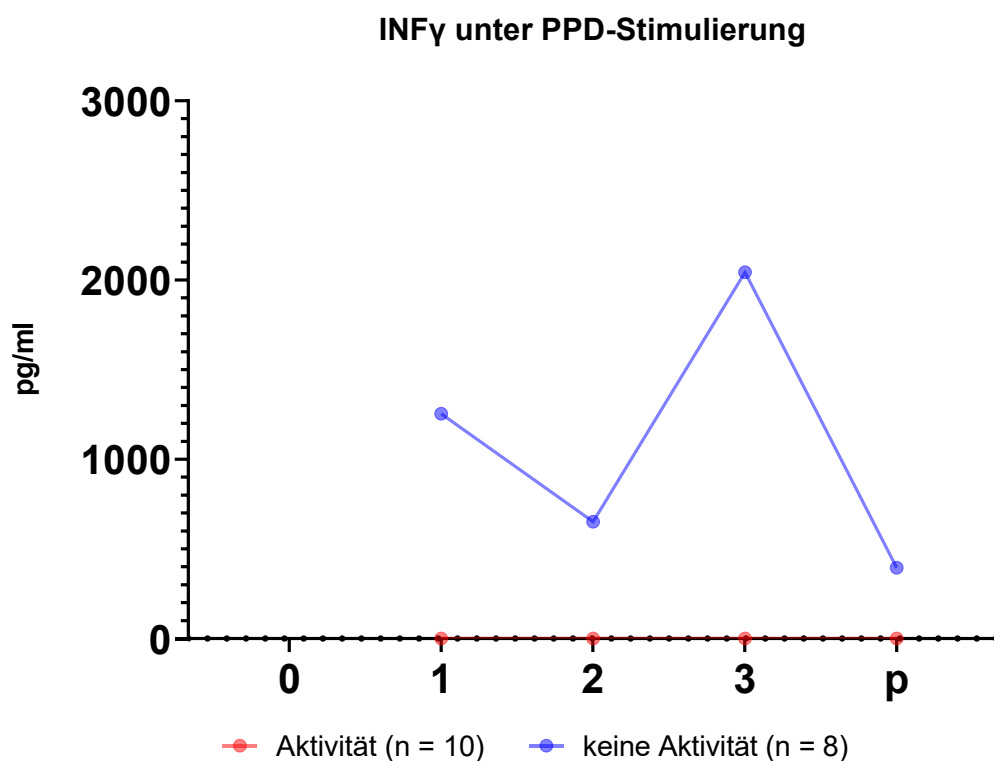


Abb. 53: IFN γ -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach PPD-Stimulation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. IFN = Interferon, PPD = pure protein derivate, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Gemäß Abbildung 54 dargestellt bleibt die PPD-induzierte TNF β -Produktion in den Lymphozytenkulturen bei einer sehr kleinen Stichprobe von SpA-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft stabil. Bei einer SS-Patientin kommt es zum Ende der Schwangerschaft im 3. Trimenon zu einem Anstieg der PPD-induzierten TNF β -Produktion, postpartal fällt sie wieder.

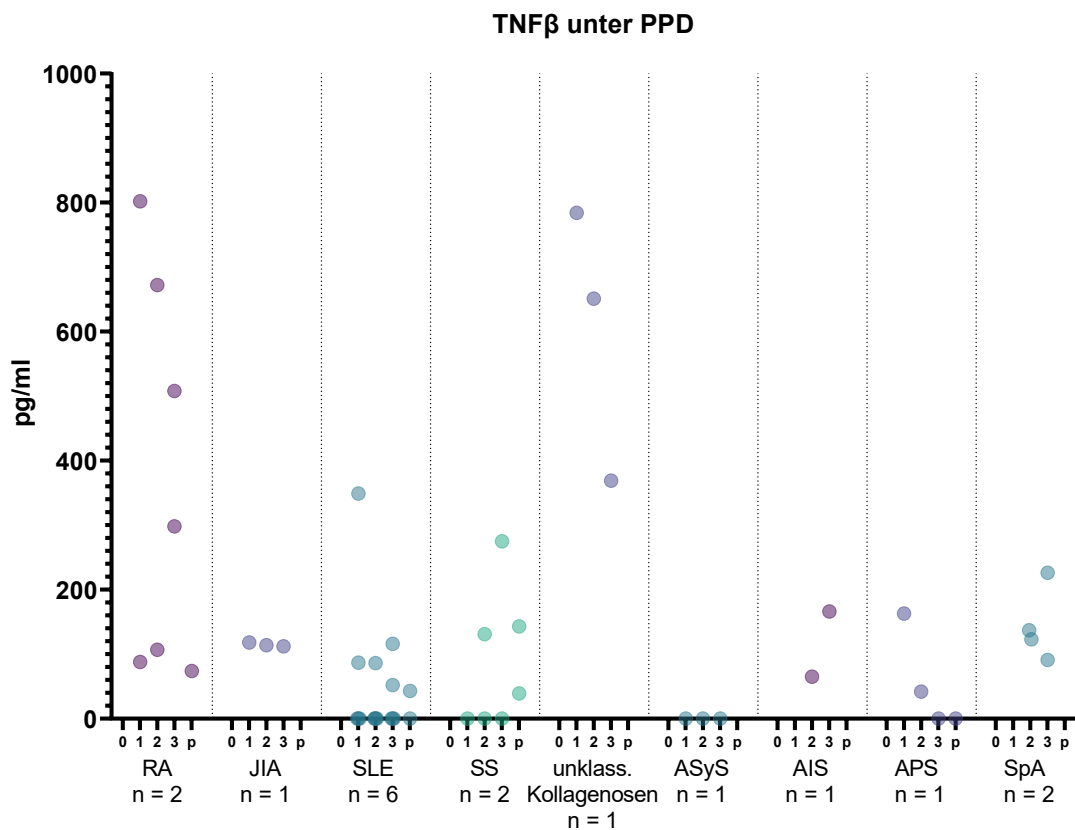


Abb. 54: TNF β -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach PPD-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. Bei einer Patientin lagen keine Daten vor. TNF = Tumornekrosefaktor, PPD = pure protein derivate, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse der Daten der PPD-induzierten TNF β -Produktion in den Lymphozytenkulturen zeigt, dass sich diese bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft ähnlich verhält: Die PPD-induzierte TNF β -Produktion bleibt im Verlauf der Schwangerschaft stabil mit einem Höhepunkt im 3. Trimenon und fällt postpartal ab (s. Abb. 55).

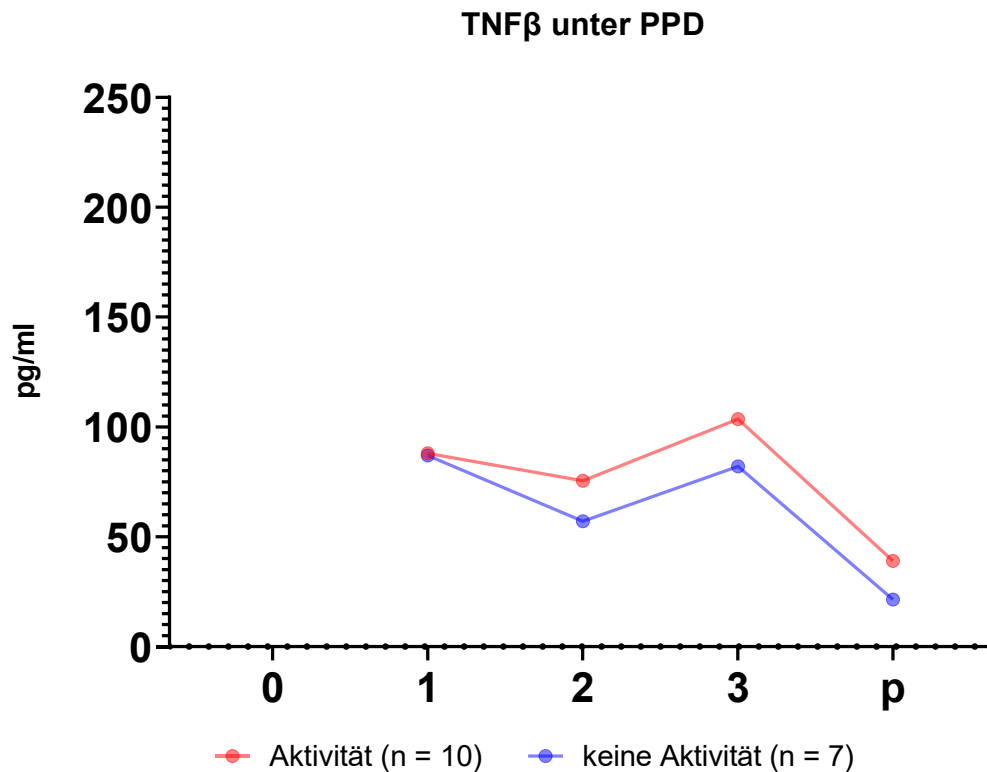


Abb. 55: TNF β -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Bei einer Patientin sind die Daten verlorengegangen. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. TNF = Tumornekrosefaktor, PPD = pure protein derivate, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Abbildung 56 zeigt, dass bei einer RA-Patientin die BCG-stimulierte IL-10-Produktion in den Lymphozytenkulturen im Verlauf der Schwangerschaft ansteigt und postpartal wieder abfällt. Bei SLE-Patientinnen und einer Patientin mit unklassifizierter Kollagenose lässt sich eine abfallende Tendenz im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal beobachten.

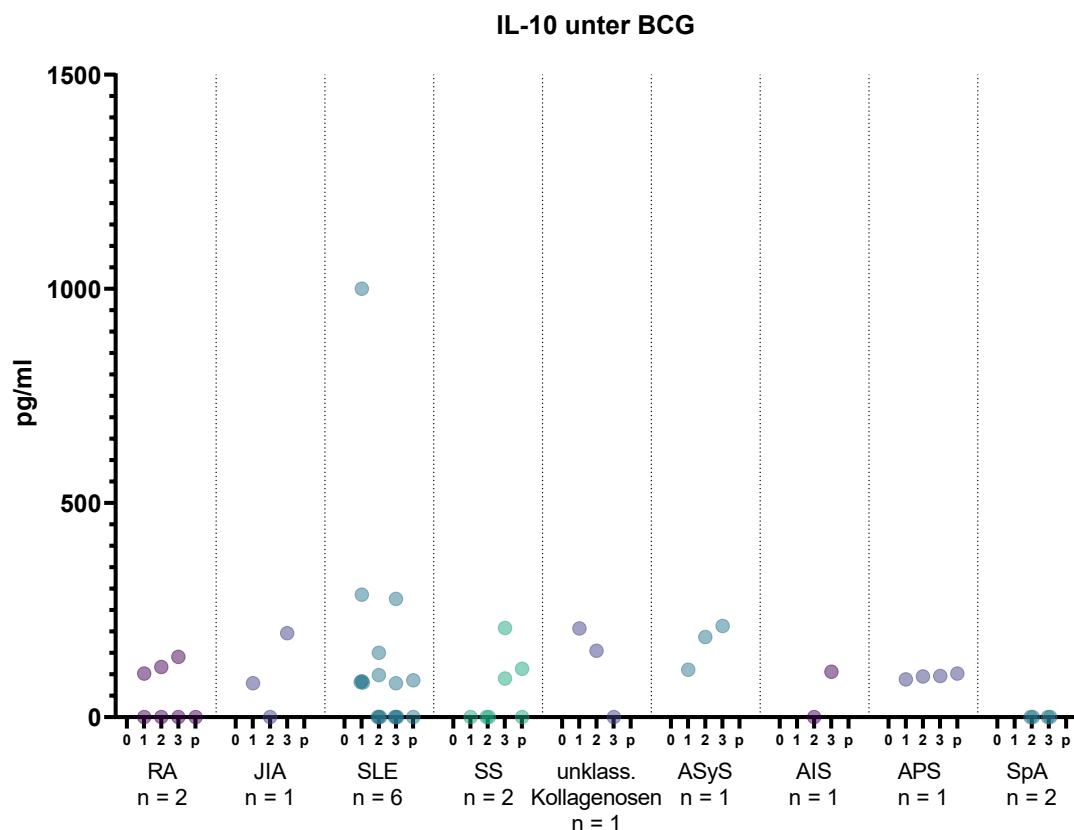


Abb. 56: IL-10-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. Bei einer SS-Patientin lagen keine Daten vor. IL = Interleukin, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie in Abbildung 57 dargestellt verhält sich die BCG-induzierte IL-10-Produktion in der Lymphozytenkultur bei Schwangeren mit oder ohne Krankheitsaktivität ähnlich, im 2. Trimenon fällt sie ab, um im 3. Trimenon wieder anzusteigen. Postpartal bleibt die BCG-induzierte IL-10-Produktion bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität auf diesem Niveau des 3. Trimenons, bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität fällt dieser postpartal wieder ab.

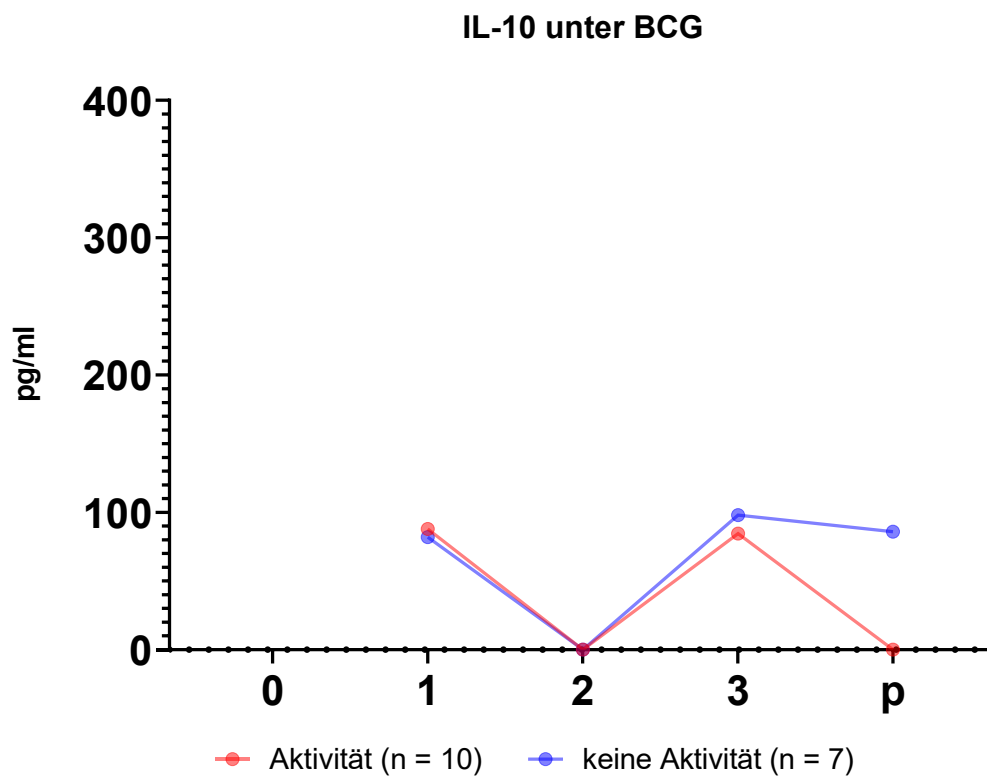


Abb. 57: IL-10-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Bei einer SS-Patientin lagen keine Daten vor. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. IL = Interleukin, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie in Abbildung 58 veranschaulicht, fällt die BCG-induzierten TNF α -Produktion in den Lymphozytenkulturen bei SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal ab. Die BCG-induzierten TNF α -Produktion steigt bei SS-Patientinnen im dritten Trimenon an und bleibt auf diesem Niveau postpartal.

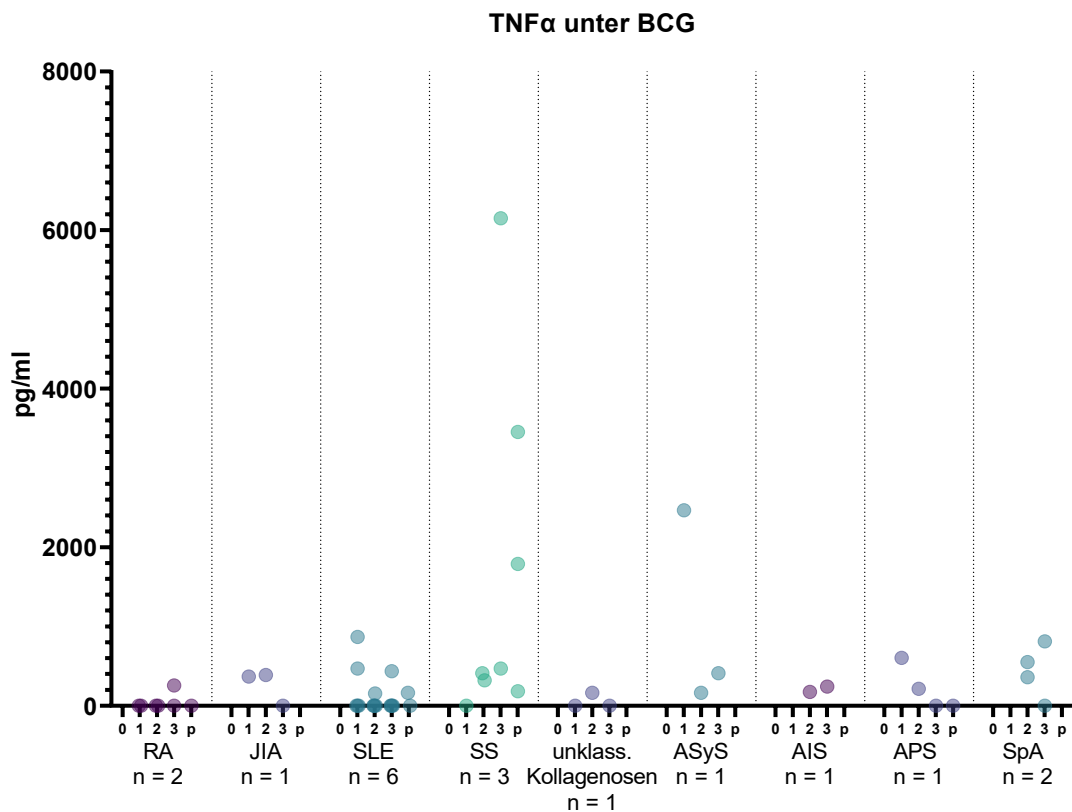


Abb. 58: TNF α -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. TNF = Tumornekrosefaktor, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Gemäß Abbildung 59 dargestellt kommt es bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität im 2. Trimenon zu einem Anstieg der BCG-induzierten TNF α -Produktion in der Lymphozytenkultur, welche im 3. Trimenon auf etwa dem gleichen Niveau bleibt und postpartal abfällt. Patientinnen ohne Krankheitsaktivität erleben einen Abfall der BCG-induzierten TNF α -Produktion vom 1. zum 2. Trimenon, diese bleibt auf diesem Niveau im 3. Trimenon und steigt postpartal wieder an.

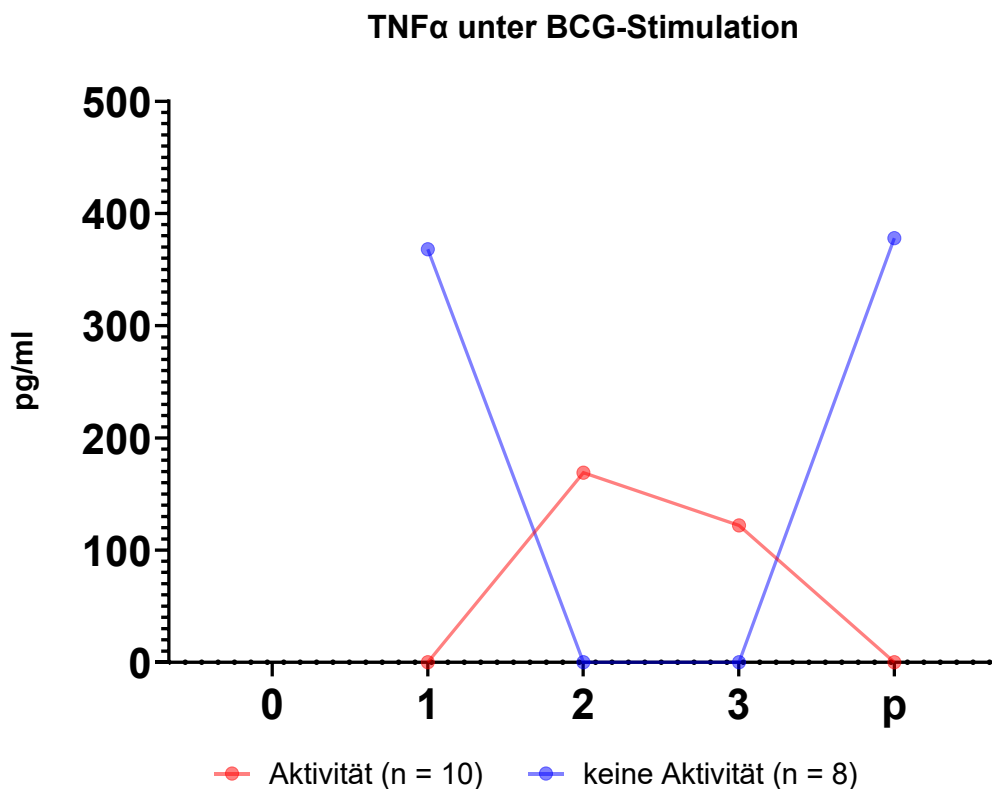


Abb. 59: TNF α -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. TNF = Tumornekrosefaktor, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie in Abbildung 60 gezeigt wird, fällt die BCG-induzierte GMCSF-Produktion in den Lymphozytenkulturen bei zwei RA-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal ab. Bei SLE-Patientinnen bleibt die BCG-induzierte GMCSF-Produktion während der Schwangerschaft stabil und steigt postpartal an. Bei den drei SS-Patientinnen steigt die BCG-induzierte GMCSF-Produktion während der Schwangerschaft sowie postpartal kontinuierlich an.

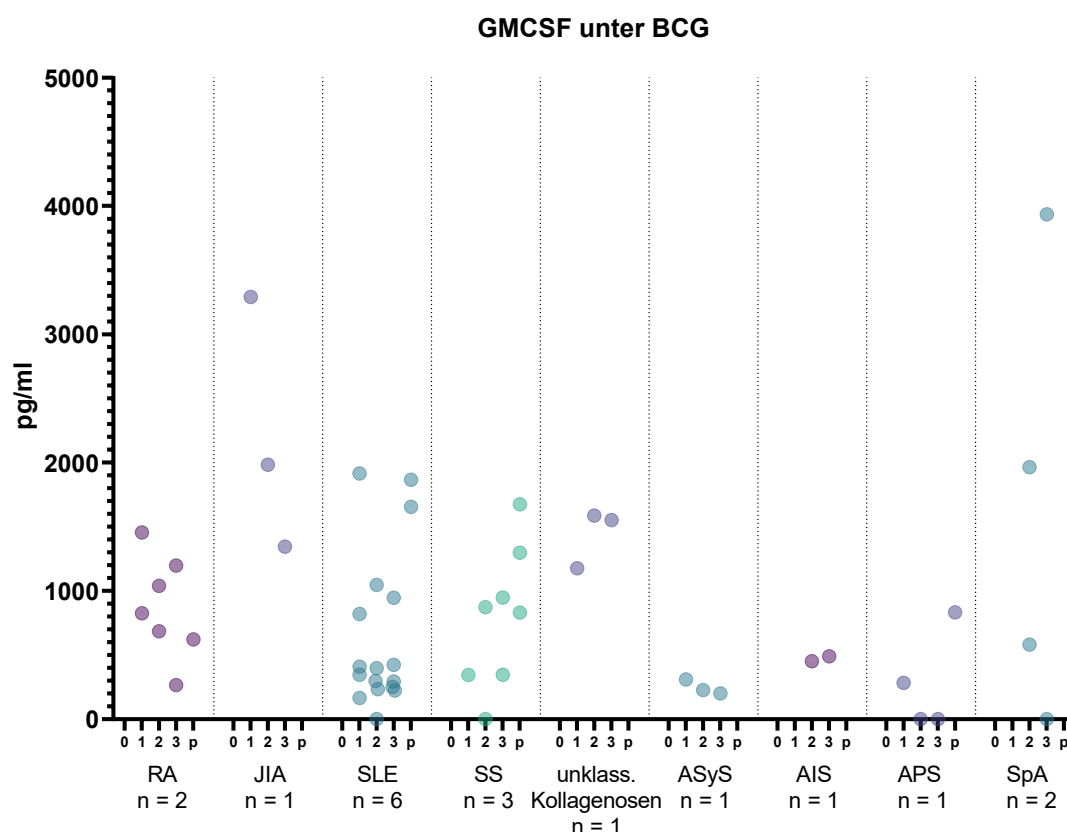


Abb. 60: GMCSF-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen gemessen im ELISA bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. GMCSF = granulocyte-macrophage colony stimulating factor, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritiden, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse zeigt, dass bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität eine erhöhte BCG-induzierte GMCSF-Produktion gemessen werden konnte, diese fällt im 2. und 3. Trimenon ab und steigt postpartal wieder an. Die BCG-induzierte GMCSF-Produktion bleibt bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität stabil während der Schwangerschaft, postpartal kommt es zu einem Anstieg (s. Abb. 61).

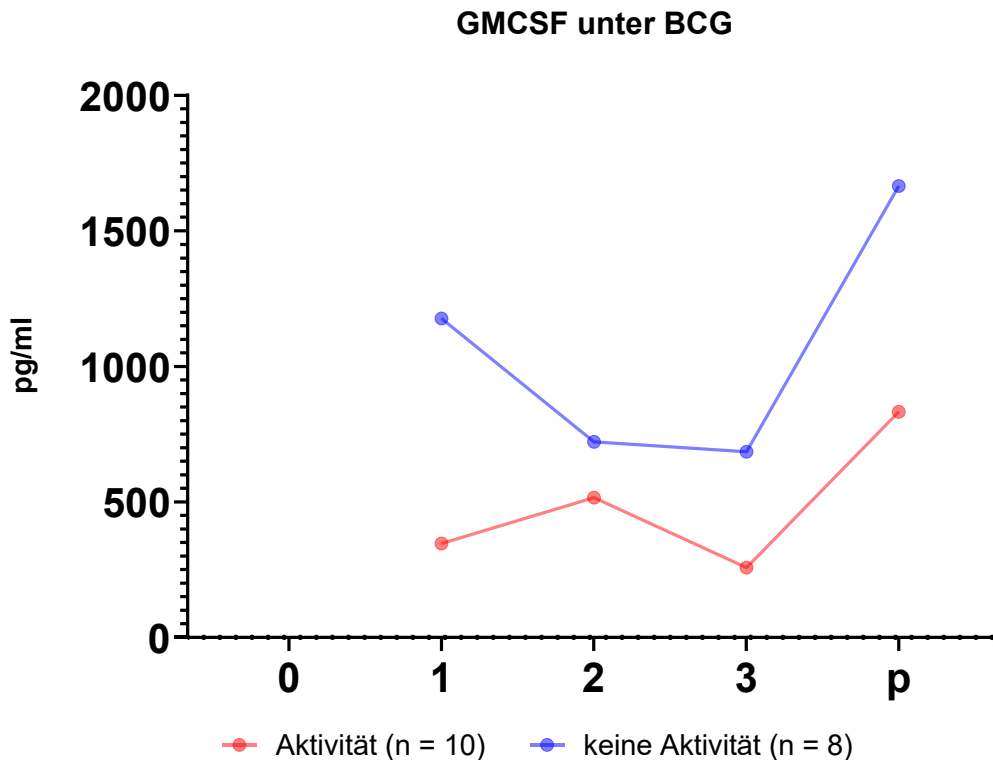


Abb. 61: GMCSF-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. GMCSF = granulocyte-macrophage colony stimulating factor, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.4.2 Th2-assoziierte Zytokine

Die Abbildung 62 veranschaulicht, dass bei zwei RA-Patientinnen die btx-induzierte IL-13-Produktion der Lymphozytenkulturen im 1. und 2. Trimenon abfällt und im 3. Trimenon ansteigt, postpartal fällt sie wieder ab. Bei SLE-Patientinnen fällt die btx-induzierte IL-13-Produktion im Verlauf der Schwangerschaft ab und bleibt postpartal auf diesem Niveau.

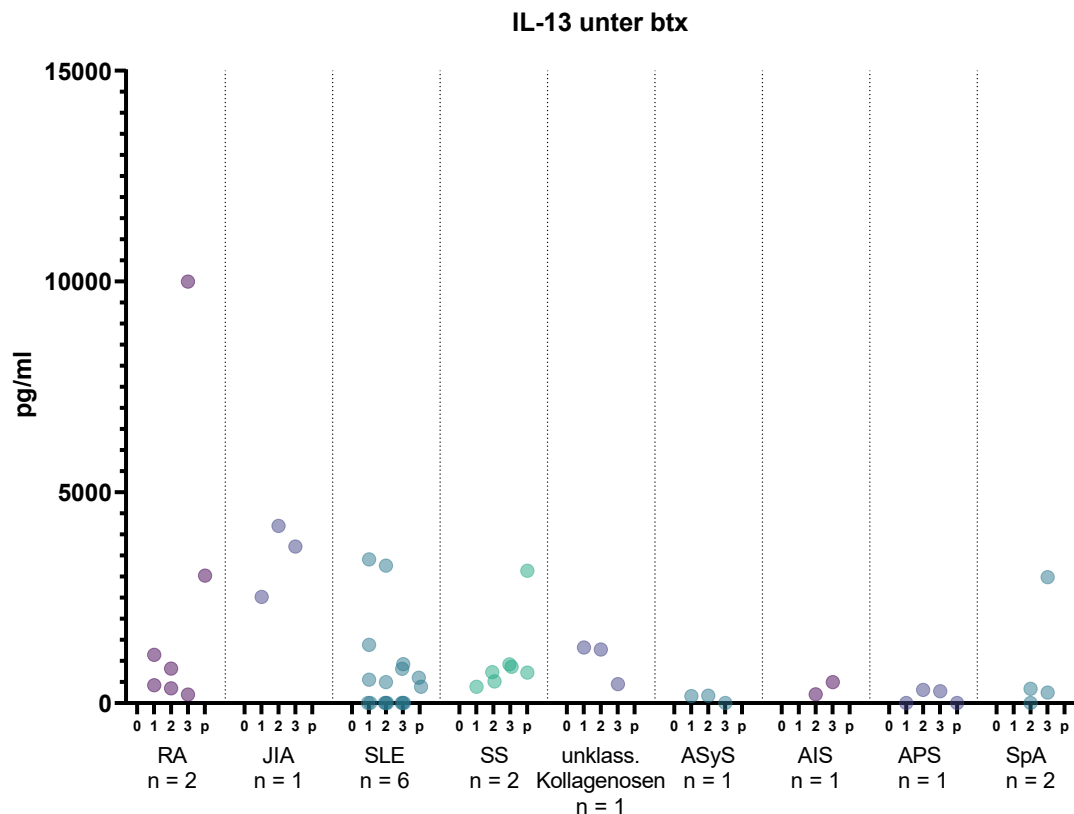


Abb. 62: IL-13-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach btx-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. Bei einer Patientin lagen keine Daten vor. IL = Interleukin, btx = bostrix, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse zeigt, dass die btx-induzierte IL-13-Produktion in der Lymphozytenkultur bei Schwangeren mit Krankheitsaktivität stabil bleibt und postpartal ansteigt. Bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität fällt die btx-induzierte IL-13-Produktion im 2. Trimenon und bleibt auf diesem Niveau im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal stabil (s. Abb. 63).

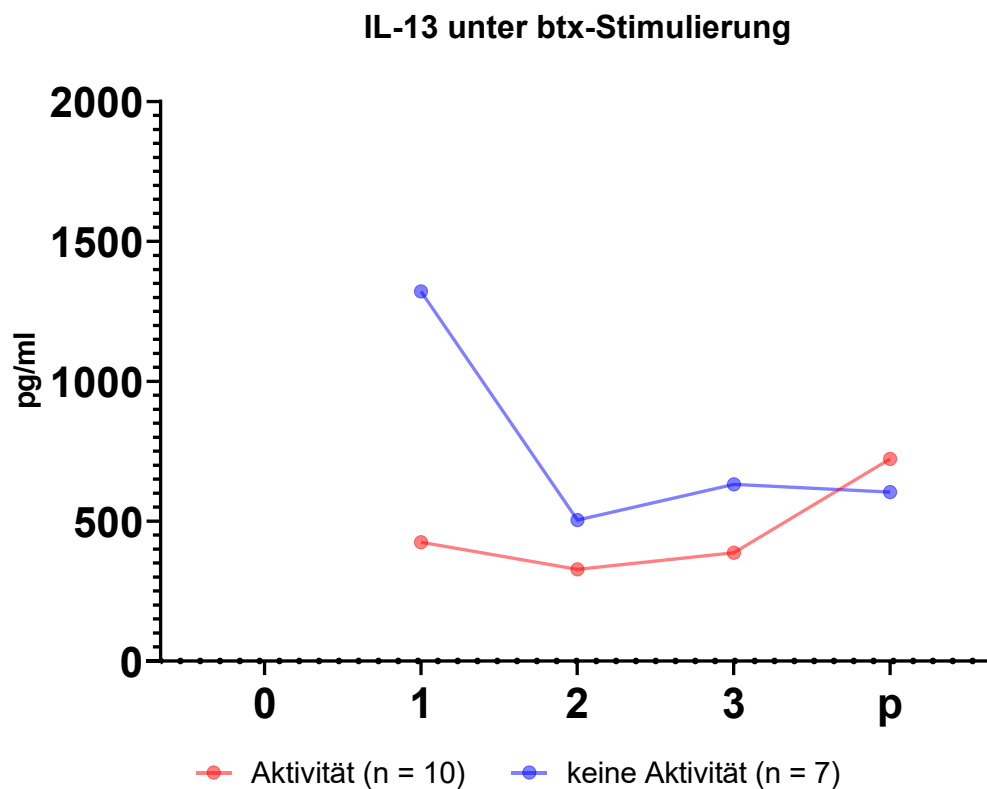


Abb. 63: IL-13-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Bei einer Patientin lagen keine Daten vor. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. IL = Interleukin, btx = boostrix, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.4.3 Zytokine assoziiert mit dem angeborenen Immunsystem

Wie in Abbildung 62 dargestellt fällt bei SLE-Patientinnen die BCG-induzierte IL-1 α -Produktion in der Lymphozytenkultur im 2. Trimenon ab und steigt im 3. Trimenon sowie postpartal wieder auf das Niveau des 1. Trimenons an.

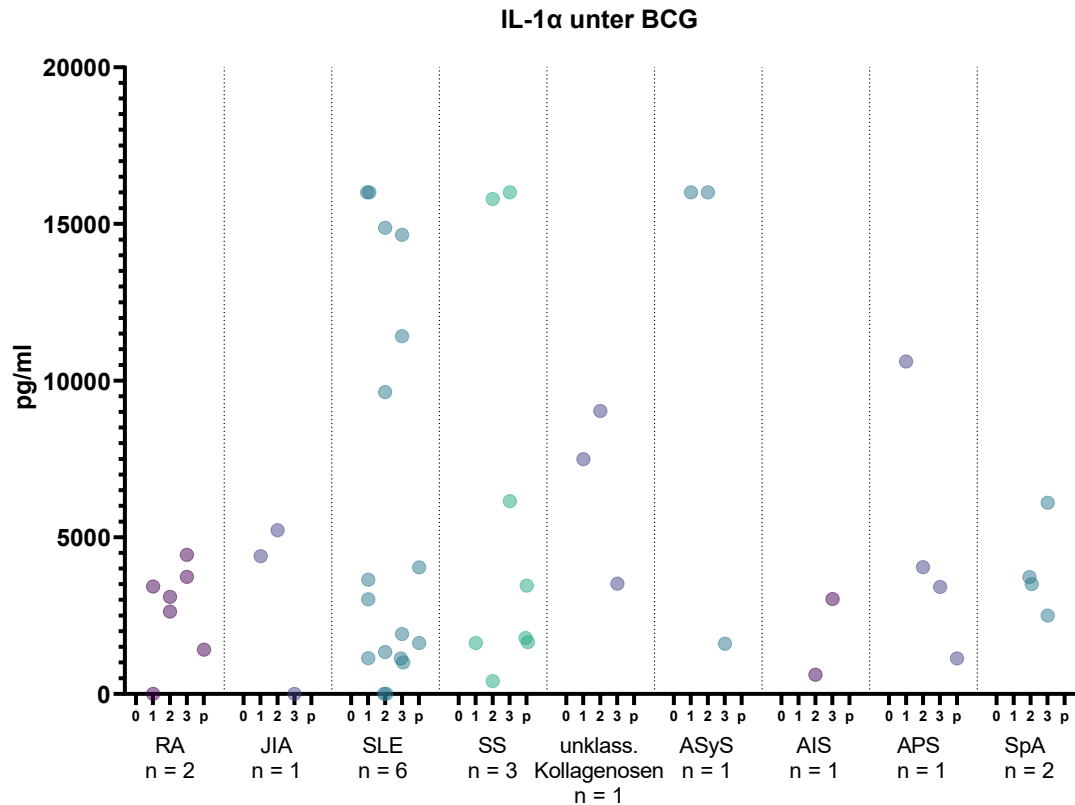


Abb. 64: IL-1 α -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. IL = Interleukin, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse zeigt, dass bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität eine höhere BCG-induzierte IL-1 α -Produktion in den Lymphozytenüberständen gemessen werden konnte als bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität. Die BCG-induzierte IL-1 α -Produktion sinkt im Verlauf der Schwangerschaft bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität und fällt signifikant postpartal im Vergleich zum 1. Trimenon. Die BCG-induzierte IL-1 α -Produktion bleibt bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität stabil und fällt postpartal ab (s. Abb. 65).

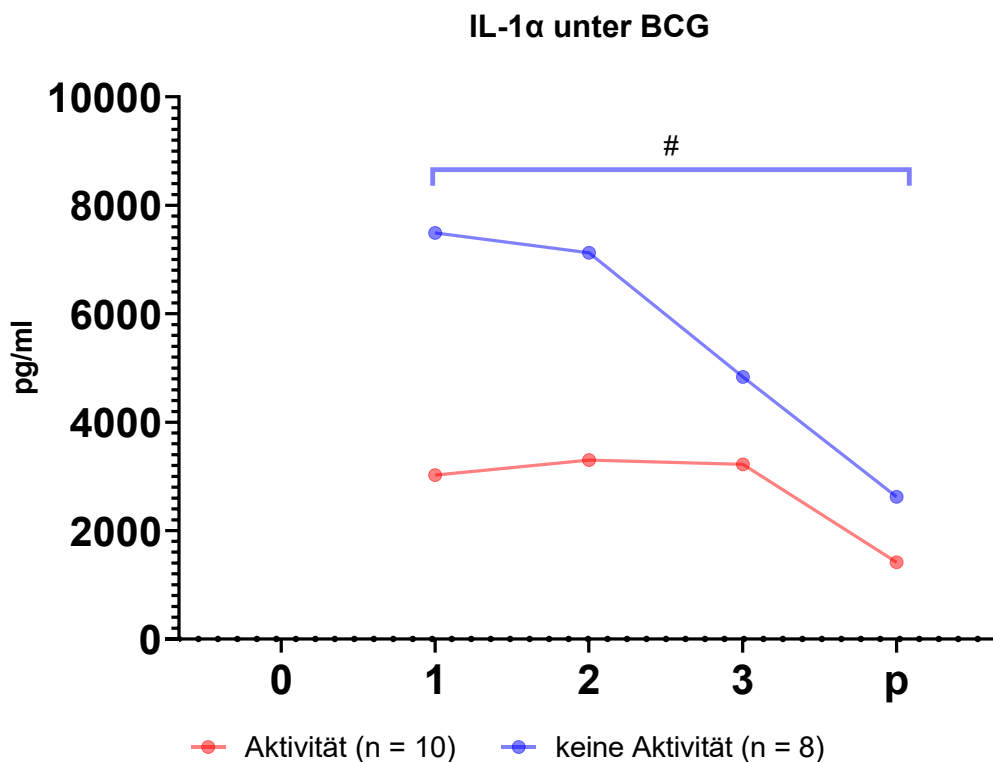


Abb. 65: IL-1 α -Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/### < 0,01; ***/#### < 0,001; ****/##### < 0,0001. IL = Interleukin, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Bei einer SS-Patientin und bei einer Patientin mit unklassifizierter Kollagenose erreicht das IL-6 einen Höhepunkt im 2. Trimenon und fällt daraufhin ab. Für die anderen Erkrankungen lässt sich aufgrund der geringen Stichprobe keine Aussage treffen. Das IL-6 bleibt bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft und postpartal stabil (nicht dargestellt).

3.4.4 Th17-assoziierte Zytokine

Wie in Abbildung 66 veranschaulicht, fällt die BCG-induzierte IL-17-Produktion in Lymphozytenüberständen bei SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft nach einem Höhepunkt im 1. Trimenon. Bei den drei SS-Patientinnen steigt die BCG-induzierte IL-17-Produktion im Verlauf der Schwangerschaft sowie postpartal an.

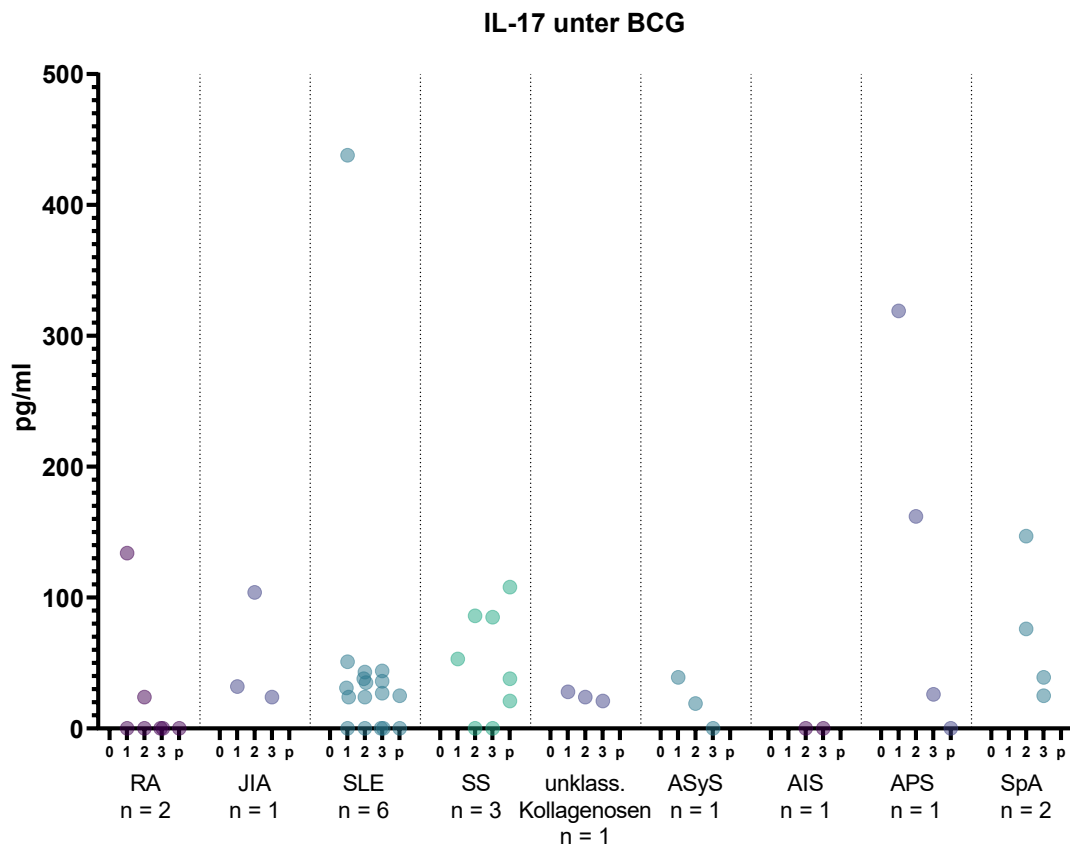


Abb. 66: IL-17-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. IL = Interleukin, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse der Daten der BCG-induzierten IL-17-Produktion in den Lymphozytenkulturen bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität zeigt, dass diese im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal stabil bleiben. Bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität lässt sich nach einem Höhepunkt im 1. Trimenon eine abfallende Tendenz im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal der BCG-induzierten IL-17-Produktion beobachten (s. Abb. 67).

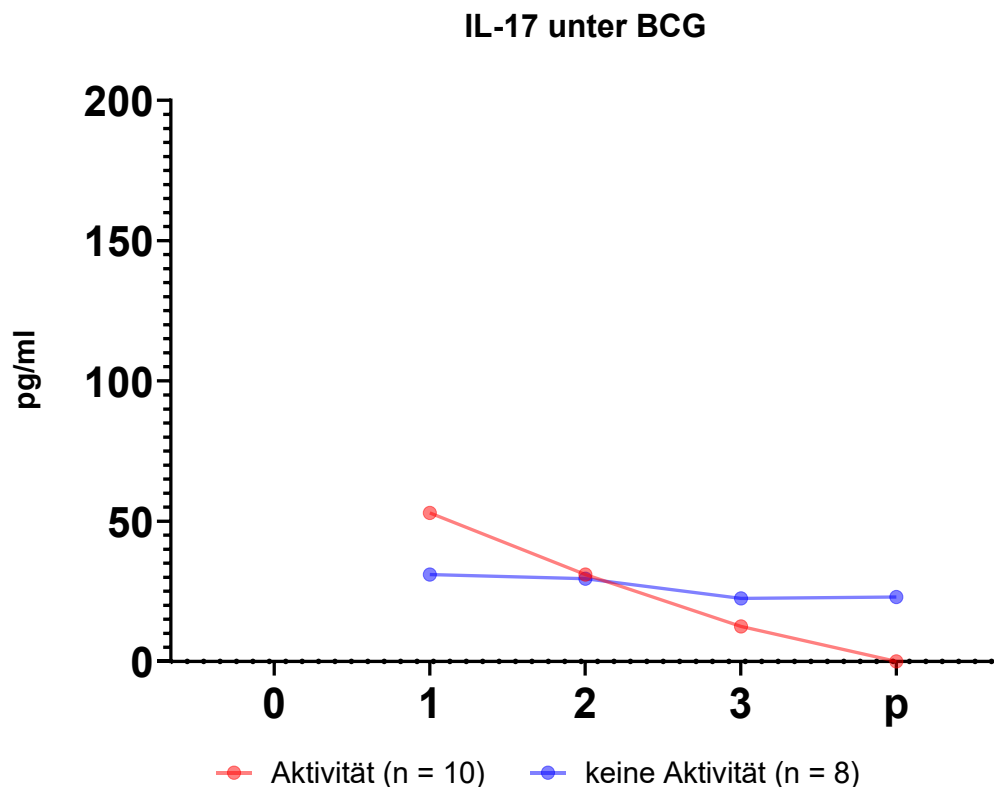


Abb. 67: IL-17-Konzentrationen in Lymphozytenüberständen nach BCG-Stimulation gemessen im ELISA bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. IL = Interleukin, BCG = Bacillus Calmette-Guérin, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Zusammenfassung Zytokin-Sekretom in Bezug auf Th1/Th2

1. Die Produktion Th1-assoziierte Zytokinen fällt bei RA-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft ab, bei SLE und SS-Patientinnen bleibt sie stabil oder fällt diese.
2. Die Produktion von Th2-assoziierte Zytokinen steigt bei RA-Patientinnen und fällt bei SLE-Patientinnen.
3. Die Produktion der Zytokine assoziiert zum angeborenen Immunsystem fällt bei RA-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft, bei SLE- und SS-Patientinnen lässt sich kein eindeutiges Ergebnis beschreiben, da sich die Zytokin-Produktion bei jeder Erkrankung und Zytokin anders verhält.
4. Die Produktion des IL-17 steigt bei SS-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft und bleibt stabil bei SLE-Patientinnen.

3.5 Proliferationskinetik

Als nächstes wurde untersucht, inwiefern eine Proliferation bestimmter Lymphozytensubpopulationen in einem Thymidin-Assay bestätigt werden kann.

3.5.1 Spontanproliferation von PBMC

Wie in Abbildung 68 veranschaulicht, steigen die Counts der Spontanproliferation der PBMC bei den RA- und SpA-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft und fallen bei den RA-Patientinnen postpartal. Bei SLE-Patientinnen fallen die Counts vom 1. zum 2. Trimenon und steigen im 3. Trimenon wieder an, um postpartal wieder abzufallen.

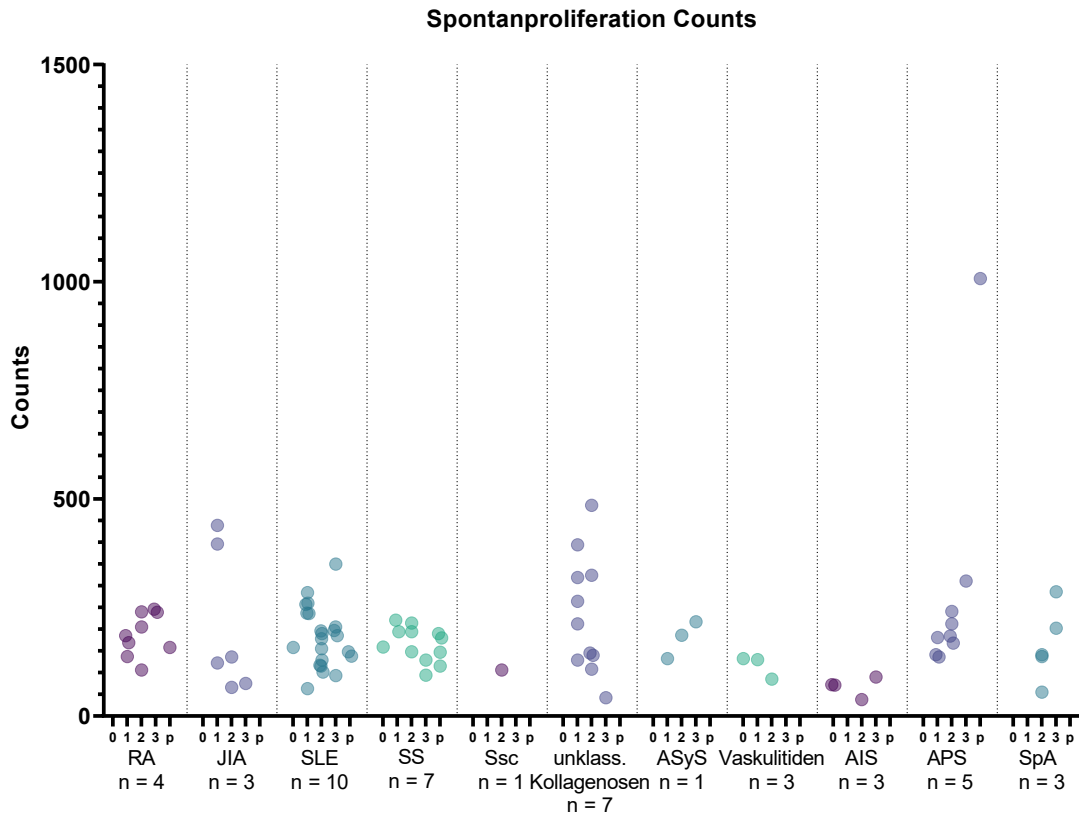


Abb. 68: Spontanproliferation Counts bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Gemäß Abbildung 69 fallen die Counts der Spontanproliferation der PBMC signifikant bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität zwischen dem 1. und 2. Trimenon, danach steigen die Counts wieder signifikant an. Bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität fallen die Counts der Spontanproliferation im Verlauf der Schwangerschaft nach einem Höhepunkt im 1. Trimenon ab.

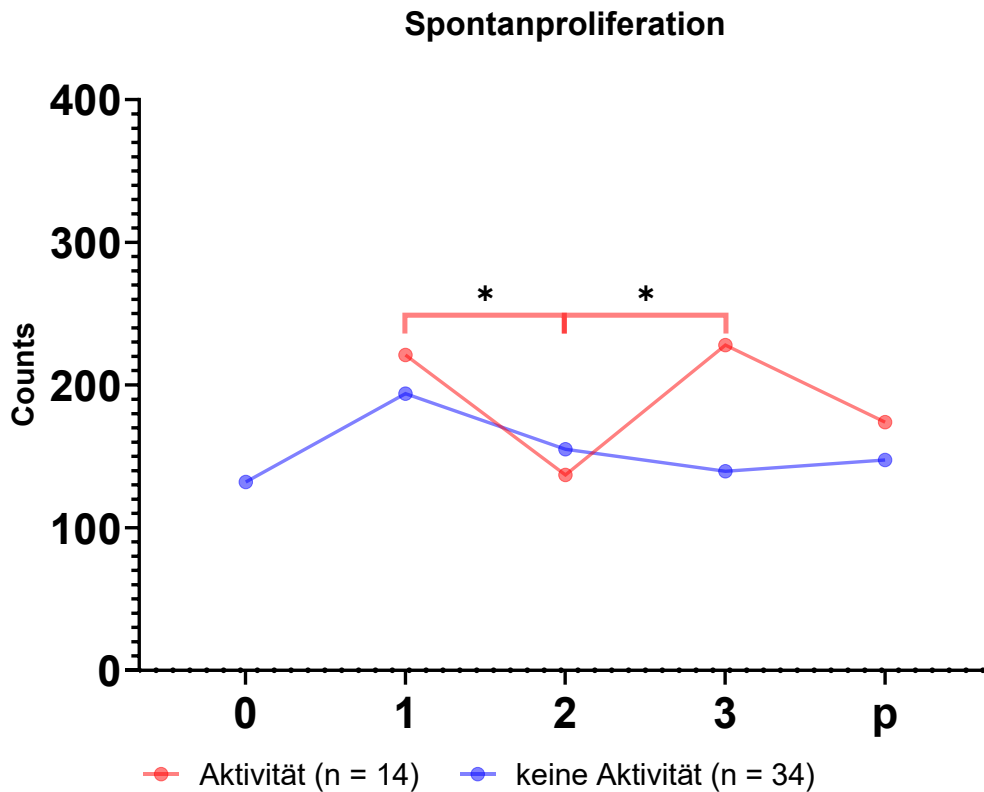


Abb. 69: Spontanproliferation Counts bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. * < 0,05; ** <0,01; *** <0,001; **** <0,0001. 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.5.2 BCG-induzierte Proliferation von PBMC

Die Abbildung 70 zeigt, dass der SI der BCG-induzierten Proliferation der PBMC von RA-Patientinnen in den ersten beiden Trimestern oberhalb von 1, im 3. Trimenon und postpartal unterhalb von 1 liegt. Bei SLE-Patientinnen ist dieser Wert vor, während und nach der Schwangerschaft nahe oder unterhalb von 1.

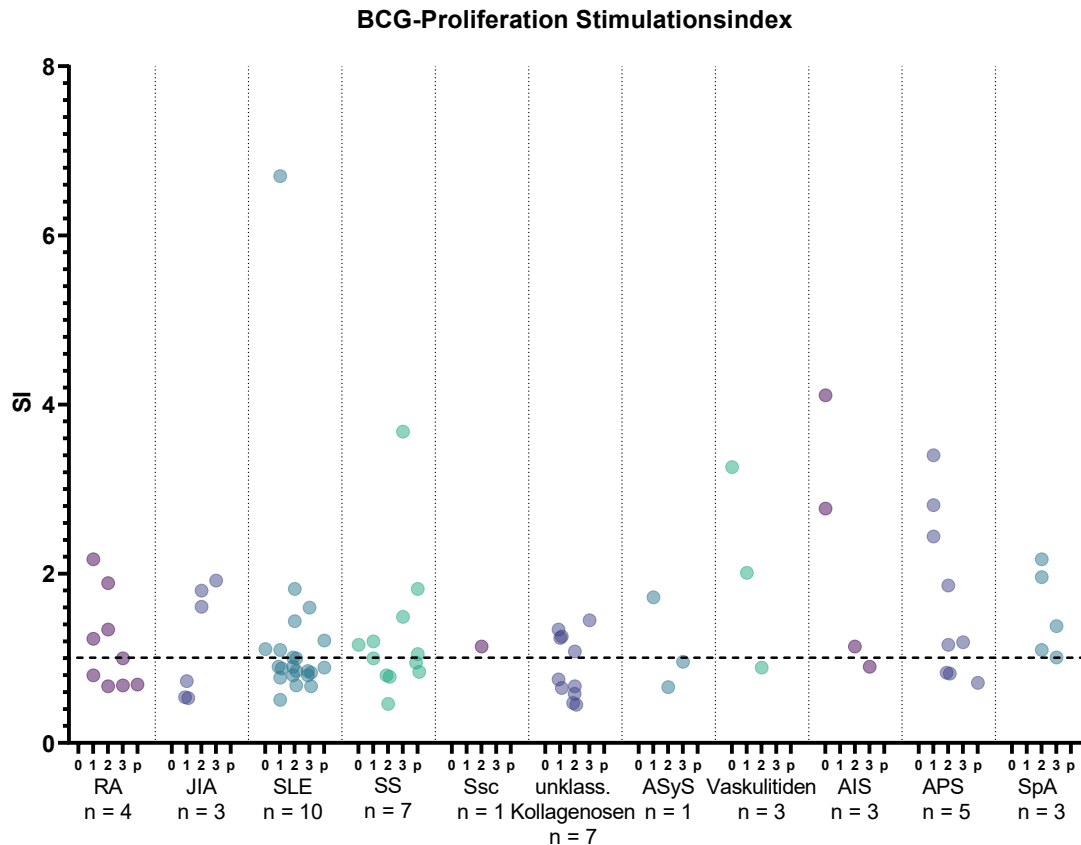


Abb. 70: BCG-induzierte Proliferation SI bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. BCG = Bacillus Calmette-Guérin, SI = Stimulationsindex, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse zeigt, dass bei RA- und SLE-Patientinnen die BCG-induzierten Counts der Proliferation der PBMC im 2. Trimenon abfallen, diese steigen im 3. Trimenon wieder an und fallen postpartal (s. Abb. 71).

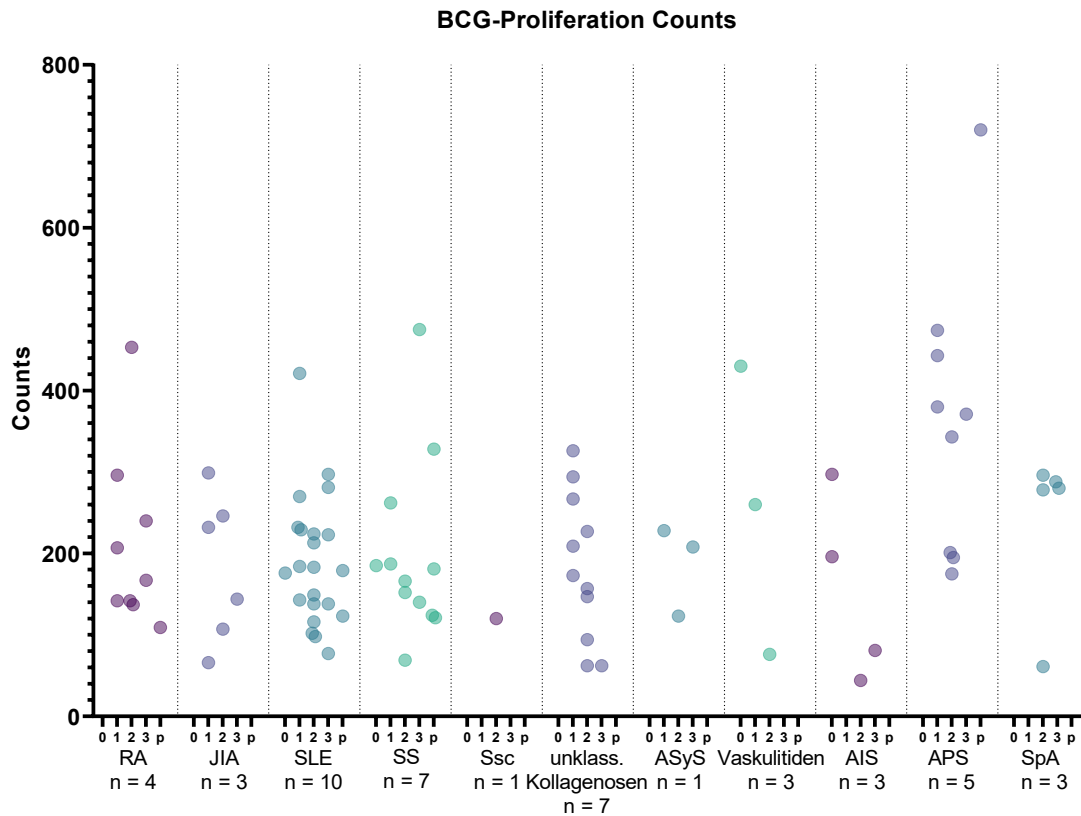


Abb. 71: BCG-induzierte Proliferation Counts bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. BCG = Bacillus Calmette-Guérin, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie in Abbildung 72 gezeigt, bleibt bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität der SI der BCG-induzierten Proliferation der PBMC im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal stabil nahe 1. Bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität erreicht der SI pränatal einen Höhepunkt, danach fällt dieser signifikant ab und bleibt auf diesem Niveau im Verlauf der Schwangerschaft. Die BCG-induzierte Counts der Proliferation der PBMC fallen bei Patientinnen mit und ohne Krankheitsaktivität signifikant zwischen dem 1. und 2. Trimenon. Bei den Patientinnen mit Krankheitsaktivität steigen die Counts der BCG-induzierten Proliferation der PBMC wieder im 3. Trimenon, bei den Patientinnen ohne Krankheitsaktivität bleiben diese stabil auf dem Niveau des 2. Trimenons auch postpartal.

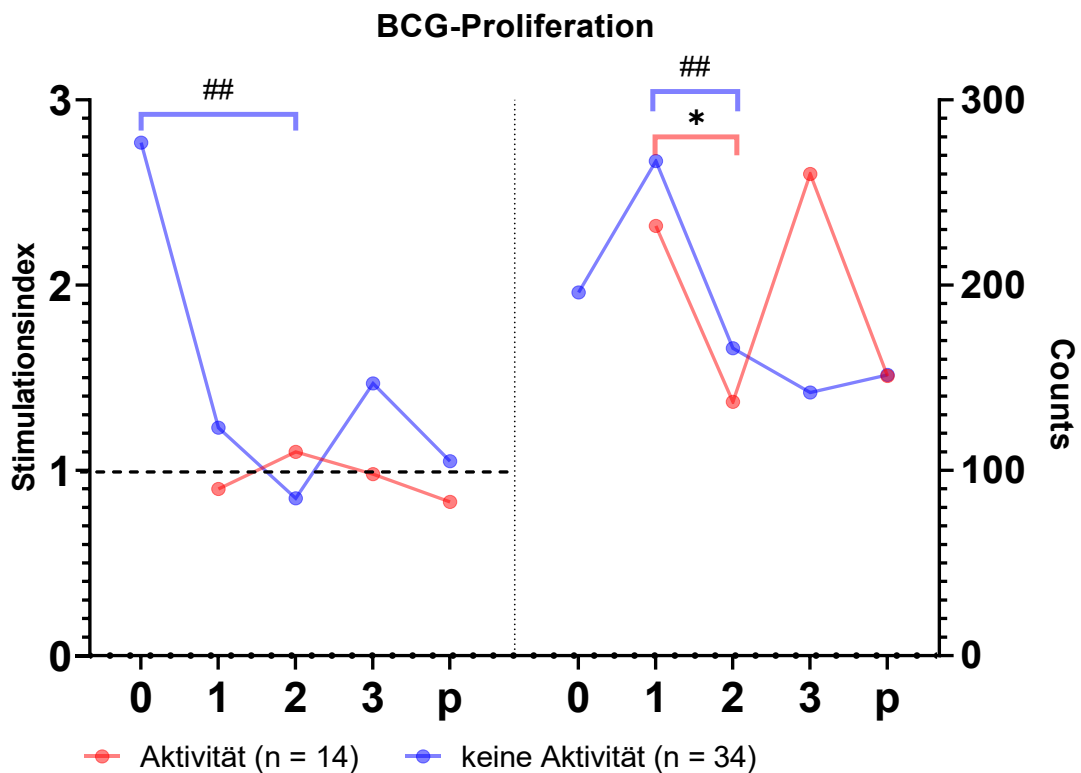


Abb. 72: BCG-induzierte Proliferation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## < 0,01; ***/### < 0,001; ****/#### < 0,0001. BCG = Bacillus Calmette-Guérin, SI = Stimulationsindex, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

3.5.3 btx-induzierte Proliferation von PBMC

Die Analyse zeigt, dass der SI der btx-induzierten Proliferation der PBMC bei RA-, SpA-, SLE- und APS-Patientinnen unter 1 im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal bleibt (s. Abb. 73).

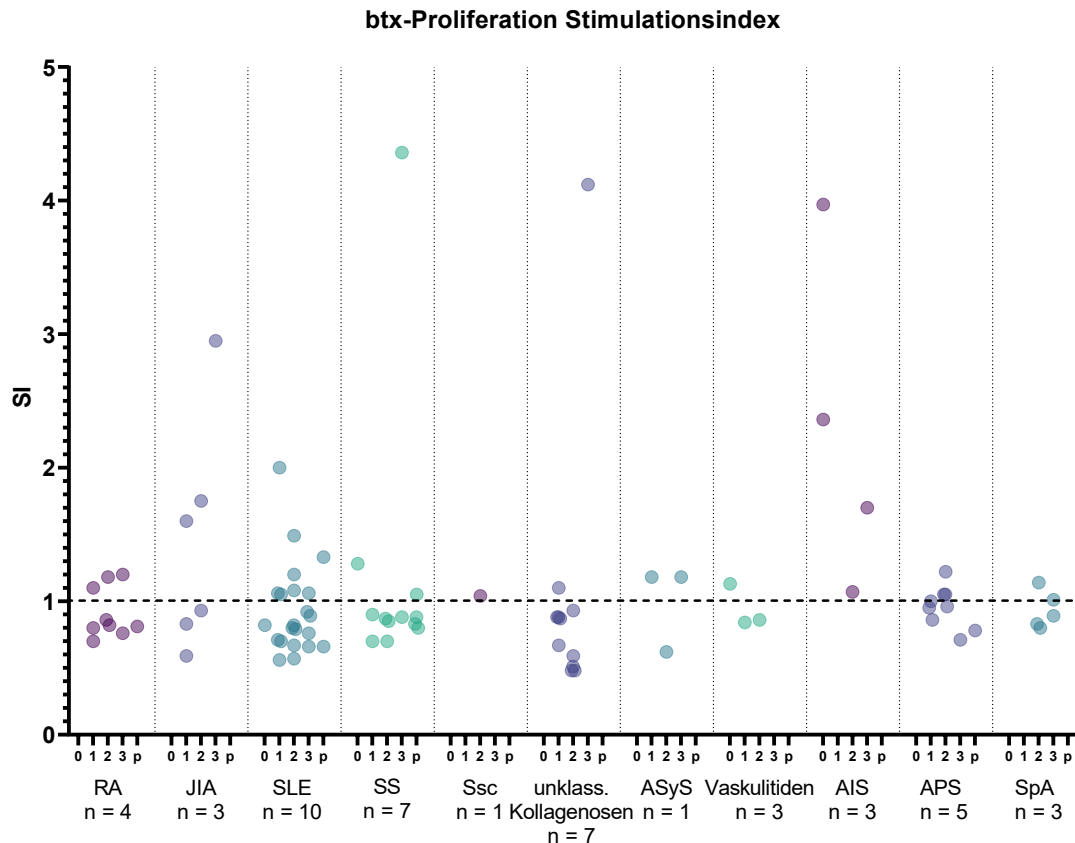


Abb. 73: btx-induzierte Proliferation SI bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. btx = bostrix, SI = Stimulationsindex, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Abbildung 74 zeigt, dass bei RA-Patientinnen die Anzahl der btx-induzierten Counts der PBMC im Verlauf der Schwangerschaft steigt. Bei SLE- und SS-Patientinnen fallen die btx-induzierten Counts der PBMC im 2. Trimenon, steigen im 3. Trimenon wieder an und fallen postpartal.

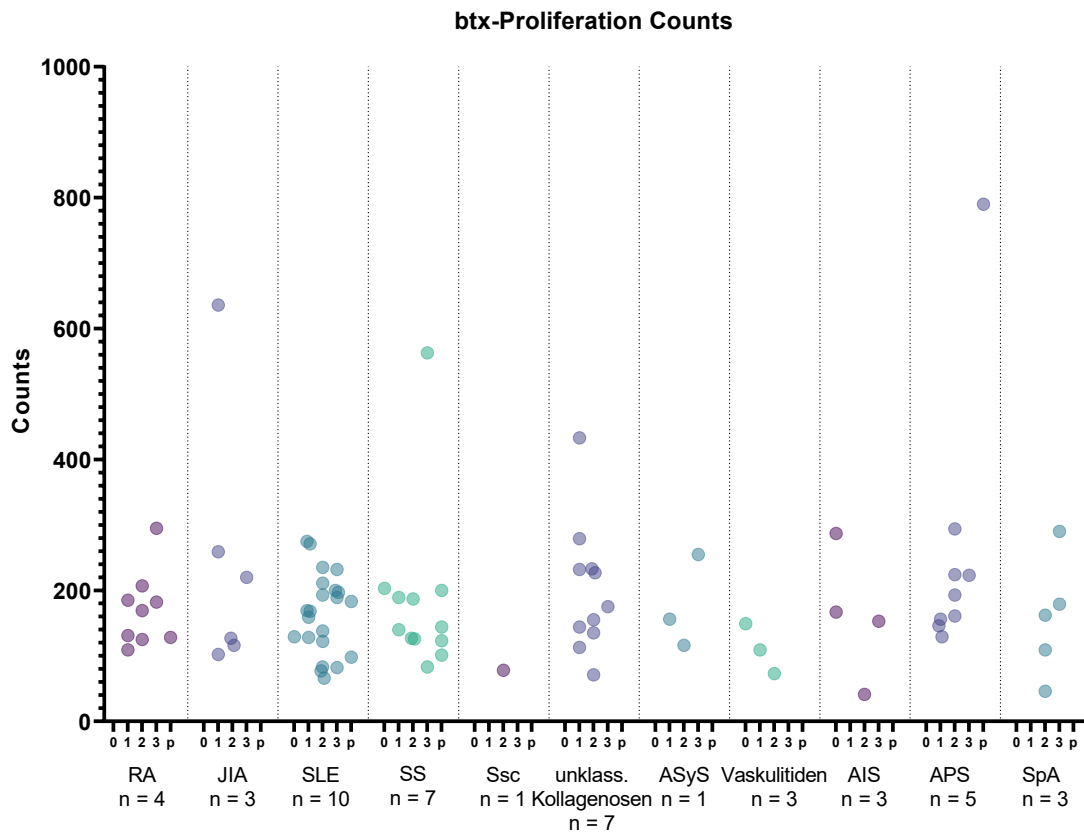


Abb. 74: btx-induzierte Proliferation Counts bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. btx = boostrix, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritiden, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie in Abbildung 75 dargestellt bleibt der SI der btx-induzierten Proliferation der PBMC bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft in der Nähe oder unter 1. Bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität fällt der SI der btx-induzierten Proliferation der PBMC von pränatal zum 1. und 2. Trimenon signifikant ab. Die Counts der btx-induzierten Proliferation der PBMC steigen bei Schwangeren mit Krankheitsaktivität im dritten Trimenon signifikant an und fallen postpartal wieder auf das Niveau des 1. Trimenons.

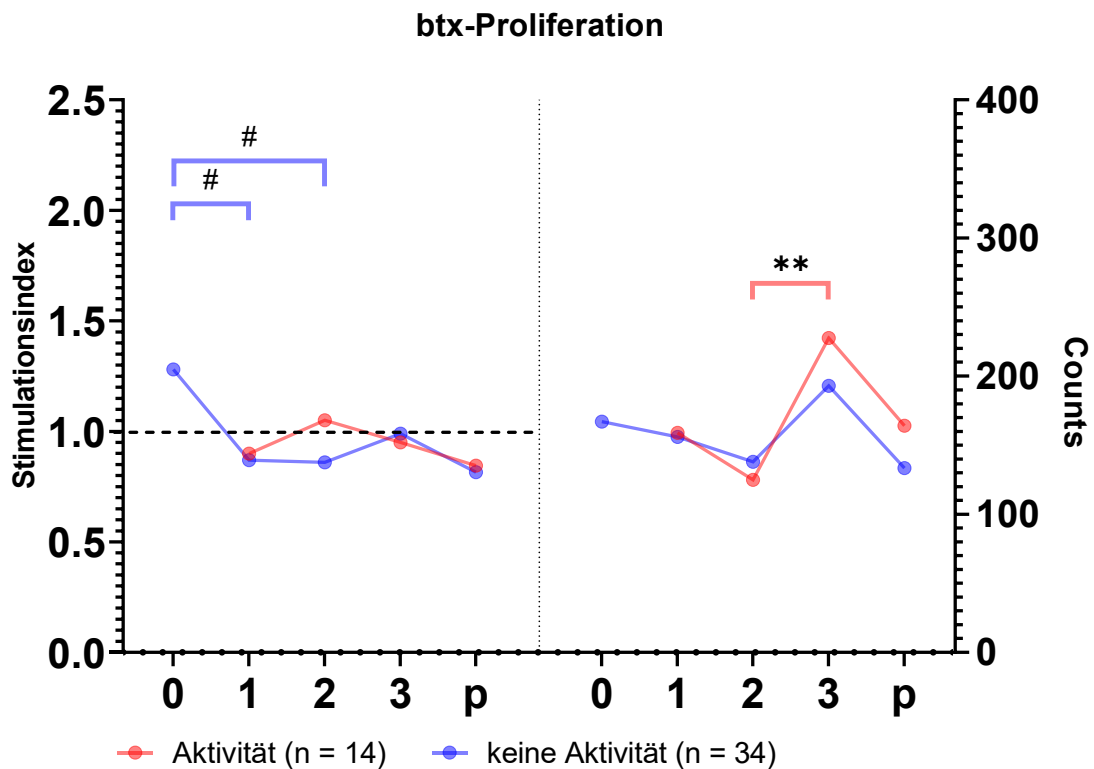


Abb. 75: btx-induzierte Proliferation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## < 0,01; ***/### < 0,001; ****/#### < 0,0001. btx = boostrix, SI = Stimationsindex, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

B 3.5.4 PPD-induzierte Proliferation von PBMC

Wie in Abbildung 76 veranschaulicht, bleibt der SI der PPD-induzierten Proliferation der PBMC bei RA- und SLE-Patientinnen unter 1 im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal.

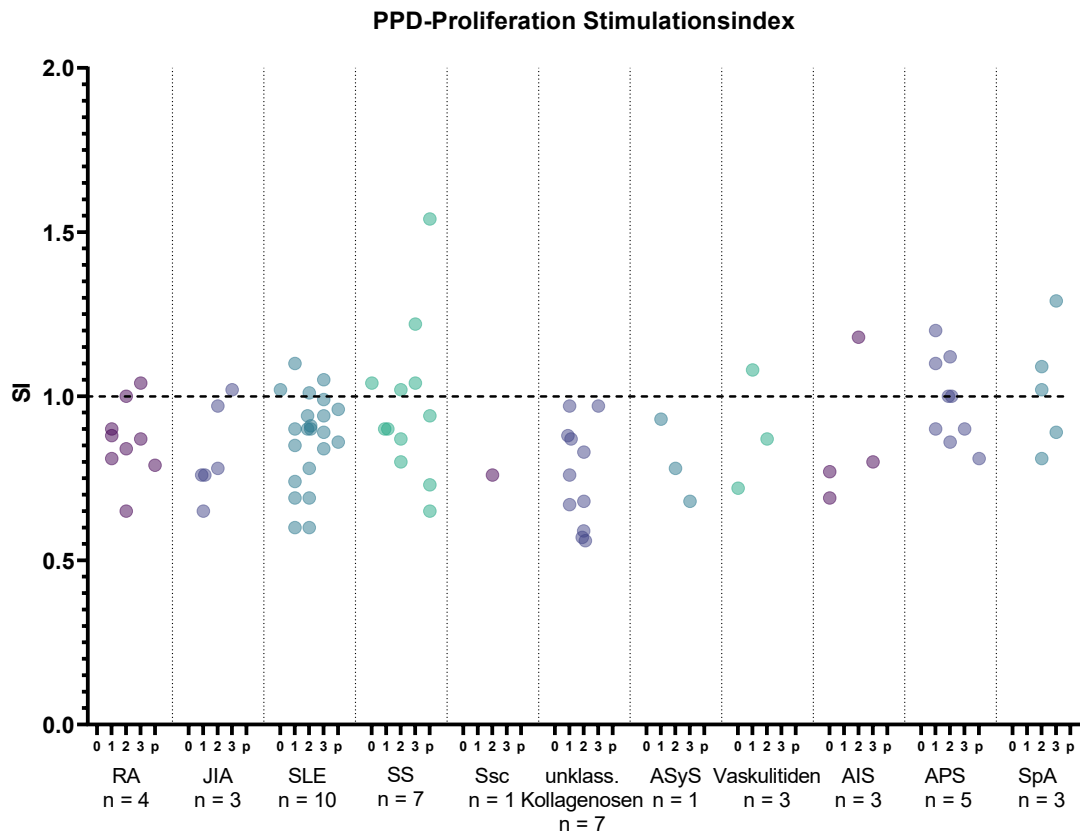


Abb. 76: PPD-induzierte Proliferation SI bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. PPD = pure protein derivate, SI = Stimulationsindex, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematoses, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Gemäß Abbildung 77 steigen die PPD-induzierte Counts der Proliferation der PBMC von RA-Patientinnen zum 3. Trimenon hin an und fallen postpartal. Bei SLE-Patientinnen fallen die PPD-induzierten Counts der PBMC im 2. Trimenon, steigen im 3. Trimenon auf einen Höhepunkt und fallen postpartal.

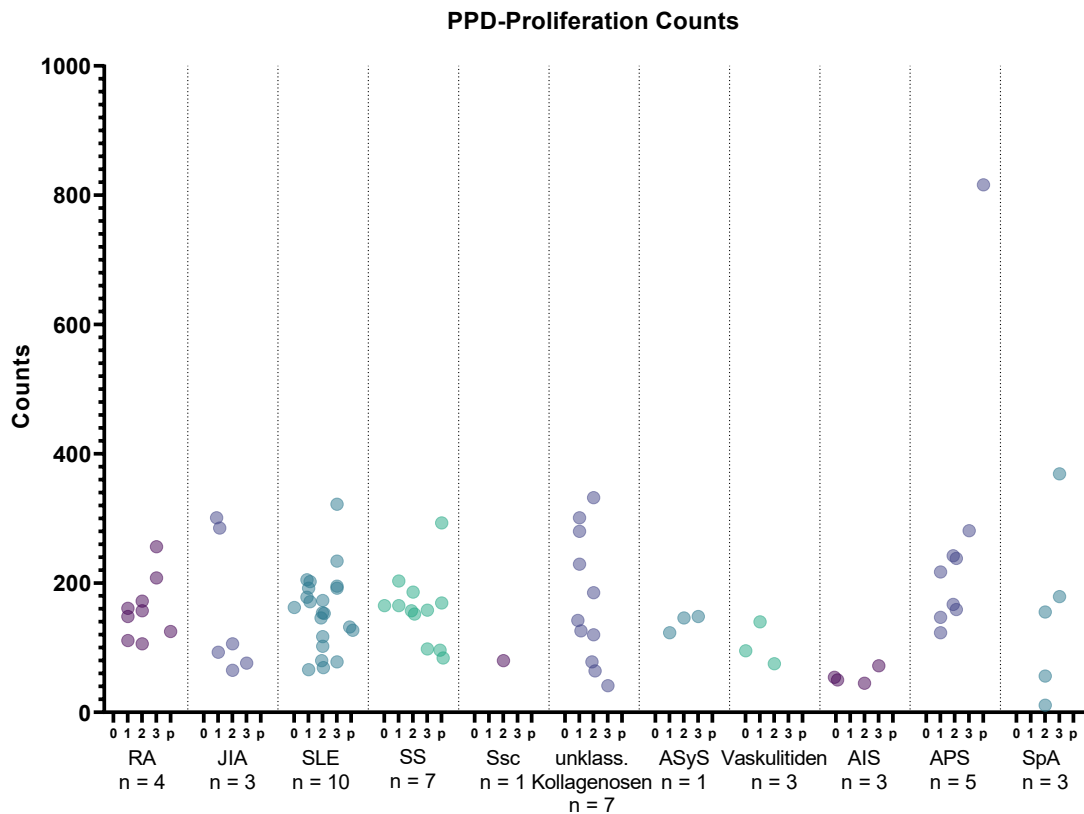


Abb. 77: PPD-induzierte Proliferation Counts bei Patientinnen mit verschiedenen chronisch-entzündlichen rheumatischen Erkrankungen im Verlauf der Schwangerschaft. PPD = pure protein derivate, RA = rheumatoide Arthritis, JIA = Juvenile idiopathische Arthritis, SLE = Systemischer Lupus erythematodes, SS = Sjögren-Syndrom, Ssc = systemische Sklerose, unklass. Kollagenose = unklassifizierte Kollagenose, ASyS = Anti-Synthetase-Syndrom, AIS = Autoinflammatorische Syndrome, APS = Antiphospholipidsyndrom, SpA = Spondyloarthritis, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Die Analyse zeigt, dass der SI der PPD-induzierten Proliferation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft unter 1 bleibt. Der Anstieg des SI der PPD-induzierten Proliferation vom 2. zum 3. Trimenon der Schwangeren ohne Krankheitsaktivität ist signifikant. Die PPD-induzierten Counts der Proliferation der PBMC fallen bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität im 2. Trimenon signifikant und steigen im 3. Trimenon signifikant und bleiben auf diesem Niveau postpartal. Die PPD-induzierten Counts der Proliferation der PBMC der Patientinnen ohne Krankheitsaktivität sinken im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal.

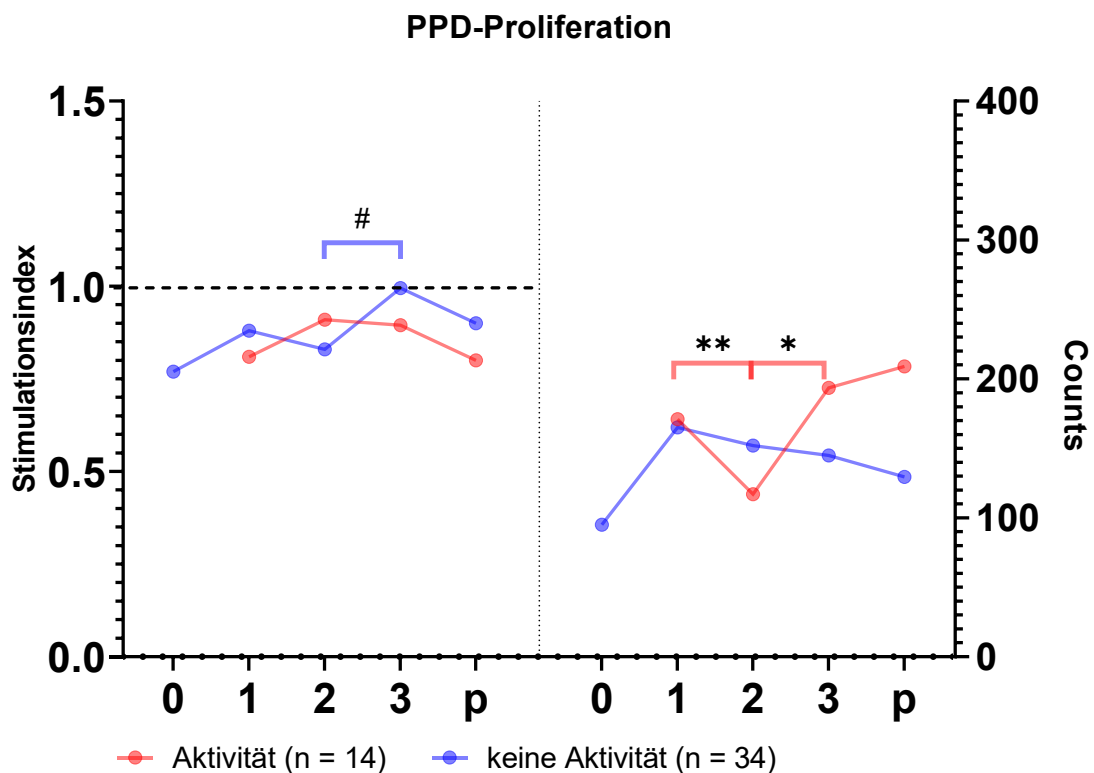


Abb. 78: PPD-induzierte Proliferation bei Patientinnen mit oder ohne Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft. Die dargestellten Punkte repräsentieren die Medianwerte. */# < 0,05; **/## < 0,01; ***/### < 0,001; ****/#### < 0,0001. PPD = pure protein derivate, SI = Stimulationsindex, 0 = pränatal, 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Zusammenfassung Proliferationsverhalten in Bezug auf Th1/Th2

1. Die Counts der Spontanproliferation steigen bei RA-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft, bei SLE-Patientinnen fallen diese im 2. Trimenon und steigen im 3. Trimenon an.
2. Der SI der BCG-Proliferation steigt im 1. und 2. Trimenon bei RA-Patientinnen und fällt im 3. Trimenon. Bei SLE-Patientinnen bleibt dieser nahe oder unter 1 im Verlauf der Schwangerschaft.
3. Der SI der btx-Proliferation bleibt bei RA- und SLE-Patientinnen unter 1 im Verlauf der Schwangerschaft.
4. Der SI der PPD-Proliferation bleibt bei RA- und SLE-Patientinnen unter 1 im Verlauf der Schwangerschaft.

3.6 Bestimmung der Leptin-Konzentrationen in Seren von SLE-Patientinnen während einer Schwangerschaft

Es wurde die Frage untersucht, wie sich bei SLE-Patientinnen während einer Schwangerschaft das Leptin im Serum verhält und ob es mit verschiedenen klinischen Parametern korreliert.

Die Analyse zeigt, dass der Leptin-Serumspiegel im Verlauf der Schwangerschaft absinkt und im Vergleich vom 1. Trimenon zu postpartal signifikant abfällt (s. Abb. 79)

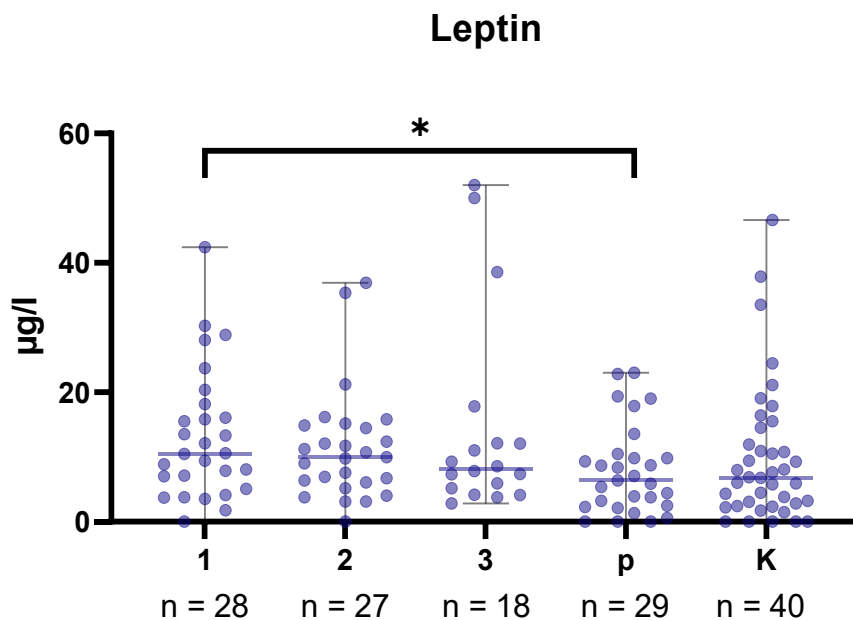


Abb. 79: Leptin-Serumspiegel in verschiedenen Trimestern und postpartal bei Schwangeren mit SLE und nicht-schwangeren SLE-Kontrollen. Die dargestellten Punkte repräsentieren die individuellen Werte, der Balken den Median mit Range. */# < 0,05; **/## <0,01; ***/### <0,001; ****/#### <0,0001. 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal.

Wie in Abbildung 80 dargestellt hat die Glukokortikoid-Einnahme keinen Einfluss auf die Leptin-Serumspiegel im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal.

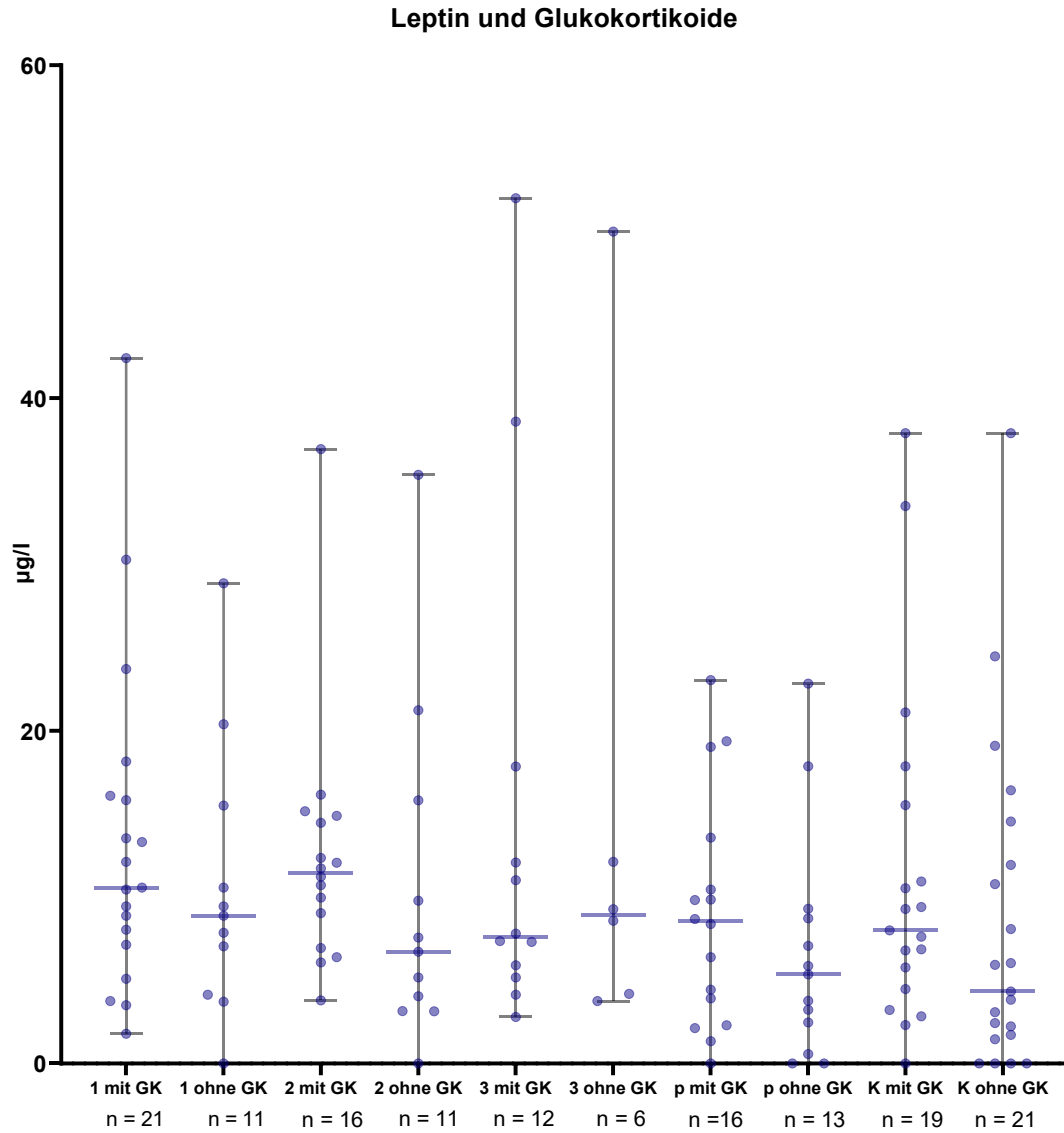


Abb. 80: Leptin-Serumspiegel in verschiedenen Trimestern und postpartal bei Schwangeren mit SLE und nicht-schwangeren SLE-Kontrollen mit und ohne Glukokortikoidtherapie. Die dargestellten Punkte repräsentieren die individuellen Werte, der Balken den Median mit Range. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, K = Kontrollen, p = postpartal, GK = Glukokortikoide.

Gemäß Abbildung 81 zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Leptin-Serumspiegel bei Schwangeren mit SLE und nicht-schwangeren SLE-Kontrollen mit einem SLEDAI über und unter 6.

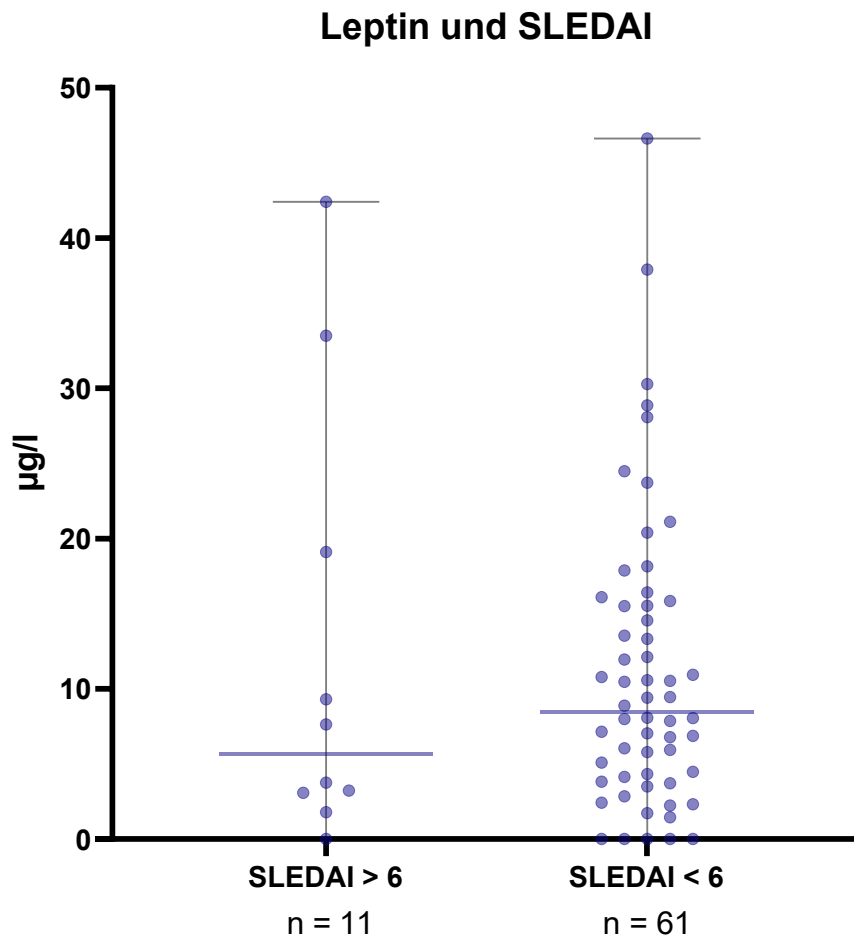


Abb. 81: Leptin-Serumspiegel und SLEDAI. Die dargestellten Punkte repräsentieren die individuellen Werte, der Balken den Median mit Range. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. SLEDAI = Systemic Lupus Erythematoses Disease Activity Index.

Wie in Abbildung 82 veranschaulicht, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen, die einen Abort in der Vorgeschichte hatten oder nicht.

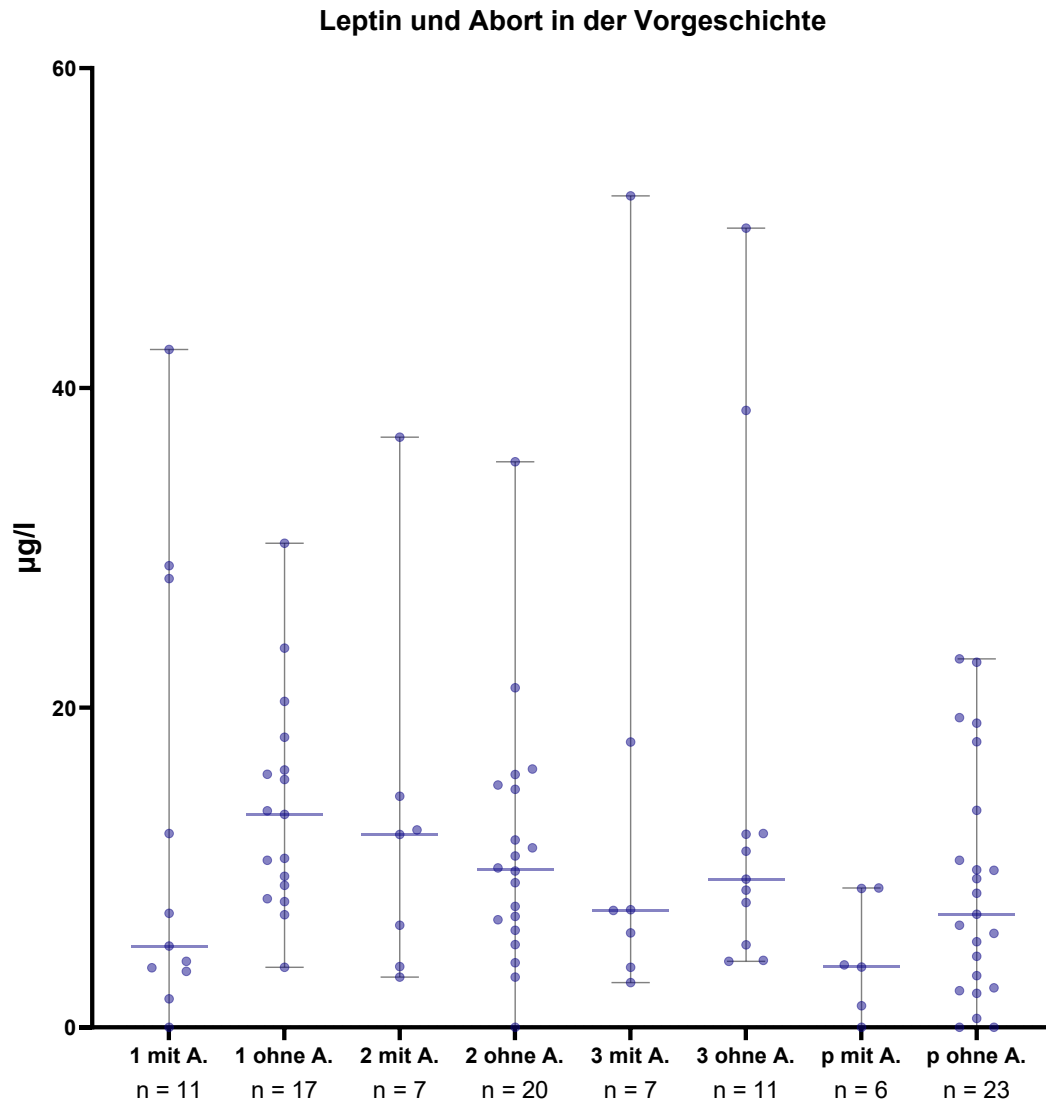


Abb. 82: Leptin-Serumspiegel in verschiedenen Trimestern und postpartal bei Schwangeren mit SLE mit und ohne Abort in der Vorgeschichte. Die dargestellten Punkte repräsentieren die individuellen Werte, der Balken den Median mit Range. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. 1 = 1. Trimenon, 2 = 2. Trimenon, 3 = 3. Trimenon, p = postpartal, A. = Abort in der Vorgeschichte.

Abbildung 83 stellt dar, dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen SLE-Patientinnen mit unterschiedlichen Antikörper-Konstellationen zeigt.

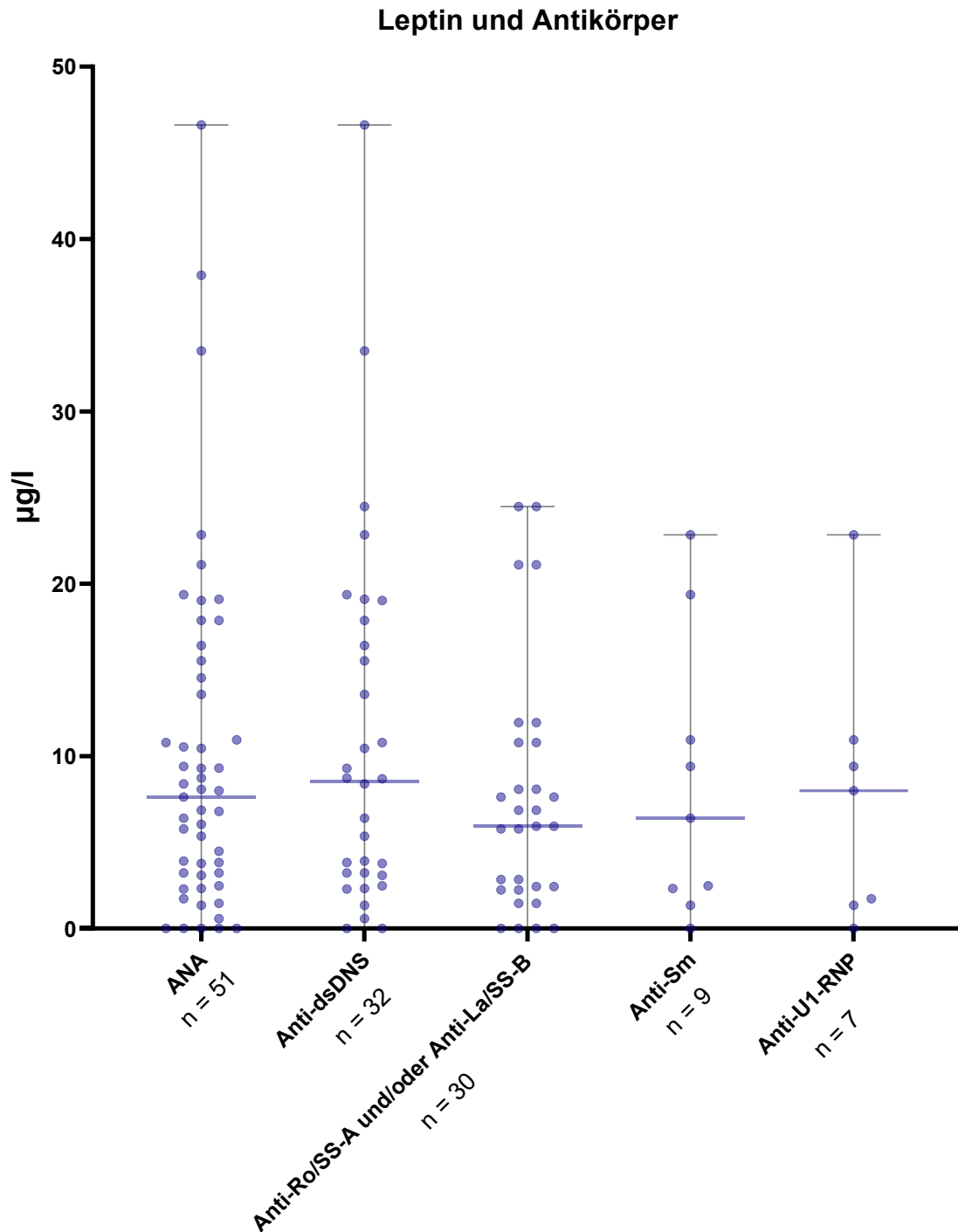


Abb. 83: Leptin-Spiegel in Seren von SLE-Patientinnen, schwanger und nicht-schwanger, mit verschiedenen Antikörperkonstellationen. Die dargestellten Punkte repräsentieren die individuellen Werte, der Balken den Median mit Range. Signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet. ANA = Antinukleäre Antikörper, dsDNS-AK = doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure-Antikörper, Anti-Sm = Anti-Smith-Antikörper, Anti-U1-RNP = Anti-Unit-1-Ribonukleinprotein.

Die Analyse zeigt eine moderate Korrelation zwischen dem BMI und den Leptin-Serumspiegeln in den unterschiedlichen Trimestern und postpartal (s. Abb. 84).

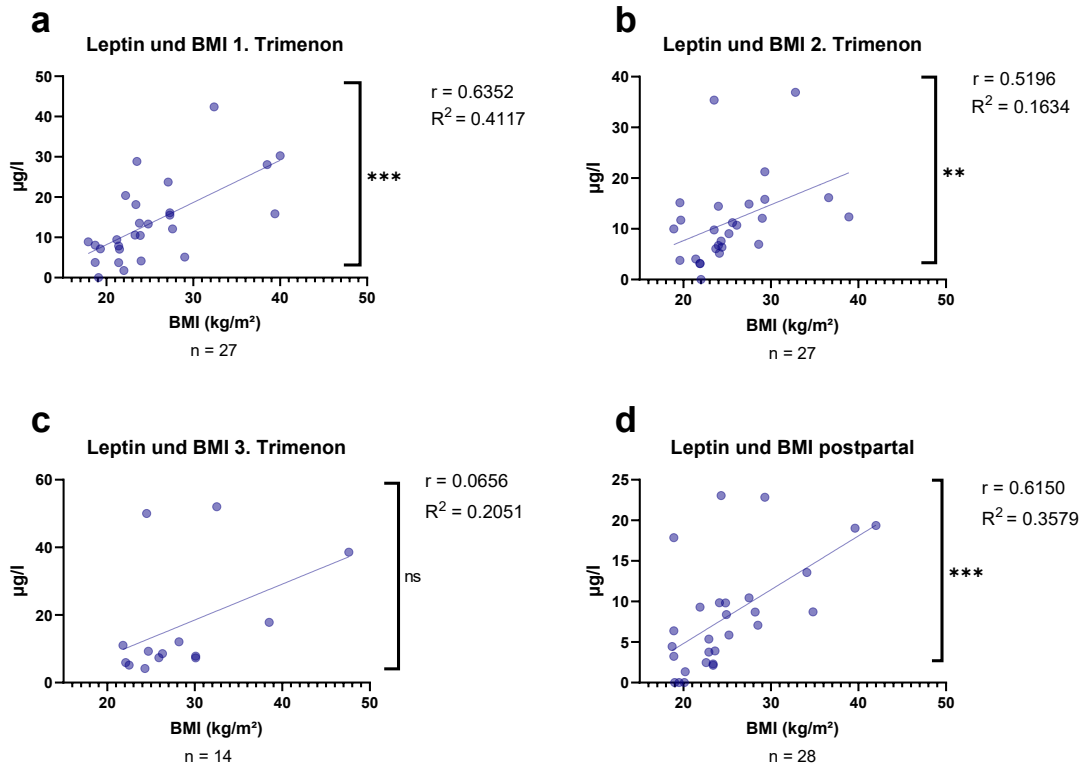


Abb. 84: Leptin-Spiegel im Serum von schwangeren SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft in Relation zum BMI. Die dargestellten Punkte repräsentieren die individuellen Werte. **a** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit dem BMI im 1. Trimenon **b** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit dem BMI im 2. Trimenon **c** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit dem BMI im 3. Trimenon **d** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit dem BMI postpartal. BMI = Body Mass Index.

Wie in Abbildung 85 dargestellt zeigt sich keine Korrelation zwischen der BSG und den Leptin-Serumspiegeln in den unterschiedlichen Trimestern und postpartal.

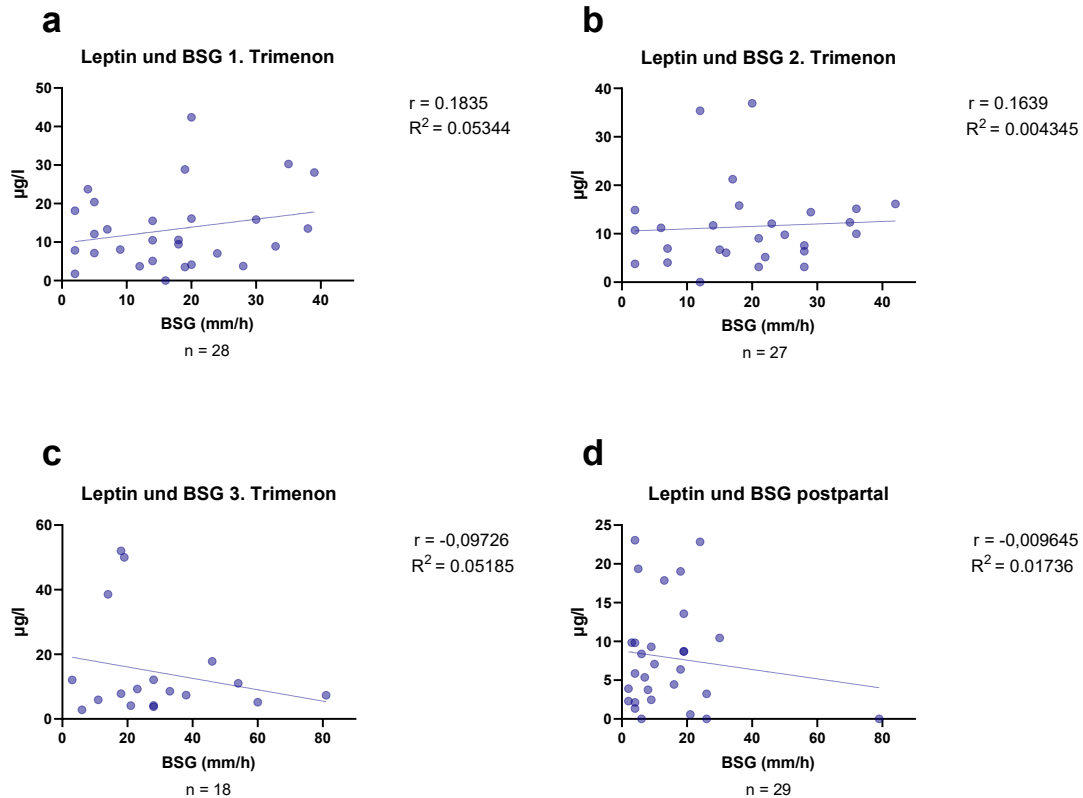


Abb. 85: Leptin-Spiegel im Serum von schwangeren SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft in Relation zur BSG. Die dargestellten Punkte repräsentieren die individuellen Werte. **a** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit der BSG im 1. Trimenon **b** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit der BSG im 2. Trimenon **c** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit der BSG im 3. Trimenon **d** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit der BSG postpartal. BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit.

Gemäß Abbildung 86 zeigt sich keine Korrelation zwischen dem CRP und den Leptin-Serumspiegeln in den unterschiedlichen Trimestern und postpartal.

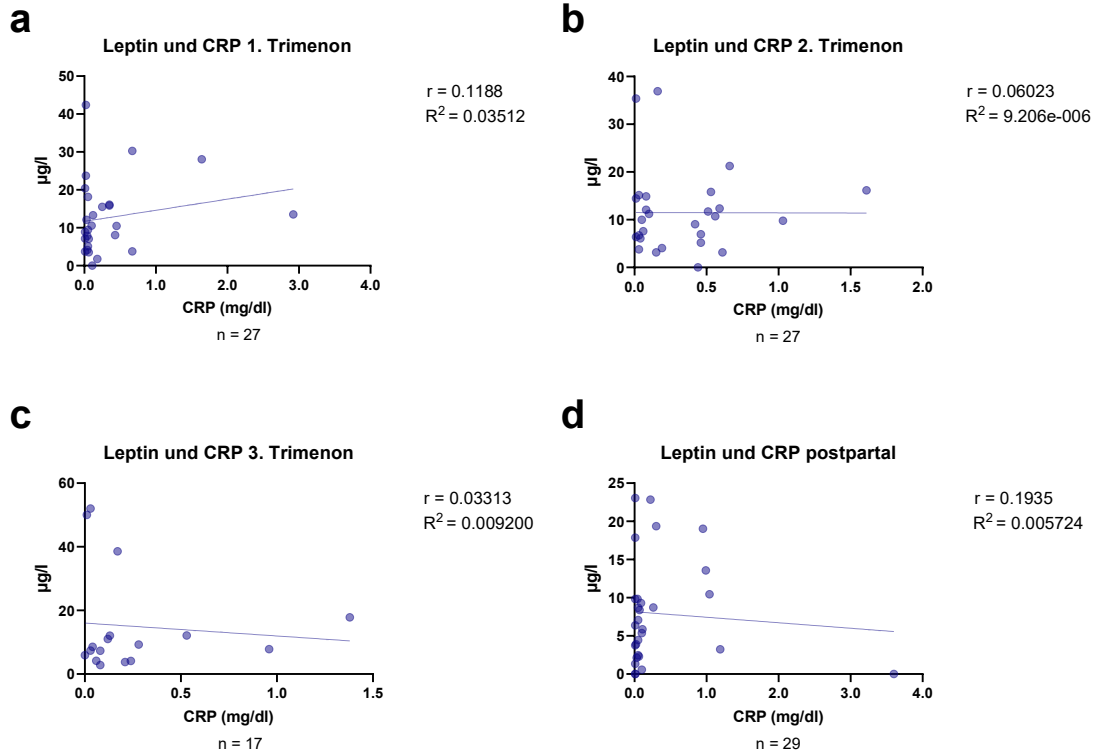


Abb. 86: Leptin-Spiegel im Serum von schwangeren SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft in Relation zum CRP. Die dargestellten Punkte repräsentieren die individuellen Werte. **a** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit dem CRP im 1. Trimenon **b** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit dem CRP im 2. Trimenon **c** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit dem CRP im 3. Trimenon **d** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit dem CRP postpartal. CRP = C-reaktives Protein.

Wie in Abbildung 87 veranschaulicht, zeigt sich keine Korrelation zwischen den Lymphozyten und den Leptin-Serumspiegeln in den unterschiedlichen Trimestern und postpartal.

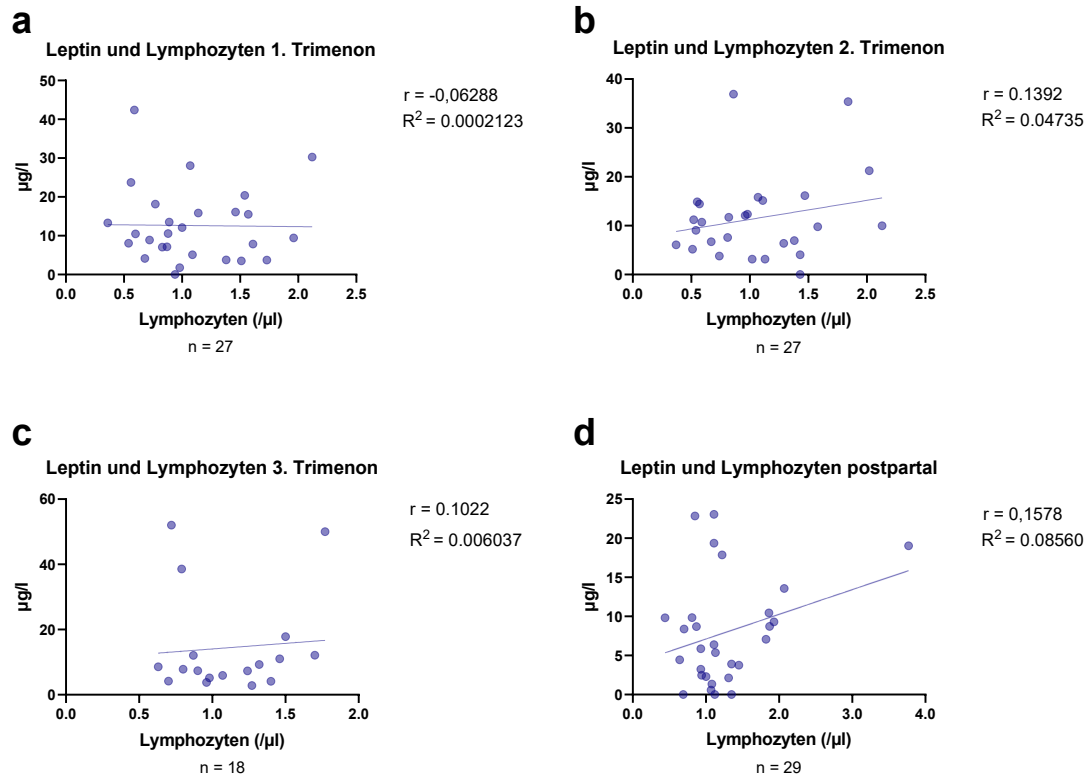


Abb. 87: Leptin-Spiegel im Serum von schwangeren SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft in Relation zu der Lymphozytenanzahl. Die dargestellten Punkte repräsentieren die individuellen Werte. **a** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit den Lymphozyten im 1. Trimenon **b** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit den Lymphozyten im 2. Trimenon **c** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit den Lymphozyten im 3. Trimenon **d** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit den Lymphozyten postpartal

Die Analyse zeigt eine moderate Korrelation zwischen dem BMI und den Leptin-Serumspiegeln bei den nicht-schwangeren SLE-Patientinnen. Die BSG, die Lymphozyten und das CRP korrelieren nicht mit den Leptin-Serumspiegeln (s. Abb. 88)

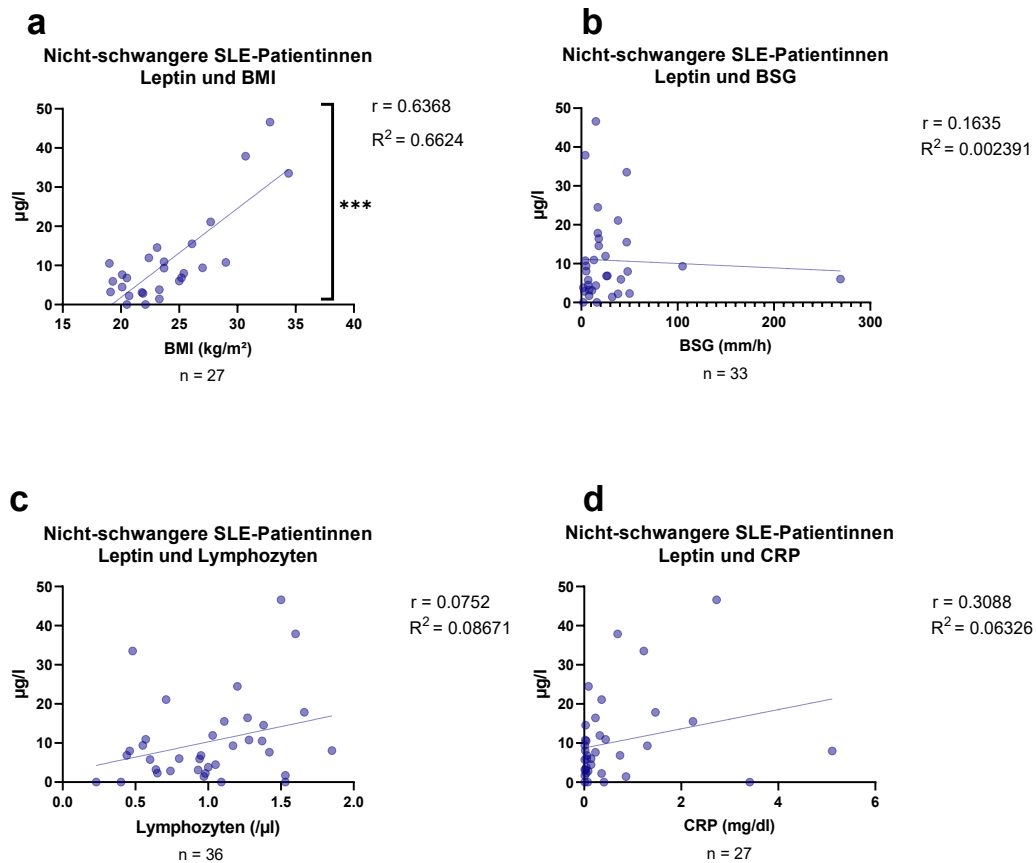


Abb. 88: Leptin-Spiegel im Serum von nicht-schwangeren SLE-Patientinnen im Verlauf der Schwangerschaft in Relation zum BMI, BSG, Lymphozyten und CRP. Die dargestellten Punkte repräsentieren die individuellen Werte. **a** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit dem BMI **b** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit der BSG **c** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit den Lymphozyten **d** Leptin-Serumspiegel in Korrelation mit dem CRP. BMI = Body Mass Index, BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein.

Zusammenfassung Leptin-Serumspiegel: Verlauf und Korrelationen

1. Der Leptin-Serumspiegel sinkt im Verlauf der Schwangerschaft.
2. Der Leptin-Serumspiegel korreliert nicht mit der Glukokortikoid-Einnahme, der Krankheitsaktivität, den Aborten in der Vorgeschichte sowie dem Antikörperprofil.
3. Der Leptin-Serumspiegel korreliert mit dem BMI und korreliert nicht mit der BSG, den Lymphozyten oder dem CRP.

4 Diskussion

Die Schwangerschaft stellt das Immunsystem vor eine große Herausforderung: Auf der einen Seite muss es noch seinen Aufgaben gerecht werden, den Körper vor Bakterien, Pilzen und Viren zu schützen, auf der anderen Seite soll es den semiallogenen Fetus nicht angreifen. Bei Frauen mit Autoimmunerkrankungen kommt hier der Faktor dazu, dass sowohl die Autoimmunerkrankung die Schwangerschaft als auch die hormonellen und immunologischen Veränderungen der Schwangerschaft die Erkrankung beeinflussen können. Schwangerschaften mit Autoimmunerkrankungen gelten teilweise als Risikoschwangerschaft, dennoch ist immer noch unklar, warum manche Frauen während der Schwangerschaft einen Schub erleiden und manche Frauen in Remission bleiben. Das Therapiemanagement einer schwangeren Frau mit Autoimmunerkrankungen gestaltet sich kompliziert: Klassische Entzündungsparameter wie BSG oder CRP steigen in der Schwangerschaft physiologischerweise an. Deshalb erscheint es wichtig, unser Verständnis für die Grundlagen für erneute Schübe in der Schwangerschaft zu erweitern und Modelle zu entwickeln, die dieses Phänomen erklären.

Wegmann et al. postulierten zum ersten Mal, dass es während der Schwangerschaft zu einer Verschiebung des Th1/Th2-Verhältnisses kommt (80). Daraus abgeleitet konnte erklärt werden, warum manche Autoimmunerkrankungen während der Schwangerschaft wieder aufflammen und manche nicht. Die vorliegende Arbeit kann teilweise diese Hypothese unterstützen.

4.1 Interpretation der vorgelegten Daten

Durchflusszytometrische Untersuchungen:

Die durchflusszytometrischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die CD3+ T-Zell- und CD4+ T-Helferzell-Zahl relativ zu den CD3+ T-Zellen während der Schwangerschaft von SLE-Patientinnen insgesamt stabil bleibt. Dies unterstützt die Hypothese, dass es sich in der Schwangerschaft eher um ein Phänomen der Verschiebung innerhalb der CD4+-Zellpopulation handelt als eine Veränderung des gesamten Immunsystems.

Die durchflusszytometrischen Untersuchungen der T-Zell-Subpopulationen im FACS Calibur lassen den Schluss zu, dass tendenziell bei den Kollagenosen die btx-aktivierten CD4+/CD69+ Th2-Zellen, aber auch die btx-aktivierten CD8+/CD69+ zytotoxischen T-Zellen im Verlauf der Schwangerschaft ansteigen und postpartal wieder abfallen. Die CD4+/CD69+ Th1-Zellen zeigen eher eine fallende Tendenz im Verlauf der Schwangerschaft. Bei RA-Patientinnen steigt die relative Anzahl an CD4+/CD69+ Th1- und CD4+/CD69+ Th2-Zellen kontinuierlich im Verlauf der Schwangerschaft an.

Die Ergebnisse der Patientinnen mit Kollagenosen decken sich mit den Ergebnissen der Schwangeren mit Krankheitsaktivität, die überrepräsentiert sind in dieser Subgruppenanalyse. Bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität erreicht die relative Anzahl an CD4+/CD69+ Th1- und CD4+/CD69+ Th2-Zellen ihren Höhepunkt im FACS Calibur im 1. Trimenon und fällt im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal ab.

Die Daten zu den CXCR3+ Th1-Zellen im FACS Fortessa lassen sich aufgrund der geringen Anzahl an gemessenen Zellen schlecht interpretieren, dennoch kann festgehalten werden, dass die CXCR3+ Th1-Zellen der Schwangeren mit Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft ansteigen.

Die CCR4+ Th2-Zellen, gemessen im FACS Fortessa, zeigen keine klaren Trends. Interessanterweise zeigt das FACS Fortessa, dass Patientinnen ohne Krankheitsaktivität eine Zunahme der aktivierten Th2-Zellen im 3. Trimenon erleben. Keine klaren Trends zeigen auch die Th2-Zytokine, wie zum Beispiel der IL-13-Zytokinspiegel, der bei den Schwangeren mit Krankheitsaktivität im Verlauf der Schwangerschaft gleichbleibt.

Die Rolle der CD19+/CD69+ B-Zellen und der CD56+/CD69+ NK-Zellen bei Schwangeren mit Autoimmunerkrankungen stellt sich uneinheitlich dar, da selbst innerhalb von Erkrankungsgruppen wie den Kollagenosen sich Differenzen in der relativen Anzahl der Zellpopulationen darstellen:

Der Abfall der CD56+/CD69+ NK-Zellen bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft, sowie der Anstieg im 2.

Trimenon und der Abfall im 3. Trimenon der CD56+/CD69+ NK-Zellen bei Schwangeren mit Krankheitsaktivität entspricht nicht der bisherigen Literatur, die beschreibt, dass sich die Anzahl CD56+/CD69+ NK-Zellen während der „gesunden“ Schwangerschaft nicht verändert und kann so weiter nicht erklärt werden. BCG stimuliert mehrere Zellarten des angeborenen Immunsystems - ein neutraler Stimulationsindex in der Proliferationskinetik würde aber die bisherige Literatur unterstützen (100).

Einen Anstieg der CD19+/CD69+ B-Zellen bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität und der Anstieg im 2. Trimenon und einen Abfall im 3. Trimenon der CD56+/CD69+ NK-Zellen bei Schwangeren mit Krankheitsaktivität kann nur teilweise mit der aktuellen Literatur erklärt werden. Es wird diskutiert, dass Östrogene verantwortlich sind für eine physiologische Suppression der B-Zell-Vorläuferzellen sowie auch die Auswanderung der B-Zellen aus dem Knochenmark reduziert (101). Dies kann tendenziell die Ergebnisse RA und SpA-Patientinnen, sowie allgemein der Patientinnen ohne Krankheitsaktivität erklären, nicht jedoch die Ergebnisse der Patientinnen mit Krankheitsaktivität und der Patientinnen mit Kollagenosen.

Proliferationskinetik:

Vergleicht man die durchflusszytometrischen Ergebnisse mit der Proliferationskinetik lassen sich auch Unterschiede feststellen: Nach Antigenstimulation der Lymphozyten mit den recall-Antigenen PPD- und btx, welche tendenziell die Th1- und Th2-Zellen stimulieren, kommt es zu einem Stimulationsindex unter 1, welcher somit nicht positiv ist. Gründe für die Diskrepanz zwischen den Ergebnissen der durchflusszytometrischen Daten und der Proliferationskinetik könnten sein, dass die Proliferationskinetik durch mehrere Faktoren beeinflusst werden kann: Den Metabolismus der Zellen, die Effizienz der Thymidin-Inkorporation oder die unterschiedliche Phasenverteilung des Zellzyklus in der Population. Zusätzlich muss bedacht werden, dass bei Autoimmunerkrankungen auch langlebige autoreaktive Zellpopulationen in lymphatischen Organen oder im Knochenmark verbleiben, die aber bei

Verwendung von peripherem Blut wie in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst werden.

Zytokin-ELISA:

Die Ergebnisse der Zytokine zeigen auch keine eindeutige Richtung im Hinblick auf eine Th1/Th2-Verschiebung. Es scheint, als ob sich die Produktion des proinflammatorischen $\text{TNF}\alpha$ zwischen Schwangeren mit und ohne Krankheitsaktivität unterscheidet, die Produktion anderer proinflammatorischer Zytokine wie $\text{IFN}\gamma$, IL-6 und $\text{TNF}\beta$ aber keine eindeutigen Trends aufzeigen. Die $\text{TNF}\alpha$ -Produktion steigt bei den Schwangeren mit Krankheitsaktivität im dritten Trimenon, bei den Schwangeren ohne Krankheitsaktivität fällt die $\text{TNF}\alpha$ -Produktion. Diese allgemeine Aktivierung des Immunsystems kann so in unseren durchflusszytometrischen Daten bestätigt werden. Dennoch zeigen die Ergebnisse der IL-10- und IL-13-Produktion, dass auch diese antiinflammatorischen Zytokine je nach Autoimmunerkrankung unterschiedliche Sekretionsmuster zeigen. Außerdem scheint es nicht geklärt, warum es gerade im zweiten Trimenon zu einem Abfall der IL-10-Produktion bei Schwangeren mit und ohne Krankheitsaktivität kommt. In unseren Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Produktion proinflammatorischer Zytokine wie $\text{IFN}\gamma$ nicht per se als schlecht einzuschätzen ist, da Patientinnen ohne Krankheitsaktivität höhere Zytokin-Spiegel beispielsweise an $\text{IFN}\gamma$ in Lymphozytenüberständen aufzeigen als Patientinnen mit Krankheitsaktivität.

Über nicht geklärte Mechanismen scheint es, als ob die Zytokine des angeborenen Immunsystems wie IL-1 α bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität höher sind als bei den Patientinnen mit Krankheitsaktivität.

Hormone und Entzündungsparameter:

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Estradiol im dritten Trimenon bei Schwangeren mit Krankheitsaktivität erniedrigt ist. Das Estradiol erscheint im Verlauf ein genauerer Aktivitätsparameter im dritten Trimenon zu sein als die klassischen Entzündungsparameter BSG, CRP und den Lymphozyten, die hier keinen signifikanten Unterschied zeigen. Dies

unterstreicht die schon in der Einleitung erwähnte Bedeutung des Estradiols im Kontext der Autoimmunerkrankungen.

Auch wenn die Daten nicht signifikant sind, können in den vorliegenden Daten eine Tendenz erkennbar sein, dass hohe Progesteron-Werte mit weniger Krankheitsaktivität einhergehen.

Die Leptin-Werte der Schwangeren mit Lupus unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Kontrolle. Daher könnte die Hypothese formuliert werden, dass passend zum Prolaktin die Verschiebung hin zu Th1-Zytokinen in der Schwangerschaft durch stärker wirkende Hormone wie die Östrogene unterdrückt wird und Leptin nur eine schwache immunmodulierende Wirkung hat.

4.2 Vergleich mit der aktuellen Literatur

Kühnert et al. vergleichen in ihrer Studie gesunde schwangere und nicht-schwangere Frauen. Ihre Daten zeigen, dass es während der Schwangerschaft zu keinen signifikanten Änderungen in den CD8+ und CD4+-Populationen, sowie im CD4+/CD8+-Quotienten kommt (102), was sich mit den Daten aus dieser vorliegenden Arbeit mit ähnlicher Methodik bei Schwangeren mit Autoimmunerkrankungen übereinstimmend zeigt.

Neueste Erkenntnisse der aktuellen Literatur zeigen, dass ein entzündliches, sowie ein anti-entzündliches Milieu in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft essenziell sind. Es scheint wichtig zu sein, dass in der frühen Implantationsphase ein entzündliches Milieu durch die Th1-Zellen vorherrscht, welches gleichermaßen durch verschiedene lokale und systemische Mechanismen ausgelöst wird und auch die Migration von Zellpopulationen im Körper beinhaltet. Dennoch scheint es auch, dass im Verlauf der Schwangerschaft wieder ein antiinflammatorisches Milieu durch die Th2-Zellen und Treg vorliegt (103). Dies lässt sich in der vorliegenden Arbeit so nicht zeigen, die Th2-Zellen steigen tendenziell kontinuierlich an oder zeigen keine klaren Trends, die Th1-Zellen steigen kontinuierlich in beiden Durchflusszytometrie-Untersuchungen an, so dass gerade hier der Unterschied zwischen gesunden

Schwangeren und Schwangeren mit Autoimmunerkrankungen liegt. Auch bezüglich der Zytokine postulieren verschiedene Autoren, dass die Schwangerschaft ein Phänomen der Verschiebung hin zu Th2-Zytokinen sei (80). Dagegen argumentieren neuere Reviews, dass dies auch eine zu starke Vereinfachung der phasenartigen Ausschüttung von Th1- und Th2-Zytokinen sei (104). Die hier vorliegenden Daten zeigen bei ähnlicher Methodik keine klaren Trends in die eine oder andere Richtung auf, was daran liegen könnte, dass viele verschiedene Erkrankungen und Vortherapien zusammen betrachtet werden.

Im zweiten Trimenon soll es zu einer Verschiebung des Th1/Th2-Verhältnisses in Richtung der Th2-Zellen kommen (103). He et al. stellen die Hypothese auf, dass von Stromazellen der Dezidua ausgeschüttetes Chemokin-Ligand 2 (CCL2) dafür verantwortlich ist. Dieser CCL2 induziert eine verstärkte Sekretion von Th2-Zytokinen, eine erhöhte Transkription von Th2-typischen Genabschnitten und eine Unterdrückung der Th1-Zytokine (105). Die Th2-typischen Zytokine erreichen ihren Höhepunkt im zweiten Trimenon. Vor allem sticht IL-10 als antiinflammatorisches Zytokin heraus, das lokal an der Plazenta die Toleranz gegenüber dem allogenen Fetus erhöht. Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie und wiederholter Spontanabort werden auch in Verbindung mit einer erniedrigten IL-10-Produktion gebracht (106). In der hier vorliegenden Arbeit kann dies nicht bestätigt werden; das IL-10 fällt bei den Patientinnen mit Kollagenosen eher im Verlauf der Schwangerschaft, insbesondere im 2. Trimenon. Gerade diese Verschiebung der Zytokine in Richtung der Th2-Zellen im zweiten Trimenon werden diskutiert als Ursache für die Verschlechterung der Symptome bei SLE, da beispielsweise das Th2-Zytokin IL-4 die Differenzierung in Th2-Zellen vorantreibt (107) und B-Zell-Apoptose verhindert (108). Beim SLE ist die Transkription von IL-4 auch grundsätzlich hochreguliert (109). Dennoch muss anerkannt werden, dass dieser scheinbar klare Pathomechanismus im zweiten Trimenon nicht mit dem Zeitpunkt der Schübe zusammenhängt - diese treten ohne klar erkennbares Muster über die gesamte Schwangerschaft und auch danach vermehrt auf (110).

Th17-Zellen produzieren charakteristisch IL-17, welches als proinflammatorisch gilt, da es die Granulopoese sowie IL-6 induziert. Außerdem spielt IL-17 eine

Rolle im Pathomechanismus der Psoriasisarthritis und der rheumatoiden Arthritis (111). Systemisch betrachtet ändert sich die relative Zahl der peripheren Th17-Zellen im Verhältnis zu den T-Helferzellen im Blut während der Schwangerschaft von gesunden Probandinnen nicht, dennoch sammeln sich Th17 in der Dezipua an (112). In der vorliegenden Arbeit steigt der relative Anteil der Th17-Zellen bei den Schwangeren mit und ohne Krankheitsaktivität im Vergleich zu den T-Zellen an, absolut steigt die Zahl der Th17 Zellen bei den Patientinnen mit Krankheitsaktivität an.

Treg spielen als Regulatoren des Immunsystems eine essenzielle Rolle in der Immuntoleranz des semi-allogenen haploidenten Fetus. Die derzeitige Literatur beschreibt eine Treg-Zelle als foxp3+, CD127-/CD25+ Zelle. In dieser Arbeit wurde sie als CD127-/CD25+ charakterisiert, was aber die Vergleichbarkeit mit anderen Publikationen erschwert. Treg sind auch bei Präeklampsie-Patientinnen im Vergleich zu gesunden Schwangeren signifikant erniedrigt (113). In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass Patientinnen mit Krankheitsaktivität weniger Treg als Patientinnen ohne Krankheitsaktivität aufzeigen.

Andere Vorarbeiten zeigen, dass es bei Gesunden während der Schwangerschaft zu keiner Veränderung der B-Zellen kommt (102). Anders in der hier vorliegenden Arbeit; bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität steigen die B-Zellen kontinuierlich im Verlauf der Schwangerschaft und postpartal an, bei Schwangeren mit Krankheitsaktivität haben die B-Zellen einen Höhepunkt im 2. Trimenon.

Zhang et al. berichten, dass aktivierte NK-Zellen bei gesunden Schwangeren nicht-signifikant im dritten Trimenon ansteigen (114). In der vorliegenden Arbeit zeigen sich andere Ergebnisse: Bei Schwangeren ohne Krankheitsaktivität bleiben die NK-Zellen während der Schwangerschaft stabil, steigen postpartal aber wieder auf das pränatale Niveau an. Bei Schwangeren mit Krankheitsaktivität erreichen die NK-Zellen im 2. Trimenon einen Höhepunkt.

Lymphozyten exprimieren intrazellulär und auf ihrer Oberfläche Hormonrezeptoren und werden stark von diesen beeinflusst. Estradiol, Progesteron, Prolaktin und bHCG zeigen in dieser Arbeit physiologische Werte

(115, 116). Die für das Estradiol, Progesteron und Prolaktin in dieser Publikation verwendete Methode des Radio-Immunoassays unterscheidet sich von dem hier verwendeten Chemilumineszenz-Immunoassays, kann hier aber gleich bewertet werden.

Östrogenen kommt in der Schwangerschaft eine besondere Rolle zu, da sie die Proliferation von Treg und Th2 Zellen verstärken. Haghmorad et al. konnten in ihrem Maus-Modell für Experimentelle Autoimmunenzephalitis, welche als Th1-mediierte Erkrankung wie die rheumatoide Arthritis gilt, zeigen, dass Östrogene Transkriptionsfaktoren der Th1- und Th17-Zellen herunter- und die der Th2-Zellen und Treg hochregulieren (117). In den vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit Krankheitsaktivität im dritten Trimenon signifikant weniger Estradiol im Blut vorweisen.

Progesteron verstärkt ähnlich wie die Östrogene die Produktion von Th2-Zytokinen wie IL-4, auch in differenzierten Th1-Zellen (118). Progesteron wirkt über eine Inhibierung des *mammalian target of Rapamycin* (mTor, Säugetier-Ziel von Rapamycin)-Signalweges, das Progesteron führt zu stabileren und effektiveren Treg (119). Die Wirkung des Progesterons auf die Krankheitsaktivität konnte zwar nicht signifikant nachgewiesen werden, dennoch sind Trends in diese Richtung erkennbar, die diese Theorie unterstützen.

Prolaktin steigt während der Schwangerschaft an und bleibt auf hohem Niveau während der Stillzeit (120). Prolaktin agiert ähnlich wie ein Th1-Zytokin und gilt im Gegensatz zu Östrogenen als proinflammatorisch (121). Interessanterweise ist die Schwangerschaft ein Zustand der Hyperprolaktinämie, dessen Wirkung auf das Immunsystem scheinbar durch andere Hormone überlagert wird und es somit während der Schwangerschaft zu einem Th2-Zytokin-Milieu kommt. Dass erneute Schübe der rheumatoiden Arthritis nach der Schwangerschaft beobachtet werden, kann in diesem Zusammenhang so interpretiert werden, dass durch den Wegfall der in der Schwangerschaft herrschenden Regulation des Leptins die erhöhten Prolaktin-Spiegel in der Stillzeit ihr Th1-Zytokin-Wirkprofil zeigen. Diese Hypothese stützend konnte im Maus-Modell bei Kollagen-induzierter Arthritis belegt werden, dass wenn postpartum Prolaktin mit

dem Medikament Bromocriptin blockiert wird, die Stärke der Schübe stark abnimmt (122). Die Datenlage für die Auswirkungen von beta humanem Choriongonadotropin (bhCG) auf das Immunsystem ist schwach, aber dennoch kommt die bisherige Forschung zu dem Schluss, dass bhCG das Verhältnis zwischen Th1/Th2-Zytokinen in Richtung der Th2-Zytokine verändert. Khil, L.-Y. et al. konnten in einem Tierversuch für Autoimmun-Diabetes, eine Th1-mediierte Erkrankung, zeigen, dass bhCG die IFN γ -Produktion verringert und die IL-10 und TGF β -Produktion erhöht und somit die Symptome der Erkrankung mildern (123). Außerdem ist bhCG in der Lage Treg in der Plazenta anzuziehen; Patientinnen mit einer Vorgeschichte von Aborten und ektopen Schwangerschaften weisen weniger bhCG *messenger ribonucleid acid* (mRNA, Boten-Ribonukleinsäure) vor (124). Die Effekte von Prolaktin und bhCG auf die Krankheitsaktivität konnte in dieser Studienpopulation nicht nachgewiesen werden, da diese vermutlich zu schwach wirken. In den oben genannten Studien wurde die Wirkung der Hormone isoliert betrachtet, im menschlichen Körper gibt es noch viele andere Hormone wie das Estradiol, die auf das Immunsystem wirken.

In dieser Arbeit wurden schwangere Patientinnen mit LE mit nicht-schwangeren Patientinnen mit LE verglichen. Laut Literatur wäre zu erwarten, dass zunächst grundsätzlich das Leptin durch die Lupus-Erkrankung erhöht sei (125) und durch die Schwangerschaft (91) die Leptinwerte signifikant höher seien als in den Kontrollen. In dieser Arbeit gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontrollen und Patientinnen. Dies könnte daran liegen, dass in dieser Arbeit die Studienpopulation zu gering war oder in dem oben erwähnten Paper ein Radio-Immunoassay verwendet wurde, welcher eine höhere Sensitivität besitzt als der in dieser Arbeit verwendete ELISA, was vor allem bei niedrig konzentrierten Proben bedeutsam ist.

4.3 Limitationen

Allgemein lässt sich sagen, dass aufgrund des Fehlens gesunder Kontrollen sowie vorheriger Ausgangswerte der Patientinnen keine direkten Vergleichswerte für die hier in dieser Arbeit erhobenen Daten vorliegen. Da keine Vorwerte zu den Patientinnen bekannt sind und der postpartale Termin als

Baseline genommen wird, können postpartal hormonelle Einflüsse auf das Immunsystem, beispielsweise über das Prolaktin, die Daten verändern.

Eine Limitation dieser Arbeit ist es, dass nur wenige Patientinnen mit der gleichen Erkrankung untersucht werden konnten. Dadurch wird die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt, ebenso die Aussagekraft des vorher erwähnten Krankheitsaktivitätsscore. Dieser vermischt verschiedene Pathologien unter einer sehr verallgemeinernden Definition, jedoch verbessert er die statistische Aussagekraft bei einer kleinen Stichprobe der Kohorte und richtet das Augenmerk darauf, dass in der Rheumatologie manche Patienten*innen unter Mischformen von Erkrankungen leiden und sich das Immunsystem und damit auch Autoimmunerkrankungen dynamisch im Laufe des Lebens verändern.

Es ist eine zu starke Vereinfachung, die RA beispielsweise als reine Th1-vermittelte Autoimmunerkrankung zu betrachten. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist weitaus komplexer und beinhaltet vielfältige Immunmechanismen, wie am Beispiel von Rituximab, einem B-Zell-gerichteten Therapeutikum, verdeutlicht wird, welches ein Teil der Leitlinie bei der RA ist, aber bei verschiedenen Studien mit SLE-Patienten keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe gezeigt hat. Dies legt nahe, dass B-Zellen in der Pathogenese der RA eine entscheidende Rolle spielen, während sie beim SLE eine untergeordnete Rolle haben könnten, was auf unterschiedliche zentrale Krankheitsmechanismen hindeutet (126).

Unterschiede zwischen den verschiedenen Durchflusszytometrie-Panels könnten dadurch erklärt werden, dass im FACS Fortessa weniger Schwangere aus dem Kollektiv gemessen wurden und absolut gesehen nur sehr wenige Th1-Zellen in jeder Probe waren. Auf der anderen Seite haben die Ergebnisse des FACS Calibur auch die Limitation, dass das Versuchsprotokoll aufgrund von Lieferproblemen zwischenzeitlich geändert wurde und kryokonservierte Zellen genutzt wurden. Das FACS Calibur konnte zudem keine toten Zellen darstellen. Die Darstellung der absoluten Zahlen im FACS Fortessa ist unvollständig, da das Versuchsprotokoll aufgrund von Lieferproblemen zwischenzeitlich geändert wurde und nach dem Auftauen der Zellen diese nicht nochmal gezählt wurden.

Die Daten des ELISAs müssen mit Vorsicht betrachtet werden, da nur wenige Patientinnen pro Erkrankung untersucht wurden. Die Zytokine wurden im ELISA nur untersucht bei Patientinnen, bei denen alle Verlaufskontrollen vorlagen (optimalerweise 1. Trimenon, 2. Trimenon, 3. Trimenon und postpartal), damit die Vollständigkeit der Angaben gewährt wurde. Ähnliche Kriterien galten für die FACS-Messungen mit dem Fortessa.

Außerdem kam es bei der Durchführung des ELISA häufig zu technischen Herausforderungen, wie zum Beispiel einer unzureichenden Signalstärke, sodass viele Werte unter der Nachweisgrenze lagen, insbesondere beim antiinflammatorischen Zytokin IL-5.

Die große Schwankungsbreite der klinischen Parameter bei Patientinnen mit SLE erfordert wahrscheinlich eine größere Kohorte um signifikante Aussagen bezüglich Leptinspiegel und Krankheitsaktivität machen zu können.

4.4 Ausblick

In dieser Arbeit zeigt sich, dass antiinflammatorische Komponenten des Immunsystems genauer betrachtet werden müssen. In der experimentellen Forschung stellen beispielsweise Treg eine unzureichend erforschte T-Zell-Subpopulation dar in Bezug auf ihre Rolle in Schwangerschaftskomplikationen bei Autoimmunerkrankungen. Treg spielen in fast allen Autoimmunerkrankung eine wichtige Rolle im Pathomechanismus der Erkrankung - die Erforschung der Treg-Untergruppen durch Single Cell Genome/Transcriptome Analysis könnte Einblicke verschaffen, warum bestimmte Patientinnen einen Krankheitsschub in der Schwangerschaft erleiden. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob durch Treg-Therapien wie niedrig dosiertem IL-2 oder der Verabreichung von polyklonalen Tregs akute Schübe in Mausmodellen von Autoimmunerkrankungen verhindert werden können.

Es ist wichtig, in der klinischen Forschung weiterhin nach Möglichkeiten zu suchen, die Anwendung von Biologics bei schwangeren Frauen mit Autoimmunerkrankungen zu ermöglichen. Diese Medikamente haben sich in der Remissionsinduktion von rheumatischen Erkrankungen als sehr effektiv erwiesen. Jedoch werden Schwangere oft von klinischen Studien ausgeschlossen, wodurch es selten möglich ist, für die Nutzung in der Schwangerschaft eine Zulassung für diese Medikamente zu erhalten. Laut ACR-Leitlinie von 2020 kann nur Certolizumab pegol uneingeschränkt in der Schwangerschaft angewendet werden, da dieses Biologic durch den fehlenden Fc-Teil des Antikörpers nicht plazentagängig ist. Andere TNF α -Blocker sollen laut ACR-Leitlinie nur in den ersten beiden Trimestern verwendet werden. Rituximab und Cyclophosphamid können bei lebensbedrohlichen Schüben in Betracht gezogen werden (127). In Bezug auf die JAK-Inhibitoren ist die Datenlage gering, bisherige Überlegungen vermuten, da es sich um sehr kleines Molekül handelt, dass es plazentagängig ist und potenziell den Fetus schädigen kann.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit immunologischen Reaktionen im Verlauf einer Schwangerschaft bei bestehender Autoimmunerkrankung. Das Immunsystem der schwangeren Patientinnen durchläuft eine besondere Entwicklung, da gegenüber dem semiallogenen Fetus Toleranz induziert wird. Diese Veränderungen im Immunsystem wirken auf den Pathomechanismus der Erkrankung und führt bei manchen Autoimmunerkrankungen zu einer Häufung von Krankheitsschüben oder einer Linderung der Krankheitssymptome. In der Vergangenheit wurde postuliert, dass die Verschiebung des Th1/Th2-Verhältnisses in Richtung der Th2-Zellen während der Schwangerschaft dies erklären könnte. In den vorliegenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es gerade bei Patientinnen mit Krankheitsaktivität oft im dritten Trimenon zu einer generellen Aktivierung des Immunsystems kommt. Dennoch kommt es zur Krankheitsschüben und damit eventuell verbundenen Schwangerschaftskomplikationen zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft. Außerdem wurde beobachtet, dass proinflammatorische Th1-Zellen auch gleichermaßen häufig bei Patientinnen ohne Krankheitsaktivität vorkommen, was unterstreicht, dass die Schwangerschaft ein komplexes Geschehen ist, in dem pro- und antiinflammatorische Zustände sich gegenseitig beeinflussen. Die Rolle von Estradiol in diesem Zusammenspiel ist markant, da ein erniedrigter Estradiol-Wert im dritten Trimenon mit einer erhöhten Krankheitsaktivität zusammenhängt. Unsere Daten zeigen, dass es mehr experimenteller und klinischer Forschung bedarf, um das Immunsystem in dieser besonderen Situation besser zu verstehen und die Patientinnen in einer Risikoschwangerschaft besser begleiten zu können.

6 Literaturverzeichnis

1. Holstiege J KK, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J. . Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012-2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03. 2021.
2. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LE. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):191-200.
3. Information) DDIfMDu. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM). Bonn, Deutschland: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM); 2025.
4. Touitou I, Kone-Paut I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(5):811-29.
5. Kwon YC, Chun S, Kim K, Mak A. Update on the Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond. *Cells.* 2019;8(10).
6. Quaglia M, Merlotti G, De Andrea M, Borgogna C, Cantaluppi V. Viral Infections and Systemic Lupus Erythematosus: New Players in an Old Story. *Viruses.* 2021;13(2).
7. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Iaccarino L, Doria A. Environment and systemic lupus erythematosus: an overview. *Autoimmunity.* 2005;38(7):465-72.
8. Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, Mawatari T, Fukushi J, Oyamada A, et al. Preferential accumulation of activated Th1 cells not only in rheumatoid arthritis but also in osteoarthritis joints. *J Rheumatol.* 2011;38(8):1569-75.
9. Brown DM, Lampe AT, Workman AM. The Differentiation and Protective Function of Cytolytic CD4 T Cells in Influenza Infection. *Front Immunol.* 2016;7:93.
10. Funauchi M, Ikoma S, Enomoto H, Horiuchi A. Decreased Th1-like and increased Th2-like cells in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 1998;27(3):219-24.
11. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;74(1):5-17.
12. Del Prete G, De Carli M, Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production. *J Immunol.* 1993;150(2):353-60.
13. Fort MM, Cheung J, Yen D, Li J, Zurawski SM, Lo S, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity.* 2001;15(6):985-95.
14. Leonard WJ, Wan CK. IL-21 Signaling in Immunity. *F1000Res.* 2016;5.
15. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. GM-CSF, IL-3, and IL-5 Family of Cytokines: Regulators of Inflammation. *Immunity.* 2019;50(4):796-811.

16. Zhu X, Zhu J. CD4 T Helper Cell Subsets and Related Human Immunological Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21).
17. Bilate AM, Lafaille JJ. Induced CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in immune tolerance. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:733-58.
18. Calzada D, Baos S, Cremades-Jimeno L, Cardaba B. Immunological Mechanisms in Allergic Diseases and Allergen Tolerance: The Role of Treg Cells. *J Immunol Res.* 2018;2018:6012053.
19. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517.
20. Takaba H, Takayanagi H. The Mechanisms of T Cell Selection in the Thymus. *Trends Immunol.* 2017;38(11):805-16.
21. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell.* 1995;80(5):695-705.
22. Doyle HA, Mamula MJ. Autoantigenesis: the evolution of protein modifications in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(1):112-8.
23. Sanderson NS, Zimmermann M, Eilinger L, Gubser C, Schaeren-Wiemers N, Lindberg RL, et al. Cocapture of cognate and bystander antigens can activate autoreactive B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(4):734-9.
24. Diamond B, Scharff MD. Somatic mutation of the T15 heavy chain gives rise to an antibody with autoantibody specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81(18):5841-4.
25. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060-8.
26. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3):J266-74.
27. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum.* 2008;59(9):1241-8.
28. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Eur J Intern Med.* 2016;32:7-12.
29. Mao R, Zhu L, Long R, Zhou J, Wang X, Wang M, et al. A new insight on evaluation of the fertility and pregnancy outcome in patients with primary Sjogren syndrome: a propensity score matched study in multi-IVF centers. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024;22(1):57.
30. Gupta S, Gupta N. Sjogren Syndrome and Pregnancy: A Literature Review. *Perm J.* 2017;21:16-047.
31. Yurdakul FG, Bodur H, Cay HF, Ucar U, Keskin Y, Sargin B, et al. Familial Mediterranean fever: perspective on female fertility and disease course in pregnancy from a multicenter nationwide network. *Rheumatol Int.* 2024;44(10):2117-27.
32. Pagnoux C, Mahendira D, Laskin CA. Fertility and pregnancy in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013;27(1):79-94.
33. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Saez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, et al. The European Registry on Obstetric

- Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 1000 consecutive cases. *Autoimmun Rev.* 2019;18(4):406-14.
34. Zucchi D, Tani C, Monacci F, Elefante E, Carli L, Parma A, et al. Pregnancy and undifferentiated connective tissue disease: outcome and risk of flare in 100 pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1335-9.
35. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005;4(3):130-6.
36. Balandraud N, Roudier J. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2018;85(2):165-70.
37. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2205-19.
38. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* 1998;27 Suppl 1:S18-24.
39. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-81.
40. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2338-48.
41. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):257-68.
42. Batu ED. Monogenic systemic lupus erythematosus: insights in pathophysiology. *Rheumatol Int.* 2018;38(10):1763-75.
43. Metry AM, Al Salmi I, Al Balushi F, Yousef MA, Al Ismaili F, Hola A, et al. Systemic Lupus Erythematosus: Symptoms and Signs at Initial Presentations. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2019;18(2):142-50.
44. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-12.
45. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther.* 2020;7(3):433-46.
46. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685-99.
47. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):857-69.
48. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-35.
49. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3:iii3-7.
50. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55.

51. Blagojevic J, AlOdhabi KA, Aly AM, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, et al. Pregnancy in Systemic Sclerosis: Results of a Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2020;47(6):881-7.
52. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-39.
53. Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet*. 2005;366(9482):321-31.
54. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A305-10.
55. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjogren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):189-220.
56. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. Immunopathogenesis of primary Sjogren's syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(5):558-65.
57. Kassin SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med*. 2004;164(12):1275-84.
58. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.
59. Fox RI, Fox CM, Gottenberg JE, Dorner T. Treatment of Sjogren's syndrome: current therapy and future directions. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2066-74.
60. Sarkisian T, Ajrapetian H, Beglarian A, Shahsuvarian G, Egiazarian A. Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News*. 2008(156):105-11.
61. Migita K, Uehara R, Nakamura Y, Yasunami M, Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, et al. Familial Mediterranean fever in Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(6):337-43.
62. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhausel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*. 2020;109:102421.
63. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):102774.
64. Yurdakul FG, Bodur H, Cay HF, Ucar U, Keskin Y, Sargin B, et al. Familial Mediterranean fever: perspective on female fertility and disease course in pregnancy from a multicenter nationwide network. *Rheumatol Int*. 2023.
65. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
66. Lane SE, Watts R, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2005;7(4):270-5.
67. Flint J, Morgan MD, Savage CO. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(3):463-77.
68. Shavit E, Alavi A, Sibbald RG. Vasculitis-What Do We Have to Know? A Review of Literature. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018;17(4):218-26.

69. Clowse ME, Richeson RL, Pieper C, Merkel PA, Vasculitis Clinical Research C. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1370-4.
70. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(4):389-93.
71. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood*. 2011;118(17):4714-8.
72. Castro-Marrero J, Balada E, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. Genetic risk factors of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2009;147(3):289-96.
73. Pardos-Gea J, Marques-Soares JR, Bujan S, Ordi-Ros J, Alijotas-Reig J. Persistent thrombocytopenia predicts poor long-term survival in patients with antiphospholipid syndrome: a 38-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(3):1053-61.
74. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(2):CD002859.
75. Hum RM, Lilleker JB, Lamb JA, Oldroyd AGS, Wang G, Wedderburn LR, et al. Comparison of clinical features between patients with anti-synthetase syndrome and dermatomyositis: results from the MYONET registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(8):2093-100.
76. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, Danko K, Vencovsky J, Fisher B, et al. Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(4):206-11.
77. Rubio J, Kyttaris VC. Undifferentiated Connective Tissue Disease: Comprehensive Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2023;25(5):98-106.
78. Ruiz-Irastorza G, Lima F, Alves J, Khamashta MA, Simpson J, Hughes GR, et al. Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol*. 1996;35(2):133-8.
79. Barrett JH, Brennan P, Fiddler M, Silman AJ. Does rheumatoid arthritis remit during pregnancy and relapse postpartum? Results from a nationwide study in the United Kingdom performed prospectively from late pregnancy. *Arthritis and Rheumatism*. 1999;42(6):1219-27.
80. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. 1993;14(7):353-6.
81. Ostensen M, Forger F, Nelson JL, Schuhmacher A, Hebisch G, Villiger PM. Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):839-44.

82. Forger F, Villiger PM. Immunological adaptations in pregnancy that modulate rheumatoid arthritis disease activity. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(2):113-22.
83. Desai MK, Brinton RD. Autoimmune Disease in Women: Endocrine Transition and Risk Across the Lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:265.
84. Ahn JJ, O'Mahony J, Moshkova M, Hanwell HE, Singh H, Zhang MA, et al. Puberty in females enhances the risk of an outcome of multiple sclerosis in children and the development of central nervous system autoimmunity in mice. *Mult Scler*. 2015;21(6):735-48.
85. Holmqvist P, Wallberg M, Hammar M, Landtblom AM, Brynhildsen J. Symptoms of multiple sclerosis in women in relation to sex steroid exposure. *Maturitas*. 2006;54(2):149-53.
86. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(5):371-9.
87. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394(6696):897-901.
88. Lourenco EV, Liu A, Matarese G, La Cava A. Leptin promotes systemic lupus erythematosus by increasing autoantibody production and inhibiting immune regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(38):10637-42.
89. De Sanctis JB, Zabaleta M, Bianco NE, Garmendia JV, Rivas L. Serum adipokine levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2009;42(4):272-4.
90. Vadacca M, Margiotta D, Rigon A, Cacciapaglia F, Coppolino G, Amoroso A, et al. Adipokines and systemic lupus erythematosus: relationship with metabolic syndrome and cardiovascular disease risk factors. *J Rheumatol*. 2009;36(2):295-7.
91. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J, et al. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res*. 1998;50(5):276-83.
92. Ning Y, Williams MA, Muy-Rivera M, Leisenring WM, Luthy DA. Relationship of maternal plasma leptin and risk of pre-eclampsia: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15(3):186-92.
93. Piguet PF, Vassalli P. Study of the thymic-derived or -independent nature of mouse spleen cells induced to proliferate in culture by various mitogens and antigens. *Eur J Immunol*. 1973;3(8):477-83.
94. Covian C, Fernandez-Fierro A, Retamal-Diaz A, Diaz FE, Vasquez AE, Lay MK, et al. BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. *Front Immunol*. 2019;10:2806.
95. Barth H, Klein K, Bortlein A, Guseo A, Berg PA, Wietholter H, et al. Analysis of immunoregulatory T-helper cell subsets in patients with multiple sclerosis: relapsing-progressive course correlates with enhanced T H1, relapsing-remitting course with enhanced T H0 reactivity. *J Neuroimmunol*. 2002;133(1-2):175-83.

96. Barth H, Berg PA, Klein R. Methods for the in vitro determination of an individual disposition towards TH1- or TH2-reactivity by the application of appropriate stimulatory antigens. *Clin Exp Immunol.* 2003;134(1):78-85.
97. Rajewsky MF. [Cell proliferation in normal and malignant tissues: H3-thymidine incorporation in vitro under standard conditions]. *Biophysik.* 1966;3(1):65-93.
98. Rudra D, deRoos P, Chaudhry A, Niec RE, Arvey A, Samstein RM, et al. Transcription factor Foxp3 and its protein partners form a complex regulatory network. *Nat Immunol.* 2012;13(10):1010-9.
99. Klein S, Kretz CC, Krammer PH, Kuhn A. CD127(low/-) and FoxP3(+) expression levels characterize different regulatory T-cell populations in human peripheral blood. *J Invest Dermatol.* 2010;130(2):492-9.
100. Meggyes M, Miko E, Polgar B, Bogar B, Farkas B, Illes Z, et al. Peripheral blood TIM-3 positive NK and CD8+ T cells throughout pregnancy: TIM-3/galectin-9 interaction and its possible role during pregnancy. *PLoS One.* 2014;9(3):e92371.
101. Medina KL, Smithson G, Kincade PW. Suppression of B lymphopoiesis during normal pregnancy. *J Exp Med.* 1993;178(5):1507-15.
102. Kuhnert M, Strohmeier R, Stegmuller M, Halberstadt E. Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998;76(2):147-51.
103. Graham JJ, Longhi MS, Heneghan MA. T helper cell immunity in pregnancy and influence on autoimmune disease progression. *J Autoimmun.* 2021;121:102651.
104. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425-33.
105. He YY, He XJ, Guo PF, Du MR, Shao J, Li MQ, et al. The decidual stromal cells-secreted CCL2 induces and maintains decidual leukocytes into Th2 bias in human early pregnancy. *Clin Immunol.* 2012;145(2):161-73.
106. Thaxton JE, Sharma S. Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):482-91.
107. Swain SL, Weinberg AD, English M, Huston G. IL-4 directs the development of Th2-like helper effectors. *J Immunol.* 1990;145(11):3796-806.
108. Mori M, Morris SC, Orekhova T, Marinaro M, Giannini E, Finkelman FD. IL-4 promotes the migration of circulating B cells to the spleen and increases splenic B cell survival. *J Immunol.* 2000;164(11):5704-12.
109. Richaud-Patin Y, Alcocer-Varela J, Llorente L. High levels of TH2 cytokine gene expression in systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin.* 1995;47(4):267-72.
110. Clowse ME. Lupus activity in pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(2):237-52, v.
111. Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontol 2000.* 2015;69(1):142-59.
112. Nakashima A, Ito M, Yoneda S, Shiozaki A, Hidaka T, Saito S. Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(2):104-9.

113. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol.* 2009;183(11):7023-30.
114. Zhang J, Shynlova O, Sabra S, Bang A, Briollais L, Lye SJ. Immunophenotyping and activation status of maternal peripheral blood leukocytes during pregnancy and labour, both term and preterm. *J Cell Mol Med.* 2017;21(10):2386-402.
115. Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes.* 1992;41(12):1651-9.
116. Korevaar TI, Steegers EA, de Rijke YB, Schalekamp-Timmermans S, Visser WE, Hofman A, et al. Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R Study. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(9):1057-66.
117. Haghmorad D, Amini AA, Mahmoudi MB, Rastin M, Hosseini M, Mahmoudi M. Pregnancy level of estrogen attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in both ovariectomized and pregnant C57BL/6 mice through expansion of Treg and Th2 cells. *J Neuroimmunol.* 2014;277(1-2):85-95.
118. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol.* 1995;155(1):128-33.
119. Lee JH, Lydon JP, Kim CH. Progesterone suppresses the mTOR pathway and promotes generation of induced regulatory T cells with increased stability. *Eur J Immunol.* 2012;42(10):2683-96.
120. Hill PD, Chatterton RT, Jr., Aldag JC. Serum prolactin in breastfeeding: state of the science. *Biol Res Nurs.* 1999;1(1):65-75.
121. Matera L, Mori M, Geuna M, Buttiglieri S, Palestro G. Prolactin in autoimmunity and antitumor defence. *J Neuroimmunol.* 2000;109(1):47-55.
122. Whyte A, Williams RO. Bromocriptine suppresses postpartum exacerbation of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(7):927-8.
123. Khil LY, Jun HS, Kwon H, Yoo JK, Kim S, Notkins AL, et al. Human chorionic gonadotropin is an immune modulator and can prevent autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetologia.* 2007;50(10):2147-55.
124. Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S, Engeland K, Langwisch S, Dolaptchieva M, et al. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *J Immunol.* 2009;182(9):5488-97.
125. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, Sugiyama H, Yamamura M, Maeshima Y, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1545-52.
126. Shah K, Cragg M, Leandro M, Reddy V. Anti-CD20 monoclonal antibodies in Systemic Lupus Erythematosus. *Biologicals.* 2021;69:1-14.

127. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(4):529-56.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin II, im Immunpathologischen Labor unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Reinhild Klein durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Reinhild Klein und Frau Dr. Ann-Christin Pecher. Die Schwangerschaftshormone (Prolaktin, Estradiol, Progesteron und bhCG) sowie das CRP, C3, die BSG und die Lymphozyten wurden über das Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen bestimmt. Sämtliche Versuche wurden (nach Einarbeitung durch die wissenschaftlichen Mitarbeiterin Frau Sandra Plankenhorn) von mir eigenständig durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 15.04.2025

8 Danksagung

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Prof. Reinhild Klein für die Bereitstellung des Themas, der Arbeitsmöglichkeiten im immunpathologischen Labor, die ausgezeichnete Betreuung und die wertvollen Ratschläge bedanken.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Ann-Christin Pecher für die unermüdliche Unterstützung und Korrekturen sowie die Hilfe bei der Teilnahme am EULAR sowie am IZKF.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen des Immunpathologischen Labors für die Unterstützung und den herzlichen Umgang bedanken. Vielen Dank an Martina Bruder, Gülay Demirel, Susanne Duman, Elwira Herdt, Beate Preuß, Ute Rückwaldt und Silke Tamasi. Insbesondere möchte ich mich bei Sandra Plankenhorn für die Einarbeitung in die Methodik, dem Erlernen von präzisiertem Arbeiten und der Motivation während meiner Zeit im Labor bedanken.

Für die finanzielle Förderung sowie den bereichernden Veranstaltungen bin ich dem IZKF-Promotionskolleg der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen und den Koordinatorinnen Frau Dr. Inka Montero und Frau Dr. Tanja Rieß sehr dankbar.

Ich danke der FACS Core Facility für die Bereitstellung und Instandhaltung der Geräte.

Zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern, meinem Bruder Maximilian sowie meinen Freunden, die mich während meiner Doktorarbeit und meines Studiums immer unterstützt haben und diese Zeit besonders für mich so besonders gemacht haben.

9. Lebenslauf