

Wichtiger Hinweis

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die bisherige Studienlage zum Nutzen einer Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren beim Systemischen Lupus Erythematoses geben. Dieser wurde nach bestem Wissen erstellt und mit größtmöglicher Sorgfalt geprüft. Die Abschlussarbeit wurde von beiden Prüfern mit der Note 1,3 bewertet.

Es wird dennoch ausdrücklich darauf hingewiesen, dass der Inhalt ausschließlich zu Informationszwecken bestimmt ist. Die Informationen stellen keinen Ersatz für die Beratung und Untersuchung durch einen Arzt bzw. Ernährungsberater dar.

Demnach kann für eventuelle Nachteile oder Schäden, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen, inklusive der Inhalte zitierter Websites und Veröffentlichungen anderer Autoren, verursacht wurden, grundsätzlich keine Haftung übernommen werden.

RHEINISCHE FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT BONN

Landwirtschaftliche Fakultät

Bachelorarbeit

Im Rahmen des Bachelorstudienganges
Ernährungs- und Lebensmittelwissenschaften

Zur Erlangung des Grades

„Bachelor of Science“

**"Der Einfluss einer Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren auf
die klinische Ausprägung des
Systemischen Lupus Erythematoses"**

Vorgelegt von:

Esther Sarah Maria Bergheim

1861144

Vorgelegt am: 15.12.2016

1. Prüfender: Herr Dr. Karl Peter Linscheid
2. Prüfende: Frau PD Dr. Sarah Egert

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit „Der Einfluss einer Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren auf die klinische Ausprägung des Systemischen Lupus Erythematoses“ selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form oder auszugsweise im Rahmen einer anderen Prüfung noch nicht vorgelegt worden.

Bonn, den 14.12.2016

Unterschrift der Studierenden

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	I
II. Abbildungsverzeichnis	IV
III. Tabellenverzeichnis	V
IV. Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung und Zielsetzung	1
2. Krankheitsbild des Systemischen Lupus Erythematodes	2
2.1. Inzidenz und Prävalenz	2
2.2. Symptomatik	2
2.3. Mortalität	4
2.4. Pathogenese	4
2.4.1. Genetische Veränderungen.....	4
2.4.2. Veränderungen der T-Zellen und der Zytokinproduktion.....	5
2.4.3. Veränderungen der B-Zellen	6
2.4.4. Verstärkte Apoptose und reduzierte Clearance	7
2.4.5. Neutrophile Granulozyten und neutrophile extrazelluläre Traps	7
2.4.6. Verstärkte Stimulation der dendritischen Zellen.....	8
2.4.7. Beeinträchtigungen der Natürlichen Killerzellen	9
2.4.8. Organschäden durch Immunkomplexe und Thrombosen	9
2.5. Risikofaktoren	9
2.6. Diagnostik	11
2.7. Beurteilung des Patienten	13
2.8. Therapie.....	14
3. Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren: Ernährungsrelevante Formen und Metabolismus	14
3.1. Metabolismus von Linol- und α -Linolensäure	14
3.2. Rolle der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Eicosanoidsynthese.....	16
4. Omega-3-Fettsäuren-Supplementation beim Systemischen Lupus Erythematodes.....	17
4.1. Übersicht der Humanstudien	17
4.2. Medikation der Probanden	19
4.3. Veränderung des Fettsäuremusters durch Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren beim Systemischen Lupus Erythematodes.....	20
4.4. Immunsystem.....	22
4.4.1. Eicosanoide	22
4.4.1.1. Die Rolle proinflammatorischer Eicosanoide beim Systemischen Lupus Erythematodes.....	22
4.4.1.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Eicosanoid-Synthese beim Systemischen Lupus Erythematodes	23
4.4.2. Zytokine	24

I. Inhaltsverzeichnis

4.4.2.1.	Zytokinveränderungen beim Systemischen Lupus Erythematoses.....	24
4.4.2.2.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Zytokinproduktion beim Systemischen Lupus Erythematoses	26
4.4.3.	Lymphozyten.....	27
4.4.3.1.	Veränderungen der Lymphozyten beim Systemischen Lupus Erythematoses.....	27
4.4.3.2.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Leukozyten beim Systemischen Lupus Erythematoses	28
4.4.4.	Autoantikörper.....	28
4.4.4.1.	Antinukleäre Antikörper und Antiphospholipid-Antikörper beim Systemischen Lupus Erythematoses	28
4.4.4.2.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Autoantikörper-Produktion beim Systemischen Lupus Erythematoses	29
4.4.5.	Komplementsystem.....	29
4.4.5.1.	Die Bedeutung des Komplementsystems in der Pathogenese des Systemischen Lupus Erythematoses	29
4.4.5.2.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Komplementwerte beim Systemischen Lupus Erythematoses	30
4.4.6.	Adhäsionsmoleküle	31
4.4.6.1.	Die Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 und ihre Rezeptoren beim Systemischen Lupus Erythematoses	31
4.4.6.2.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Adhäsionsmoleküle und Integrine beim Systemischen Lupus Erythematoses	32
4.5.	Kardiovaskuläre und prothrombotische Faktoren	32
4.5.1.	Kardiovaskuläre und prothrombotische Risikofaktoren beim Systemischen Lupus Erythematoses	32
4.5.2.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf den Blutdruck beim Systemischen Lupus Erythematoses	33
4.5.3.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Thrombozytenaggregation und die Hämorheologie beim Systemischen Lupus Erythematoses	34
4.5.4.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Blutlipide beim Systemischen Lupus Erythematoses	36
4.5.5.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Endothelfunktion beim Systemischen Lupus Erythematoses	37
4.5.6.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf Adiponektin und Leptin beim Systemischen Lupus Erythematoses.....	38
4.5.7.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf Glucose- und Insulinspiegel beim Systemischen Lupus Erythematoses.....	38
4.6.	Niere	38
4.6.1.	Nierenbeteiligung beim Systemischen Lupus Erythematoses	38
4.6.2.	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Nierenfunktion beim Systemischen Lupus Erythematoses	39

I. Inhaltsverzeichnis

4.7. Oxidativer Stress.....	40
4.7.1. Antioxidativer Status und oxidativer Stress beim Systemischen Lupus Erythematoses	40
4.7.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf den antioxidativen Status beim Systemischen Lupus Erythematoses.....	41
4.8. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Krankheitsaktivität des Systemischen Lupus Erythematoses	42
5. Diskussion.....	43
6. Fazit und Ausblick	54
V. Literaturverzeichnis	57
VI. Bildquellen	67
VII. Internetquellen	68

II. Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1:</u>	Metabolismus der essentiellen Fettsäuren (Kasper 2009)	15
<u>Abbildung 2:</u>	Chemische Strukturformeln der ernährungsrelevanten Omega-3-Fettsäuren (Koch 2004)	15
<u>Abbildung 3:</u>	Synthese pro- und antiinflammatorischer Eicosanoide (Fürst et al. in Hartig et al. Hrsg. 2004)	16

III. Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u>	SLICC-Klassifikation des Systemischen Lupus Erythematoses Übersetzt nach: https://synapse.koreamed.org/ArticleImage/1010JRD/jrd-20-209-i002-l.jpg ; 30.11.2016	12
<u>Tabelle 2:</u>	Humanstudien zur Omega-3-Fettsäuren-Supplementation beim Systemischen Lupus Erythematoses (eigene Erstellung)	17
<u>Tabelle 3:</u>	Medikation der Probanden (eigene Erstellung)	19
<u>Tabelle 4:</u>	Veränderung des Fettsäuremusters durch Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren beim Systemischen Lupus Erythematoses (eigene Erstellung)	20
<u>Tabelle 5:</u>	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf Hämorheologie und Thrombozytenaggregation beim Systemischen Lupus Erythematoses (eigene Erstellung)	34
<u>Tabelle 6:</u>	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Blutlipide beim Systemischen Lupus Erythematoses (eigene Erstellung)	36
<u>Tabelle 7:</u>	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Nierenfunktion beim Systemischen Lupus Erythematoses (eigene Erstellung)	39
<u>Tabelle 8:</u>	Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Krankheitsaktivität des Systemischen Lupus Erythematoses (eigene Erstellung)	42

IV. Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
AARDA	American Autoimmune Related Diseases Association
aCL-AK	Anticardiolipin-Antikörper
ACLE	akuter kutaner Lupus Erythematodes
ACR	American College of Rheumatology
AK	Antikörper
ALA	α -Linolensäure
AM	Antimalariamittel
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-Sm-AK	Anti-Smith-Antikörper
APL-AK	Antiphospholipid-Antikörper
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ARA	American Rheumatism Association
Auto-AK	Auto-Antikörper
BAFF	B-Cell-Activating Factor
BILAG	British Isles Lupus Assessment Group
CAT	Katalase
CCLE	chronischer kutaner Lupus Erythematodes
CD	Cluster of Differentiation
CLE	kutaner Lupus Erythematodes
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CR	Komplementrezeptor
CVD	kardiovaskuläre Erkrankungen
DGLA	Dihomo-Gamma-Linolensäure
DHA	Docosahexaensäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNase	Desoxyribonuklease
DPA	Docosapentaensäure
dsDNA	Doppelstrang-DNA
DSS	diastolische Schubspannung
DZ	dendritische Zelle
EBNA-1	Epstein-Barr-nukleäres Antigen-1
EBV	Epstein-Barr-Virus
EFSA	European Food Safety Authority
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
EPA	Eicosapentaensäure
ESR	Erythrozyten-Sedimentationsrate
FMD	Fluss-medierte Dilatation
FS	Fettsäure
GLA	Gamma-Linolensäure
GPX	Glutathion-Peroxidase
GSH	Glutathion
GSR	Glutathion-Reduktase
GST	Glutathion-S-Transferase

IV. Abkürzungsverzeichnis

H ₂ O ₂	Hydrogenperoxid
HDL	High Density Lipoprotein
HMGB-1	High-Mobility-Group-Protein B1
HOMA	Homeostasis Model Assessment
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
ICLE	intermittierender kutaner Lupus Erythematodes
IFN	Interferon
IL	Interleukin
LA	Linolsäure
LDL	Low Density Lipoprotein
LFA-1	Leukocyte-Function-Associated Antigen-1
LN	Lupus Nephritis
LOX	Lipoxygenase
Lp(a)	Lipoprotein a
LPS	Lipopolysaccharide
LTB ₄	Leukotrien B ₄
Mac-1	Macrophage-1 Antigen
MHC	Major Histocompatibility Complex
n ₃	Omega-3
n ₆	Omega-6
NET	neutrophile extrazelluläre Traps
NF-κB	Nuklear Faktor κB
NK	natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffmonoxid
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
oxLDL	oxidiertes LDL
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PGA	Physician Global Assessment
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
PGI ₃	Prostaglandin I ₃
piHDL	proinflammatorisches HDL
PPAR _γ	Peroxisomen-Proliferations-aktivierter Rezeptor γ
PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäure
RA	rheumatoide Arthritis
RNA	Ribonukleinsäure
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SCLE	subakuter kutaner Lupus Erythematodes
sdLDL	small dense LDL
sICAM-1	Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1
SLAM	Systemic Lupus Activity Measure
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosis Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SMR	standardisierte Mortalitätsrate
SOD	Superoxid-Dismutase

IV. Abkürzungsverzeichnis

ssDNA	Einzelstrang-DNA
sVCAM-1	Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1
TAG	Triglyceride
TGF- β	Transforming growth factor β
Th-Zelle	T-Helfer-Zelle
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF	Tumornekrosefaktor
Treg	regulatorische T-Zelle
TXA2	Thromboxan A2
TXB2	Thromboxan B2
VAS	visuelle Analog-Skala
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VLA-4	Very Late Antigen-4
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

1. Einleitung und Zielsetzung

Unter den weit über 100 bekannten Autoimmunerkrankungen (nach Liste der American Autoimmune Related Diseases Association (AARDA) 2016) gilt der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) mit seinem heterogenen multisystemischen Krankheitsbild als Prototyp der systemischen Autoimmunerkrankungen (Yazdany et al. in Wallace et al. Hrsg. 2013). Die zur Therapie des SLE eingesetzten nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoide, Immunsuppressiva und Antimalariamittel (AM) haben neben ihrem therapeutischen Nutzen eine Vielzahl an unerwünschten Nebenwirkungen (Vgl. Ishimori et al., Kirou et al., McCune et al., Aviña-Zubieta et al. in Wallace et al. Hrsg. 2013). Ergänzende Therapiemöglichkeiten mit geringeren adversen Effekten, die gegebenenfalls zur Reduktion dieser Medikation beitragen können, sind daher von Interesse.

Querschnittsstudien fanden Hinweise auf eine verringerte Gesamtaufnahme an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) (Elkan et al. 2012) und reduzierte Werte der Omega-3 (n3)-Fettsäure (FS) Eicosapentaensäure (EPA) in den Erythrozyten von SLE-Patienten (Aghdassi et al. 2011) im Vergleich zu Gesunden, sowie eine Korrelation zwischen verringerten n3-FS im Fettgewebe und der Krankheitsaktivität des SLE wie auch dem Vorliegen arteriosklerotischer Plaques (Elkan et al. 2012).

Die n3-FS EPA konkurriert mit der Omega-6 (n6)-FS Arachidonsäure (AA) um das Cyclooxygenase (COX)-/Lipoxygenase (LOX)-Enzymsystem, wobei aus AA proinflammatorische Eicosanoide der 2er- und 4er-Serie und aus EPA antiinflammatorische Eicosanoide der 3er- und 5er-Serie gebildet werden (Fürst et al. in Hartig et al. 2004). NSAR nutzen als COX-Hemmer ebenfalls diesen enzymatischen Weg zur Inhibierung der über COX gebildeten entzündungsvermittelnden Prostaglandine (Ishimori et al. 2013).

Der Einsatz von n3-FS zeigte bereits Erfolge in der Behandlung der ebenfalls autoimmun bedingten rheumatoiden Arthritis (RA) in Form einer Verringerung der Gelenkschmerzen und der Morgensteifigkeit, einhergehend mit einer Reduktion antiinflammatorischer Analgetika (Simopoulos 2002). Studien an murinen Modellen des SLE fanden ein verlängertes Überleben sowie eine Reduktion Lupus-typischer Auto-Antikörper (Auto-AK) und der Lupus Nephritis (LN) bedingten Proteinurie durch n3-FS-reiche Diäten (Petri 2001, Pestka 2010).

Die Bachelorarbeit soll einen Überblick über die Studienlage zum Einfluss einer Supplementation mit n3-FS auf die klinische Ausprägung des SLE geben. Die untersuchten Parameter sollen dabei im Studienteil zu Beginn jedes Unterkapitels in den Kontext der Pathogenese eingeordnet werden. Aufgrund des begrenzten Umfangs einer Bachelorarbeit und der eingeschränkten Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierstudien auf den Menschen soll der Fokus auf der Auswertung von Humanstudien liegen. Ergebnisse aus Studien zur n3-FS-Supplementation an murinen Modellen des SLE sollen nur ergänzend zur Einordnung

in die Pathogenese und im Diskussionsteil herangezogen werden. Ziel ist die Bewertung des therapeutischen Nutzens einer Supplementation mit n3-FS als unterstützende Behandlung beim SLE sowie einen Ausblick auf mögliche weitere Forschungsansätze für Humanstudien, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus Tierexperimenten.

2. Krankheitsbild des Systemischen Lupus Erythematoses

2.1. Inzidenz und Prävalenz

Der SLE ist eine weltweit auftretende Autoimmunerkrankung, jedoch variieren Inzidenz und Prävalenz je nach geographischer Region. Die globale Krankheitsrate liegt bei ≤ 1 bis 23 pro 100.000 Personen für die Inzidenz und 6,5 bis 150 pro 100.000 Personen für die Prävalenz (Ugarte-Gil et al. in Tsokos Hrsg. 2016). Die weltweiten Schwankungen sind vermutlich begründet in den verschiedenen geographischen und sozioökonomischen Bedingungen, unterschiedlicher Qualität der Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten, sowie genetischen Faktoren, wobei der SLE in nicht-kaukasischen Bevölkerungsgruppen gehäuft aufzutreten scheint. Da ethnisch-genetische und sozioökonomische Faktoren oft stark korrelieren, sind Rückschlüsse auf die tatsächliche Ursache der unterschiedlichen Krankheitsraten schwierig (Simard et al. in Schur et al. Hrsg. 2012, Ugarte-Gil et al. 2016). Die Krankheit tritt in allen Altersgruppen auf, jedoch zeigt sich eine Häufung zwischen dem 15. und 55. Lebensjahr (vgl. Ugarte-Gil 2016 und Simard et al. 2012). In allen Altersklassen findet sich eine Prädominanz beim weiblichen Geschlecht mit einer 2:1 Erkrankungsrate zwischen Frauen und Männern, die im geburtsfähigen Alter auf 12:1 ansteigt (Simard et al. 2012).

2.2. Symptomatik

Als multisystemisches Krankheitsbild zeigt sich der SLE durch ein breites Spektrum an klinischen und serologischen Manifestationen und ist gekennzeichnet durch einen dynamischen, häufig intermittierenden und schwer vorhersehbaren Krankheitsverlauf (Mahieu et al. in Tsokos Hrsg. 2016, Hinojosa-Azaola et al. in Wallace et al. Hrsg. 2013). Sein Symptompektrum reicht von einer milden Ausprägung mit Haut- oder Gelenkbeteiligung bis hin zu schweren Verlaufsformen mit Beeinträchtigung lebenswichtiger Organe (Hinojosa-Azaola et al. 2013). Häufig treten unspezifische konstitutionelle Symptome wie Fatigue, Fieber, Gewichtsverlust und Lymphadenopathie auf, bei denen andere Ursachen, wie Infektionen oder maligne Tumoren, ausgeschlossen werden müssen (Shaharir et al. in Tsokos Hrsg. 2016).

Kutane Manifestationen sind häufig das erste auftretende Krankheitsanzeichen und finden sich im Verlauf bei ca. 75% der Patienten. Zu unterscheiden sind nicht-Lupus-spezifische Manifestationen wie z.B. die kutane Vaskulitis, Durchblutungsstörungen im Rahmen des Raynaud Syndroms, Hautnekrosen, Ulzerationen, allgemeine Photosensitivität und

Krankheitsbild des Systemischen Lupus Erythematoses

Nagelveränderungen von den vier spezifischen Subtypen des kutanen Lupus Erythematoses (CLE). Diese umfassen den akuten kutanen Typ (ACLE), u.a. mit Auftreten des typischen „Schmetterlingsekzems“ oder Haarausdünnungen, den typischerweise photosensitiven subakuten kutanen Lupus (SCLE), den chronischen kutanen Typ (CCLE) mit u.a. diskoiden Läsionen, sowie den intermittierenden kutanen Lupus Erythematoses (ICLE), die am stärksten photosensitive Verlaufsform des CLE (Chong et al. in Wallace et al. Hrsg. 2013, Kuhn et al. in Tsokos Hrsg. 2016).

Neben den kutanen Symptomen gehören Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates wie Arthritis, Myalgien und seltener Myositis, Osteoporose und Osteonekrose, sowie muskuloskeletale Infektionen zu den häufigsten Manifestationen des SLE (Navarra et al. in Wallace 2013, Horowitz et al. in Tsokos 2016).

Hinweise auf eine Nierenbeteiligung in Form einer durch Ablagerung von Immunkomplexen (IC) bedingten LN findet sich in histologischen Untersuchungen bei bis zu 90% der Patienten. Auch andere Faktoren, wie thrombotische Mikroangiopathien, können ursächlich für Nierenschäden beim SLE sein. Jedoch entwickeln nur ca. 38% der Patienten eine klinisch auffällige Nierenerkrankung. Sie tritt oft erst später im Krankheitsverlauf auf und ist mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Rovin et al. in Tsokos Hrsg. 2016).

Studien belegen eine zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren stärkere Anfälligkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) beim SLE. Das Risiko für Myokardinfarkte sowie vorzeitige Arteriosklerose ist erhöht. Ein Grund hierfür sind Nebenwirkungen der Glukokortikoid-Therapie wie Bluthochdruck, Dyslipidämie, Übergewicht und Diabetes (McMahon et al. in Wallace 2013, Manzi in Tsokos 2016). Zusätzlich zeigt sich eine Korrelation zwischen Nierenbeteiligung sowie Krankheitsaktivität, -dauer und -schäden und einem erhöhten Arteriosklerose-Risiko, deren Kausalität noch nicht vollständig verstanden ist (McMahon et al. 2013).

Durch Antiphospholipid-Antikörper (APL-AK) kann sich ein sekundäres Antiphospholipid-syndrom (APS) entwickeln (Bermas in Schur et al. Hrsg. 2012). Dieses gilt als die häufigste Form einer erworbenen Thrombophilie (Lateef et al. in Wallace et al. 2013) und ist gekennzeichnet durch klinische Manifestationen wie thrombotisch-okklusive Vaskulopathien mit Lungenembolien, Schlaganfällen, Herzinfarkten, Glomerulonephritis, dem Auftreten einer Livedo reticularis sowie Schwangerschaftskomplikationen und Fehlgeburten (Simard et al. 2012, Lateef et al. 2013). Entgegengesetzt kann im Rahmen eines APS aber auch eine autoimmunbedingte Thrombozytopenie auftreten (Bermas et al. 2012). APL-AK finden sich bei 30-40% der Lupus-Patienten, jedoch entwickelt nur ca. 1/3 von ihnen klinische Manifestationen (Lateef et al. 2013).

Bestimmte Krebsarten wie maligne Lymphome, Lungenkrebs und Gebärmutterhalskrebs treten beim SLE gehäuft auf (Tissera et al. in Tsokos Hrsg. 2016). Weiterhin kann eine Leberbeteiligung, u.a. in Form einer autoimmunen, viralen oder medikamenteninduzierten Hepatitis, nodulärer Hyperplasien, sowie thromboembolischer Leberkomplikationen vorliegen. Auch eine akute Pankreatitis tritt beim SLE häufiger auf als bei Gesunden (Mok in Tsokos Hrsg. 2016). Weitere Manifestationen sind Augenbeteiligungen, pulmonale, gastrointestinale, neuropsychiatrische sowie hämatologische Symptome wie Anämien oder Leukopenien und ein durch Dysfunktion des Immunsystems und immunsuppressive Therapien erhöhtes allgemeines Infektionsrisiko (Vgl. Goldberg et al., Kalman et al., Khoshbin, Bhatt et al. in Schur Hrsg. 2012, Devlin et al. in Tsokos Hrsg. 2016).

Ca. 20% der Patienten entwickeln ein sekundäres Sjögren-Syndrom mit Augen- und Mundtrockenheit, aber auch extraglandulären Symptomen wie Arthritis, Purpura oder Polyneuropathien (Bootsma et al. in Wallace et al. Hrsg. 2013).

2.3. Mortalität

Die 5-Jahres-Überlebensrate beim SLE hat sich in den letzten 50 Jahren aufgrund verbesserter Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten von 50% auf ca. 95% erhöht. Dennoch ist die standardisierte Mortalitätsrate (SMR) fast dreimal höher als die der Allgemeinbevölkerung. Die häufigsten Todesursachen von Patienten mit SLE sind kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen sowie Nierenkomplikationen (Ugarte-Gil et al. 2016).

2.4. Pathogenese

Die Pathogenese des SLE scheint durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen, epigenetischen, hormonellen und umweltabhängigen Kriterien bedingt zu sein, die in einer reduzierten Selbsttoleranz und damit autoimmunen Phänomenen resultieren (Azevedo et al. in Eggleton et al. Hrsg. 2014). Geringe Mengen an Auto-AK treten im Rahmen von Infektionen bei allen Menschen auf, führen jedoch durch regulatorische Mechanismen nicht zu Autoimmunität (Bourn et al. in Tsokos Hrsg. 2016). Die spezifischen zellulären und humoralen Mechanismen, die der immunologischen Dysfunktion des SLE zugrunde liegen, sind noch nicht vollständig verstanden (Azevedo et al. 2014). Im Folgenden soll ein Überblick über die wichtigsten Faktoren der Pathogenese gegeben werden.

2.4.1. Genetische Veränderungen

Die hohe Krankheitskonkordanz bei eineiigen Zwillingen und ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung bei nahen Verwandten belegen eine genetische Komponente in der Entstehung des SLE. Circa 80 Risikogene wurden bisher identifiziert, von denen nahezu alle an der

Aktivierung des Immunsystems beteiligt sind. Hierzu zählen z.B. Defekte im angeborenen Immunsystem wie dem an der Clearance von apoptotischen Zellen und IC beteiligten Komplementsystem und Defekte der Fc-Rezeptoren und Toll-like-Rezeptoren (TLR) sowie der an der Aktivierung von Interferon (IFN)- α beteiligten Gene. Weiterhin finden sich Veränderungen an Genen des Nuklear Faktor κ B (NF- κ B) sowie in den Aktivierungsmechanismen der Lymphozyten (Low et al. 2013, Deng et al. in Tsokos et al. Hrsg. 2016). Mutationen im Major Histocompatibility Complex (MHC) tragen möglicherweise dazu bei, dass das Erkennen von Selbst-Antigenen durch T-Zellen begünstigt wird (Azevedo et al. 2014).

2.4.2. Veränderungen der T-Zellen und der Zytokinproduktion

Für die Pathogenese des SLE wird eine gestörte Balance zwischen den T-Helfer (Th)-Zell-Subpopulationen Th1, Th2 und Th17 und damit ihrer Zytokine sowie eine Funktionsbeeinträchtigung der regulatorischen T-Zellen (Tregs) diskutiert. (Dolff et al. 2011).

Der SLE wird als systemische Autoimmunerkrankung im Gegensatz zu den organspezifischen Autoimmunerkrankungen vielfach klassisch noch als Th2-vermittelte Krankheit bezeichnet (Berg 1999, Azevedo et al. 2014), da Th2-Zytokine die B-Zell-Differenzierung fördern und so zur Produktion pathologischer Auto-AK beitragen. Jedoch scheint das Zusammenspiel von Th1-Zytokinen wie IFN- γ und Interleukin (IL)-2 und Th2-Zytokinen wie IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 und IL-13 komplexer zu sein (Crow et al. in Wallace et al. Hrsg. 2013) (s. auch 4.4.2.1.). In anderen Publikationen wird der SLE sogar explizit als Th1-vermittelte Autoimmunerkrankung bezeichnet (Fabricius et al. 2010), und auch Azevedo et al. 2014 sprechen an anderer Stelle von einer klassisch mit dem SLE assoziierten Th1-Response. In einer Studie an 54 SLE-Patienten unterschied sich dagegen die Th1/Th2-Ratio nicht wesentlich von derer gesunder Kontrollen. Bei Patienten mit chronischer Proteinurie lag jedoch eine Verschiebung hin zu Th1 vor (Akahoshi et al. 1999). Generell scheinen je nach Art der klinischen Symptomatik des SLE unterschiedliche Zytokingruppen zu dominieren (Morimoto et al. 2001). Aufgrund der am murinen Modell gefundenen Beteiligung des Th1-Zytokins IFN- γ an der Pathogenese des SLE stellen auch Theofilopoulos et al. 2001 das Paradigma des SLE als Th2-vermittelte Erkrankung infrage und betrachten wegen der Beteiligung sowohl von Th1- als auch Th2-Zytokinen den klassischen Th1/Th2-Dualismus als zu dogmatisch.

Bei SLE-Patienten werden weiterhin erhöhte Th17-Werte beobachtet, die mit einer verstärkten Sezernierung und erhöhten Serumwerten von proinflammatorischem IL-17 einhergehen (Azevedo et al. 2014).

Sowohl Studien an Mäusen als auch am Menschen zeigten ein Defizit in Zahl und Funktionalität von Tregs beim SLE (Azevedo et al. 2014). Ihre Aufgabe ist die Kontrolle der

Intensität und Dauer der Immunantwort und damit der Schutz vor Autoimmunität durch Unterdrückung der T-Helfer- und B-Zell-Aktivierung (Azevedo et al. 2014, Dolff et al. 2011). Gründe für Beeinträchtigen der Tregs sind möglicherweise eine reduzierte Expression des für die Treg-Bildung verantwortlichen Transkriptionsfaktors FOXP3 sowie eine erhöhte Anfälligkeit für die zellvermittelte Apoptose durch den Cluster of Differentiation (CD) 95. Isolierte Tregs von Patienten mit aktivem SLE sind neben der beeinträchtigten Unterdrückung der T-Zell-Proliferation weniger effizient in der Regulation der IFN- γ -Produktion. Darüber hinaus scheinen Effektor-T-Zellen bei SLE-Patienten resistenter gegenüber der Unterdrückung durch Tregs zu sein (Azevedo et al. 2014).

Die durch Migration von T-Zellen in die Organe hervorgerufenen Entzündungen und Gewebeschäden sind weiterhin begünstigt durch eine erhöhte Expression des Adhisionsmoleküls CD44 durch die T-Zellen (Rodríguez-Rodríguez et al. in Tsokos et al. Hrsg. 2016).

2.4.3. Veränderungen der B-Zellen

Verschiedene B-Zell-Veränderungen, die die Bildung von Auto-AK begünstigen, sind beim SLE beschrieben. Bisher ist nicht abschließend geklärt, ob die Entstehung der Auto-AK in Defekten in der negativen Selektion oder durch erworbene Anomalien durch Antigenkontakt begründet ist (Azevedo et al. 2014).

Bei SLE-Patienten scheint die negative Selektion der B-Zellen in der Peripherie gestört zu sein, was die Zahl der autoreaktiven B-Zellen erhöht. Jedoch findet sich auch bei Gesunden eine hohe Zahl dieser Zellen, so dass ein Defekt in ihrer Regulation durch die T-Zellen als Ursache für die Auto-AK-Bildung angenommen wird (Rodríguez-Rodríguez et al. 2016). Ein Rezidiv durch Wiederherstellung des immunologischen Gedächtnisses nach zunächst erfolgreicher Eigenstammzelltherapie spricht für die Theorie einer erworbenen Autoreaktivität durch Antigenkontakt (Azevedo et al. 2014)

Die durch genetische Veränderungen erhöhte Produktion von IFN- α führt zu einer verstärkten Freisetzung von weiteren Zytokinen, die das adaptive Immunsystem stimulieren. Hierzu zählt u.a. die Sezernierung des B-Cell Activating Factors (BAFF) durch Monozyten und neutrophile Granulozyten. Dieser stimuliert die Proliferation und Differenzierung der B-Lymphozyten und erhöht das Überleben von Memory-B-Zellen und Plasmablasten. Beim SLE liegt demnach eine Verschiebung der B-Zell-Population hin zu Memory- und Plasmazellen sowie auch präimmunen B-Zellen vor (Low et al. 2013, Azevedo et al. 2014). Unter den Memoryzellen finden sich Antigen-erfahrene post-switched Memory-Zellen, die weniger empfänglich für Immunsuppression sind und T-Zell- und Antigen-unabhängig aktiviert werden können.

Regulatorischen B-Zellen, die Th1- und Th2-Zellen unterdrücken können, sind bei SLE-Patienten in ihrer Funktion eingeschränkt (Azevedo et al. 2014).

2.4.4. Verstärkte Apoptose und reduzierte Clearance

Lymphknoten von Lupus-Patienten weisen im Vergleich zu Gesunden eine höhere Anzahl apoptotischer Zellen auf, die nicht phagozytiert wurden. Dies weist auf eine verminderte Clearance apoptotischer Zellen hin (Caricchio in Tsokos Hrsg. 2016), die durch genetische Veränderungen im Komplementsystem sowie Antikörper (AK) gegen Komplementfaktoren begründet ist. Beim SLE findet sich häufig eine reduzierte Konzentration der Komplementkomponenten C1q und C4, die an der Clearance von IC und apoptotischen Zellen beteiligt sind (Low et al. 2013, Atkinson et al. in Tsokos Hrsg. 2016).

Durch diese Beeinträchtigung erhöht sich die Zahl zirkulierender nukleärer Autoantigene, wodurch die durch vermehrtes BAFF stimulierten B-Zellen verstärkt zur Produktion von Auto-AK stimuliert werden (Low et al. 2013, Pisetsky in Schur et al. Hrsg. 2012).

Faktoren wie Infektionen und UV-Strahlung, die Lupus-Schübe auslösen können, sowie bestehende Entzündungsprozesse, induzieren zudem zusätzlich Apoptose, wodurch dieser Effekt verstärkt wird (Pisetsky 2012, Caricchio 2016).

2.4.5. Neutrophile Granulozyten und neutrophile extrazelluläre Traps

Bei bis zu 50% der Lupus-Patienten liegt eine milde Neutropenie vor, die vermutlich auf autoimmune Prozesse gegen neutrophile Granulozyten zurückzuführen ist. Somit findet sich eine erhöhte Anzahl apoptotischer Neutrophiler, einhergehend mit einer beim SLE beeinträchtigten Clearance apoptotischer neutrophiler Granulozyten (Sawalha in Tsokos Hrsg. 2016).

Weiterhin scheinen genetisch bedingte Dysfunktionen des für die CD11b-Untereinheit des Mac-1-Rezeptors (auch Komplementrezeptor vom Typ 3 (CR3) oder $\alpha_M\beta_2$, s. Murphy et al. Hrsg. 2009) kodierenden ITGAM-Gens sowie das Vorliegen von im Rahmen des APS auftretenden, zu den APL-AK zählenden Anticardiolipin-Antikörpern (aCL-AK) (Bermas et al. 2012) die neutrophile Phagozytosefähigkeit zu reduzieren. Dies führt möglicherweise zu einer erhöhten Exposition gegenüber Autoantigenen (Sawalha 2016). Allerdings wurde bei SLE-Patienten mit aktivem Verlauf eine erhöhte, mit Endothelschäden korrelierende Expression von Mac-1 durch die neutrophilen Granulozyten gefunden (Deng et al. in Wallace 2013; s. auch 4.4.6.1.). Die mit Variationen der ITGAM-Allelen assoziierten Beeinträchtigungen der neutrophilen Mac-1-Funktionen konnten jedoch nicht mit Veränderungen der Expression oder Aktivierung von Mac-1, sondern mit veränderten Fc-Rezeptor-Funktionen in Verbindung gebracht werden (Zhou et al. 2013).

Weiterhin findet sich bei neutrophilen Granulozyten von SLE-Patienten eine verstärkte Netose (Zawrotniak et al. 2013, Sawalha 2016). Als Netose wird eine spezifische, von der Apoptose und Nekrose verschiedene Form des Zelltods bezeichnet, die Neutrophile zur Bildung sog. neutrophiler extrazellulärer Traps (NET) nutzen. Sie gehört, neben der Degranulation sowie der Fähigkeit zur Phagozytose, zu ihren Strategien der Pathogenabwehr (Zawrotniak et al. 2013). NET bestehen aus dekondensiertem Chromatin, welches an granuläre und bestimmte cytoplasmatische Proteine gebunden ist. Sie werden im Prozess der Netose von aktivierten Neutrophilen, induziert durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS), ausgeschieden, um Pathogene zu fangen und zu eliminieren. Ihre Bildung erfolgt bei Infektionen mit Viren, Pilzen und Bakterien und kann u.a. durch Antigene wie mikrobielle Lipopolysaccharide (LPS), aber auch durch AK und IC induziert werden (Brinkmann et al. 2012, Zawrotniak et al. 2013).

Durch die erhöhte Menge an zirkulierender DNA im Plasma (s. 2.4.4.) und das Vorliegen von Auto-AK gegen NET-Proteine selbst ist die Bildung von NET beim SLE erhöht (Zawrotniak et al. 2013, Sawalha 2016). Aufgrund einer u.a. autoimmun bedingten Funktionsbeeinträchtigung des Enzyms Desoxyribonuklease I (DNase I) liegt zudem eine reduzierte Clearance von NET vor (Sawalha 2016). Auch diese Prozesse erhöhen die Anzahl der Autoantigene und damit die Immunantwort. Eine Erhöhung der NET beim SLE korreliert mit der Krankheitsaktivität. Sie sind Träger proinflammatorischer Zytokine wie IL-17 und des Alarmstoffes High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB-1) (Caricchio 2016). NET werden mit Organschäden sowie dem erhöhten Arteriosklerose-Risiko und vaskulären Komplikationen beim SLE in Verbindung gebracht (Sawalha 2016).

2.4.6. Verstärkte Stimulation der dendritischen Zellen

Verschiedene Faktoren begünstigen beim SLE eine verstärkte Aktivierung der antigenpräsentierenden und immunstimulierenden dendritischen Zellen (DZ). IC induzieren über die Bindung an deren TLR die Sezernierung von IFN- α und weiteren proinflammatorischen Zytokinen sowie Chemokinen, wodurch T-Zellen an Entzündungsorte gelockt und die Differenzierung und AK-Produktion von B-Zellen stimuliert werden (Low et al. 2013, Jacquemin et al. in Tsokos Hrsg. 2016). Bei SLE-Patienten findet sich eine erhöhte Expression des TLR9 auf den DZ, so dass die durch DZ ausgelöste Immunantwort verstärkt wird. DZ können auch über die Interaktion mit RNA-haltigen Autoantigenen über den TLR7 oder TLR8 stimuliert werden. Durch eine genetische Variation des CR3/Mac-1, der normalerweise diese Aktivierung der DZ reguliert, ist die Hemmung der DZ beim SLE beeinträchtigt. Dies führt zu einer verstärkten Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IFN- α , IL-12 und Tumornekrosefaktor α (TNF- α) (Low et al. 2013).

Auch NET sind in der Lage, DZ über den TLR9 zu stimulieren. Das so freigesetzte IFN- α induziert wiederum eine verstärkte Netose (Sawalha 2016), wodurch sich der Prozess selbst verstärkt. Weiterhin sind beim SLE natürliche Killerzellen (NK) und Thrombozyten an der erhöhten Aktivierung der DZ beteiligt. Bei Glomerulonephritis und CLE konnten plasmazytoide DZ im Gewebe nachgewiesen werden (Jacquemin 2016).

2.4.7. Beeinträchtigungen der natürlichen Killerzellen

Bei Patienten mit aktivem SLE wurde in den meisten Studien eine reduzierte Zahl an NK und eine Beeinträchtigung ihrer zytotoxischen Kapazität beobachtet. Da auch in Familien von SLE-Patienten eine verminderte zytotoxische Kapazität der NK gefunden wurde, werden genetische Ursachen diskutiert. Möglicherweise sind diese beeinträchtigten NK nicht in der Lage, für die Regulation der AK-Produktion benötigte Zytokine zu produzieren (La Cava in Wallace et al. Hrsg. 2013).

2.4.8. Organschäden durch Immunkomplexe und Thrombosen

Die gebildeten Antigen-AK-Komplexe lagern sich im Gewebe ab aktivieren dort das Komplementsystem. Chemotaktische Prozesse führen zu einer Infiltration des Gewebes mit Leukozyten und in Folge zu Organschäden durch inflammatorische Prozesse (Wener in Tsokos Hrsg. 2016). Weiterhin können thrombotische Mechanismen, insbesondere im Rahmen des katastrophischen APS, zu Organschäden führen (Bermas et al. 2012).

2.5. Risikofaktoren

Bestimmte Risikofaktoren sind in epidemiologischen Studien mit einem erhöhten Auftreten des SLE assoziiert. Hierzu gehört u.a. die verstärkte Exposition gegenüber bestimmten Umweltkontaminanten und Xenobiotika, wie z.B. Phthalaten, Pestiziden, Siliziumdioxid-Staub und organischen Lösungsmitteln (Simard et al. 2012, Agmon-Levin et. al in Tsokos Hrsg. 2016).

Rauchen scheint das SLE-Risiko sowie die Rate an Anti-Doppelstrang-DNA (dsDNA)-AK-Seropositivität zu erhöhen, jedoch gibt es auch Studien, in denen keine Zusammenhänge nachgewiesen werden konnten (Simard et al. 2012).

Ein niedriger sozioökonomischer Status korreliert mit einem erhöhten Schweregrad der Erkrankung sowie einer gesteigerten Mortalität. Dies liegt u.a. möglicherweise begründet in einem schlechteren Zugang zu medizinischer Versorgung sowie einem geringeren Bildungslevel, welches zu einem mangelnden Gesundheits- und Ernährungsbewusstsein und

damit schlechterem allgemeinen Gesundheitszustand und ggf. auch zu mangelnder Behandlungcompliance führen kann (González-Naranjo et al. in Tsokos Hrsg. 2016).

Beim SLE findet sich eine Veränderung des Sexualhormon-Haushaltes hin zu einem erhöhten Estradiol- sowie Prolaktin- und einem erniedrigten Androgenspiegel, der möglicherweise aber auch Folge der Erkrankung ist. Hormonelle Faktoren wie die Verwendung oraler Kontrazeptiva und eine postmenopausale Hormontherapie sind jedoch mit einer signifikanten Erhöhung der SLE-Inzidenz (Simard et al. 2012) sowie verstärkter Krankheitsaktivität (Azevedo et al. 2014) bei Frauen assoziiert. Nach Simard et al. 2012 dagegen scheinen orale Kontrazeptiva bei bestehendem SLE zumindest für Patientinnen ohne APL-AK und mit stabilem und schwachem Verlauf die Krankheitsaktivität nicht zu erhöhen. Auch während einer Schwangerschaft oder der Pubertät treten gehäuft Schübe auf. Estradiol und Östrogen greifen in die Zytokinproduktion ein, wobei Östrogen eine Verschiebung zu Th2-vermittelten Zytokinen verursacht. Zudem verstärkt es den stimulatorischen Effekt von DZ auf T-Zellen und verursacht, wie auch Prolaktin, eine Stimulation autoreaktiver B-Zellen (Azevedo et al. 2014). Um die weibliche Prädominanz beim SLE zu erklären, werden darüber hinaus weitere geschlechtsspezifische genetische und epigenetische Faktoren wie Veränderungen des X-chromosomalen MECP2/IRAK1-Lokus und der X-Inaktivierung diskutiert (Weckerle et al. 2011).

Bestimmte Krankheitserreger, u.a. das Epstein-Barr-Virus (EBV) sowie das Cytomegalovirus, wurden wiederholt mit dem vermehrten Auftreten des SLE in Verbindung gebracht (Simard et al. 2012, Agmon-Levin et al. 2016). Durch molekulare Mimikry zwischen dem Epstein-Barr-nukleären Antigen 1 (EBNA-1) und SLE-typischen nukleären Antigenen wie dsDNA ist EBV in der Lage, die Produktion von Auto-AK zu stimulieren (Bourn et al. 2016). Bakterien wie Mycobacteria und Klebsiella Pneumoniae sind mit Induktion der Anti-dsDNA-AK-Bildung assoziiert (Agmon-Levin et al. 2016).

Auch Sonnenbrände in jungem Alter sowie ein sonnenempfindlicher Hauttyp korrelieren mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko, jedoch scheinen für den Faktor UV-Exposition auch genetische Voraussetzungen eine Rolle zu spielen (Simard et al. 2012). 30-50% der SLE-Patienten weisen eine erhöhte Photosensitivität auf (Agmon-Levin et al. 2016), zudem erhöht UV-Exposition die Krankheitsaktivität (Agmon-Levin et al. 2016, Simard et al. 2012). UV-Licht stimuliert die Keratinozyten zur Produktion proinflammatorischer Zytokine und führt durch deren Zellschädigung zur Freisetzung ihrer DNA, die in Folge IC mit Anti-dsDNA-AK bildet (Low et al. 2013). Eine Vermeidung der UV-Exposition wird daher empfohlen, jedoch kann dies zu niedrigen Vitamin-D-Spiegeln führen, was wiederum mit erhöhter Aktivität und Schwere der SLE-Erkrankung in Zusammenhang zu stehen scheint. Daher sollten ein

Monitoring des Vitamin-D-Spiegels und ggf. eine Supplementation erfolgen (Agmon-Levin et al. 2016).

10% der SLE-Neudiagnosen sind auf Medikamenteninduktion zurückzuführen. Über 80 Medikamente sind mit dem Auftreten des SLE assoziiert. Ein besonders hohes Risiko besteht bei Procainamid und Hydralazin (Agmon-Levin et al. 2016).

Weitere Faktoren, die bei bestehendem SLE mit einer erhöhten Krankheitsaktivität einhergehen können, sind Stress, Impfungen und Infektionen (Simard et al. 2012).

2.6. Diagnostik

Als Prototyp einer systemischen Autoimmunerkrankung ist der SLE gekennzeichnet durch heterogene multisystemische Manifestationen. Die große Bandbreite der Symptomatik und die sehr verschiedenen individuellen Ausprägungen der Krankheit von Patient zu Patient erschweren den Krankheitsbefund. Es gibt daher keinen „Gold-Standard“ für die Diagnose des SLE (Yazdany et al. 2013). Als sinnvoll erwiesen hat sich eine Kombination aus Anamnese und physischer Untersuchung, bestimmten Laborwerten und bildgebenden Verfahren unter Ausschluss anderer Diagnosen (Massarotti et al. (1) in Schur et al. Hrsg. 2012).

Die American Rheumatism Association (ARA), heute American College of Rheumatology (ACR), entwickelte 1971 SLE-Klassifikationskriterien, die 1982 sowie zuletzt 1997 überarbeitet wurden (Yazdany et al. 2013). Diese wurden ursprünglich für Studienzwecke entwickelt, um den SLE von anderen rheumatischen Erkrankungen abzugrenzen, werden aber von den meisten Ärzten auch als klinische Diagnosekriterien herangezogen. Berücksichtigt werden hier kutane Symptome, das Auftreten von Photosensitivität, Ulzerationen, Arthritis, Serositis und Nierenstörungen sowie neurologische, hämatologische und immunologische Störungen und Antinukleäre Antikörper-(ANA)-Positivität. Dennoch zeigt diese Form der Diagnostik einige Schwächen: so kann z.B. eine bestehende LN über eine Nierenbiopsie nachgewiesen sein und damit eine definitive Erkrankung bestehen, ohne dass der Patient die zur Diagnose des SLE nötigen vier Kriterien erfüllt (Massarotti et al. 2012).

Die Klassifikation des ACR wurde daher 2012 durch die Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)-Gruppe modifiziert. Die SLICC-Kriterien (Tabelle 1) sind damit das aktuellste und dem derzeitigen Wissenstand angepasste Klassifikationssystem für den SLE. Liegen vier oder mehr der Kriterien, zeitgleich oder aufeinander folgend, vor und ist mindestens ein klinisches und ein immunologisches Kriterium erfüllt, wird die Diagnose SLE gestellt. Außerdem führt eine durch Nierenbiopsie nachgewiesene LN bei Vorliegen der Lupus-typischen Anti-dsDNA-AK oder anderer ANA zur Diagnose, ohne dass weitere Kriterien erfüllt sein müssen (Petri et al. 2012).

Krankheitsbild des Systemischen Lupus Erythematoses

Bildgebende Verfahren, die zusätzlich zu den Klassifikationssystemen hinzugezogen werden können, sind Röntgenaufnahmen, Ultraschall, CT und MRT sowie Radionuklidangiographie zur Untersuchung des Zustandes von Organen und Blutgefäßen. Auch Lungenfunktionstests oder ein EKG können bei Patienten mit pulmonaler oder kardialer Symptomatik erfolgen. Ergänzende Laborparameter wie ein Gesamt- und Differentialblutbild, die Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) und/oder das C-reaktive Protein (CRP) sowie der Kreatinkinase-Wert können außerdem nützlich sein (Massarotti et al. 2012).

Tabelle 1: SLICC-Klassifikation des Systemischen Lupus Erythematoses

Klinische Kriterien

1. Akuter kutaner Lupus mit:

Schmetterlingserythem (nicht zu zählen: diskoider Ausschlag an den Wangenknochen)

Bullösem Lupus

Toxischer epidermaler nekrotischer Variante des SLE

makulopapulösem Lupus-Hautausschlag

Photosensitivem Lupus-Hautausschlag

unter Ausschluss einer Dermatomyositis

ODER subakuter kutaner Lupus (nicht-verhärtete Psoriasis-Form und/oder ringförmige polyzyklische Läsionen, die unvernarbt abheilen, obwohl gelegentlich mit postinflammatorischen Dyspigmentierungen oder Teleangiektasie)

2. chronischer kutaner Lupus mit:

klassischem diskoiden Ausschlag

Lokal (oberhalb des Halses)

Generalisiert (oberhalb und unterhalb des Halses)

Hypertrophem Lupus

Lupus pannikulitis

Mukosalem Lupus

Lupus erythematoses tumidus

Chilblain-Lupus

Überlagerung von diskoidem Lupus/Lichen Planus

3. Orale Ulzerationen

Palatinale

Bukkale

Linguale

ODER nasale Ulzerationen

unter Ausschluss anderer Ursachen wie Vaskulitis, Morbus Behçet, Infektion (Herpesvirus), entzündlicher Darmerkrankung, reaktiver Arthritis und säurehaltiger Lebensmittel

4. Nicht-vernarbende Alopezie (diffuse Ausdünnung oder sprödes Haar mit sichtbarem Haarbruch)

unter Ausschluss anderer Ursachen wie Alopecia areata, Medikamente, Eisenmangel und androgenetischer Alopezie

5. Synovitis mit Beteiligung von 2 oder mehr Gelenken, charakterisiert durch Schwellungen oder Ergüsse

ODER Empfindlichkeit in 2 oder mehr Gelenken und wenigstens 30 Minuten Morgensteifigkeit

6. Serositis

Typische Pleuritis für mehr als 1 Tag

ODER Pleuraergüsse

ODER pleurale Reibung

Typischer perikardialer Schmerz (Schmerz im Liegen mit Verbesserung beim Aufsetzen) für mehr als 1 Tag

ODER Perikarderguss

ODER perikardiale Reibung

ODER durch Elektrokardiographie diagnostizierte Perikarditis

unter Ausschluss anderer Ursachen wie Infektionen, Urämie, Dressler-Syndrom

7. Renal

Urin-Protein/Kreatinin-Ratio (oder Protein im 24-Stunden-Urin) mit mehr als 500mg Protein/24 h

ODER Blut im Urin

8. Neurologisch

Krampfanfälle

Psychose

Mononeuritis multiplex

unter Ausschluss anderer bekannter Ursachen wie primärer Vaskulitis

Myelitis

Krankheitsbild des Systemischen Lupus Erythematoses

Periphere oder kraniale Neuropathie

unter Ausschluss anderer bekannter Ursachen wie primärer Vaskulitis, Infektionen und Diabetes Mellitus

Akute Verwirrungszustände

unter Ausschluss anderer Ursachen wie toxischer/metabolischer Ursachen, Urämie, Medikamente oder

Drogen

9. Hämolytische Anämie

10. Leukopenie (wenigstens einmal $<4000/\text{mm}^3$)

unter Ausschluss anderer bekannter Ursachen wie Felty-Syndrom, Medikamente und Pfortaderhochdruck

ODER

Lymphozytopenie (wenigstens einmal $<1000/\text{mm}^3$)

unter Ausschluss anderer bekannter Ursachen wie Kortikosteroide, Medikamente und Infektionen

11. Thrombozytopenie (wenigstens einmal $<100000/\text{mm}^3$)

unter Ausschluss anderer bekannter Ursachen wie Medikamente, Pfortaderhochdruck und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura

Immunologische Kriterien

1. Antinukleäre Antikörper-Level über dem laboratorischen Referenzwert

2. Anti-dsDNA-Antikörper-Level über dem laboratorischen Referenzwert (oder >2 -facher Referenzwert bei Test mit ELISA)

3. Anti-Sm: Vorliegen von Antikörpern gegen Sm nukleäres Antigen

4. Antiphospholipid-Antikörper-Positivität bestimmt durch eines der Folgenden:

Positiver Test auf Lupus-Antikoagulans

Falsch-positiver Rapid-Plasma-Reagin-Test

Mittlere oder hohe Titer an Anticardiolipin-Antikörpern (IgA, IgG oder IgM)

Positiver Test auf Anti- β 2-Glycoprotein I (IgA, IgG oder IgM)

5. Erniedrigte Komplementfaktoren

Erniedrigtes C3

Erniedrigtes C4

Erniedrigte CH50-Werte

6. Direkter Coombs-Test *unter Ausschluss einer hämolytischen Anämie*

Übersetzt nach: <https://synapse.koreamed.org/ArticleImage/1010JRD/jrd-20-209-i002-l.jpg>; 30.11.2016

2.7. Beurteilung des Patienten

Die Beurteilung des Zustands von SLE-Patienten beinhaltet die Bestimmung der aktuellen Krankheitsaktivität, die Erhebung chronischer Schäden infolge des aktiven Lupus oder dessen Behandlung und damit adverser Effekte der Medikation, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie ökonomische Auswirkungen der Krankheit. Zur Ermittlung existieren verschiedene Lupus-spezifische wie auch allgemeine Messsysteme, bislang besteht jedoch keine Einigkeit über die optimale Methode der Erfassung (Touma et al. in Wallace et al. Hrsg. 2013).

Zu den in den Studien zur n3-FS-Supplementation verwendeten Lupus-spezifischen Indizes zur Erhebung der Krankheitsaktivität zählen der Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), der Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) Index, sowie der British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Index, die jeweils in unterschiedlichen überarbeiteten Versionen und Modifikationen existieren (Touma et al. 2013).

Als nicht-Lupus-spezifische Erfassungsmethoden sind der RAND-Short Form 36 (SF-36) zur Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Touma et al. 2013) sowie ein bei Bello et al. 2013 und Arriens et al. 2015 durchgeführtes Physician Global Assessment (PGA) zur allgemeinen Beurteilung der aktuellen Krankheitsaktivität, z.B. anhand einer visuellen Analog-

Skala (VAS) (Bello et al. 2013), zu nennen. Für Details zu den Erhebungsmethoden siehe Touma et al. 2013 für SLEDAI, SLAM und BILAG und Hays et al. 2001 für den RAND-SF-36.

2.8. Therapie

Die Therapie des SLE richtet sich nach der aktuellen Krankheitsaktivität, hier bezogen auf den Grad der aktuell aktiven Inflammationsprozesse, sowie nach Art der Organbeteiligung und Schwere der Schäden (Massarotti (2) et al. 2012).

Bei muskuloskelettalen Beschwerden, Fieber, Kopfschmerzen und milden Verlaufsformen der Serositis kommen NSAR zum Einsatz. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Beschwerden des Bewegungsapparates stellen AM dar, die auch bei kutanen Manifestationen des SLE wirksam sind (Massarotti (2) et al. 2012). Studien zu AM belegen weiterhin antithrombotische Effekte, eine protektive Wirkung gegenüber Infektionen, positive Effekte bei Dyslipidämie sowie Reduktion von Organschäden und damit der Mortalität (Aviña-Zubieta et al. 2013).

Bei kutanen Manifestationen erfolgt eine lokale Anwendung topischer Kortikosteroide (Ishimori et al. 2013). Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden in niedriger Dosierung kann übergangsweise zur Symptomlinderung bei schwerer Arthralgie, Arthritis oder Serositis erfolgen, bis die Wirkung anderer Medikamente einsetzt. Hoch dosierte Kortikosteroide, je nach Wirksamkeit oder Schwere der Erkrankung allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva, kommen bei Patienten mit starker Organbeteiligung zum Einsatz, besonders bei Nieren- oder ZNS-Symptomatik (Massarotti (2) et al. 2012).

Allgemeine therapeutische Maßnahmen sind die Meidung von UV-Strahlung sowie nach Möglichkeit eine Aufgabe des Rauchens (Massarotti (2) et al. 2012).

3. Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren: Ernährungsrelevante Formen und Metabolismus

Abbildung 1 zeigt die enzymatische Desaturierung und Elongierung der essentiellen n3-FS α -Linolensäure (ALA; C18:3 n3) und der essentiellen n6-FS Linolensäure (LA; C18:2 n6) zu EPA (C20:5 n3) und DHA (C22:6 n3) bzw. AA (C20:4 n6) sowie die aus EPA und AA durch die Enzyme LOX und COX synthetisierten Eicosanoide.

3.1. Metabolismus von Linol- und α -Linolensäure

Abbildung 2 zeigt die chemischen Strukturformeln der ernährungsrelevanten n3-FS ALA sowie EPA und DHA. ALA findet sich in pflanzlichen Lebensmitteln, überwiegend in Leinsamen-, Hanf-, Raps-, Soja- und Walnussöl (Vaupel et al. in Biesalski et al. 2010). Leinsamenöl hat

Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren: Ernährungsrelevante Formen und Metabolismus

dabei einen besonders hohen ALA-Gehalt von 50,8%. DHA und EPA können von Meeresalgen synthetisiert werden und kommen infolge in Meeresfischöl vor (Kasper 2009).

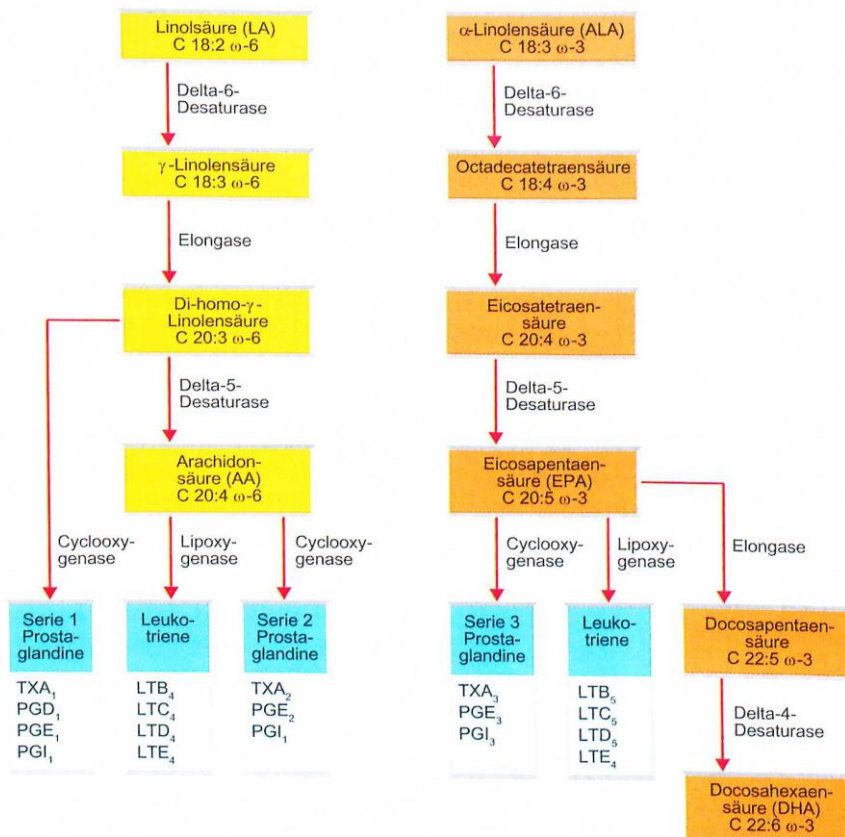


Abbildung 1: Metabolismus der essentiellen Fettsäuren (Kasper 2009)

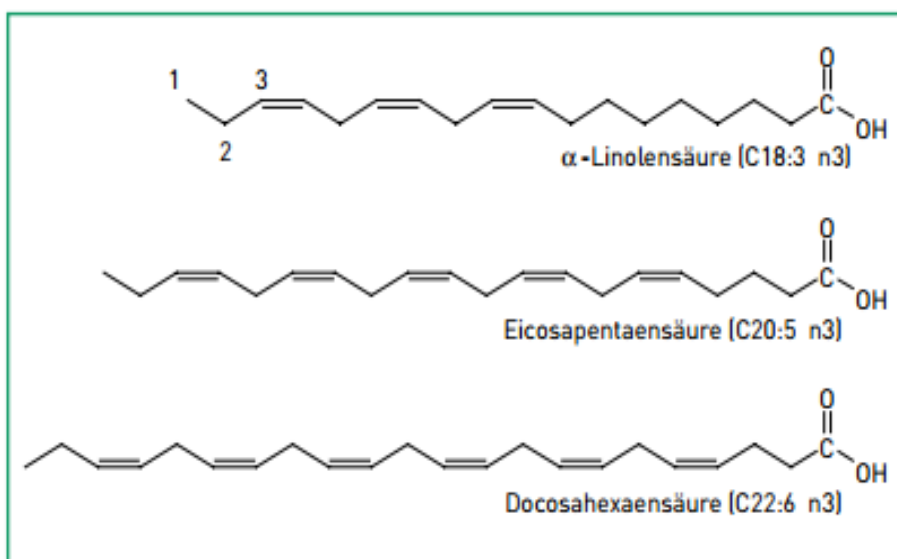


Abbildung 2: Chemische Strukturformeln der ernährungsrelevanten Omega-3-Fettsäuren (Koch 2007)

ALA kann im Körper durch enzymatische Desaturierung und Elongierung zu ihren langkettigen physiologischen Wirkformen EPA und DHA umgewandelt werden. Dabei konkurriert die Umwandlung von ALA zu EPA und weiter zu DHA mit der Umwandlung von LA zu AA um die $\Delta 5$ - und $\Delta 6$ -Desaturasen. LA findet sich überwiegend in Sonnenblumen-, Traubenkern-, Distel-, Raps- und Sojaöl.

Es besteht ein Zusammenhang zwischen alimentärer Aufnahme der essentiellen und nicht-essentiellen n3- und n6-FS und dem FS-Muster in den Zellmembranen (Vaupel et al. 2010). Die Umwandlungsrate von ALA zu EPA, wie auch jene von LA zu AA, ist dabei mit maximal 10% jedoch relativ gering (Fürst et al. 2004). Zwar liegt die die Affinität der Desaturasen zu den n3-FS höher, jedoch kann die Synthese von EPA und DHA durch eine hohe Aufnahme an LA weiter reduziert werden (Vaupel et al. 2010).

3.2. Rolle der mehrfach ungesättigten Fettsäuren in der Eicosanoidsynthese

Während DHA überwiegend Membranwirkungen im Bereich von Retina und Gehirn hat, dienen EPA und AA im Körper als Ausgangssubstanzen für die Eicosanoid-Synthese. Dabei konkurriert AA mit EPA um die Enzyme LOX und COX (Kasper 2009). Während aus AA Prostaglandine und Thromboxane der 2er-Serie und Leukotriene der 4er-Serie mit proinflammatorischer Wirkung gebildet werden, wird EPA zu Prostaglandinen und Thromboxanen der 3er-Serie und Leukotrienen der 5er-Serie mit antiinflammatorischen Eigenschaften umgewandelt (Fürst et al. 2004, Abbildung 3).

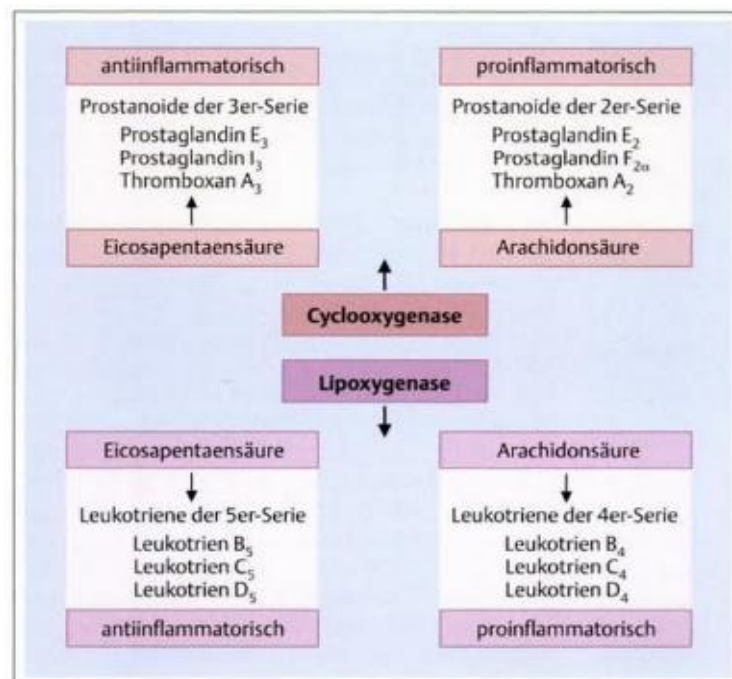


Abbildung 3: Synthese pro- und antiinflammatorischer Eicosanoide

(Fürst et al. in Hartig et al. Hrsg. 2004)

Omega-3-Fettsäuren-Supplementation beim Systemischen Lupus Erythematoses

Die aus AA und EPA gebildeten Eicosanoide regulieren zahlreiche Funktionen des Immunsystems, wie die Proliferation, Chemotaxis und Adhäsion von Leukozyten und deren Zytokin- und AK-Bildung sowie die Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion bzw. -dilatation (Fürst et al. 2004, Vaupel et al. 2010). Eine Verdrängung von AA aus den Membranphospholipiden durch EPA und DHA führt dabei zu einer gesteigerten Produktion von Prostanoiden und Leukotrienen mit antiinflammatorischen, antithrombotischen, antiatherogenen und antihypertensiven Eigenschaften (Vaupel et al. 2010).

4. Omega-3-Fettsäuren-Supplementation beim Systemischen Lupus Erythematoses

4.1. Übersicht der Humanstudien

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über Humanstudien zur Intervention mit n3-FS beim SLE. Die absoluten Werte zum EPA- und DHA-Gehalt wurden den Angaben der Autoren nach übernommen bzw. berechnet, sofern Berechnungsgrundlagen in der Publikation vorlagen. Bei Das 1994/Mohan 1997 sowie Wright 2008/McKew 2012 handelt es sich um je zwei sich ergänzende Publikationen zu denselben Probanden.

Tabelle 2: Humanstudien zur n3-FS-Supplementation beim SLE (eigene Erstellung)

Abkürzungen und Fußnoten:

SB = Single-Blind	d = days	rand. = randomisiert
DB = Double-Blind	t = treatment	fakt. = faktoriell
CO = Cross-Over	c = control	strat. = stratifiziert
/ = parallele Behandlung		
- = aufeinander folgende Behandlung		
* = Patienten verblindet	** = nach Alter, Geschlecht, Ethnie, BMI, Taillenumfang	
*** = Arzt verblindet	**** = keine Aufschlüsselung nach EPA und DHA gegeben	
^a = Ausgangsverteilung t/c unbekannt		
^b = insgesamt 10 Patienten, einige nahmen an beiden Gruppen teil		
^c = maximale Zahl der Patienten für post-treatment-Messungen		
^d = Zahl supplementierter Patienten nach vorausgehender 84-tägiger lipidsenkender Diät		
^e = +FO+Cu/+FO-Cu/-FO+Cu/-FO-Cu		
^f = Patienten mit guter Compliance, separat ausgewertet		
¹ = low fat (<20%), isokalorisch		
² = Messung Proteinaufnahme über N-Ausscheidung, low salt mit NaCl ca. 2g/d		
³ = NCEP Step 1 diet während folgender Supplementation beibehalten		
⁴ = 3 day dietary intake assessment in jeder Studienphase		
⁵ = Nur Erfassung zu Studienbeginn durch Rate your plate (RYP), keine Unterschiede zw. den Gruppen		

Tabelle 2: Humanstudien zur n3-FS-Supplementation beim SLE (eigene Erstellung)

Fischöl			n	Ernährungs- kontrolle
Autor	Studientyp	Dauer (d)	t / (c)	
Behandlung	EPA (g/d)	DHA (g/d)	Placebo	
Clark et al. 1989 MaxEPA (Scherer) 6x1g - 0g - 18x1g	ohne Kontrolle 1,08 - 0 - 3,24	35 - 35 WO - 35 0,72 - 0 - 2,16	12 - 12 - 12 --	nein
Westberg et al. 1990 MaxEPA (Seven Seas) 0,2 g/kg KG \pm 10-15x1g	rand. DB CO 1,86 bis 2,79	180 - 90 WO- 180 1,21 bis 1,815	17/0 - 0/0 - 0/17 ^a Olivenöl	nein
Walton et al. 1991 MaxEPA (Marfleet Refining) 20x1g	rand. DB CO k.A.	84 - 56 WO - 84 k.A.	17/0 - 0/0 - 0/17 ^a Olivenöl	ja ¹
Clark et al. 1993 MaxEPA (k.A.) 15x1g	rand. DB CO 2,7	365 - 70 WO - 365 1,7g	13/8 - 0/0 - 8/13 Olivenöl	nein
De Caterina et al. 1993 MaxEPA (Fresenius) 12x0,75g - K-85 (Fresenius) 9x1g	ohne Kontrolle 3g n3-FS gesamt ⁴ - 7,7g n3-FS gesamt ⁴	42 - 42	4 - 11 ^b --	ja ²
Das 1994/ Mohan et al. 1997 k.A.	ohne Kontrolle 0,162	k.A. 0,144	10 ^c --	nein
Ilowite et al. 1995 NCEP Step 1 diet - Twinepa 2,5 g	ohne Kontrolle 0 - 1,8	84 - 84 0 - 0,72	11 - 7 ^d --	ja ³
Duffy et al. 2004 MaxEPA (Seven Seas) 3x1g / Cu 3mg	rand. DB 2x2 fakt. 0,54	168 0,36	13/14/13/12 ^e Olivenöl	ja ⁴
Nakamura et al. 2005 EPADEL	ohne Kontrolle 1,8	90 --	6 --	nein
Wright et al. 2008/ McKew 2012 Omacor	rand. DB 1,8	168 1,2	27/29 Olivenöl	nein
Bello et al. 2013 Lovaza	rand. DB 1,8	84 1,2	42/43 Maisstärke	nein
Arriens et al. 2015 Metagenics Fischöl	rand. SB* 2,25	180 2,25	18/14 Olivenöl	nein ⁵
Lozovoy et al. 2015 Fischöl	strat. Kontrollen** 1,8	120 1,2	41/21 --	nein
Leinsamen			n	Ernährungs- kontrolle
Autor	Studientyp	Dauer (d)	t / (c)	
Behandlung	ALA (g/d)		Placebo	
Clark et al. 1995 Leinsamen 15g - 30g - 45g - 0g	ohne Kontrolle k.A.	28 - 28 - 28 - 35 WO k.A.	8 - 8 - 8 - 8 --	ja ⁴
Clark et al. 2001 Leinsamen 30g - 0g - 30g	rand. SB*** CO k.A.	365 - 84 WO - 365 k.A.	9/0 - 0/0 - 0/9 ^f --	ja ⁴

4.2. Medikation der Probanden

Tabelle 3: Medikation der Probanden (eigene Erstellung)

Fischöl	Kortison	Anti-	Anti-	Anti-
	andere	malaria-	koagulantien	hypertensiva
Autor	Immunsuppressiva	NSAR	Statine	Antidiabetika
Clark et al. 1989	ja ¹ <20mg/d (V)	k.A.	k.A.	k.A.
	ja ² 25-150mg (V)	ja ^a	k.A.	k.A.
Westberg et al. 1990	ja	k.A.	k.A.	k.A.
	nein	k.A.	k.A.	k.A.
Walton et al. 1991	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Clark et al. 1993	ja ¹ (V)	k.A.	k.A.	k.A.
	k.A.	ja	k.A.	k.A.
De Caterina 1993	nein	nein	nein	ja ^b
	nein	nein	nein	nein
Das 1994/ Mohan et al. 1997	ja ^c	k.A.	k.A.	k.A.
	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Ilowite et al. 1995	ja	ja ^{8/d}	k.A.	k.A.
	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Duffy et al. 2004	ja ¹ <10mg (NS/V)	ja ⁸	k.A.	k.A.
	ja ³ <15 mg (NS/V)	ja	k.A.	k.A.
Nakamura et al. 2005	ja ¹	k.A.	k.A.	k.A.
	ja ^{4/5}	k.A.	k.A.	k.A.
Wright et al. 2008	ja < 10mg/d (V)	ja ⁸ (V)	k.A.	nein
	nein	ja (V)	nein	nein
Bello et al. 2013	k.A.	k.A.	nein ⁹	ja
	k.A.	k.A.	nein	k.A.
Arriens et al. 2015	ja ¹ (NS)	ja ⁸ (NS)	nein ⁹	ja
	ja ^{2/6/7} (NS)	k.A.	ja	k.A.
Lozovoy et al. 2015	ja ¹ (NS)	ja (NS)	k.A.	k.A.
	ja (NS)	k.A.	k.A.	k.A.
Leinsamen	Kortison	Anti-	Anti-	Anti-
Autor	andere	malaria-	koagulantien	hypertensiva
	Immunsuppressiva	NSAR	Statine	Antidiabetika
Clark et al. 1995	ja ¹ <10mg/d	k.A.	k.A.	k.A.
	ja ²	k.A.	k.A.	k.A.
Clark et al. 2001	ja	k.A.	k.A.	k.A.
	ja ²	k.A.	k.A.	k.A.

¹ = Prednison/ (Methyl-) Prednisolon; ² = Azathioprin; ³ = Methotrexat; ⁴ = Cyclosporin; ⁵ = Mizolitin

⁶ = Cyclophosphamid; ⁷ = Mycophenolat; ⁸ = Hydroxychloroquin; ⁹ = kein Warfarin oder Heparin

k.A. = keine Angabe, Verwendung durch Autoren nicht explizit ausgeschlossen

(V) = variierende Dosen im Studienverlauf; (NS)=kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen
^a = 24 h vor Blut- und Urinmessung abgesetzt; ^b = 1 Patient, konstante Dosis ^c = maximal 2 Monate; ^d = Vergleich der Lipidwerte getrennt nach Patienten mit und ohne Hydroxychloroquin

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über im Studienverlauf eingenommene Medikamente, die potentiell einige der in den Studien gemessenen Parameter beeinflussen können.

Die Angaben für Das 1994/Mohan et al. 1997 beziehen sich nur auf den Supplementationsteil der Publikation. Die Probanden, die am Studienteil zum Vergleich des FS-Muster zwischen SLE-Patienten und gesunden Kontrollen teilnahmen, erhielten keine Medikamente. Bei Bello et al. 2013 wurde die Medikation vor der Intervention im Studienverlauf beibehalten, Details zu den eingesetzten Medikamenten finden sich jedoch nicht.

4.3. Veränderung des Fettsäuremusters durch Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren beim Systemischen Lupus Erythematoses

Tabelle 4: Veränderung des FS-Musters durch Supplementation mit n3-FS beim SLE

(eigene Erstellung)

Fischöl	EPA	DHA	ALA	AA	LA
Autor	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Clark et al. 1989	↑l.d./ ↑h.d. <0,0005	↑l.d./ ↑h.d. <0,0005	- -	↓ l.d./ ↓h.d. <0,0005	- -
Walton et al. 1991 ^a	(↑) k.A. ^d	- -	- -	- -	- -
Clark et al. 1993 ^b	↑ <0,0001	↑ 0,0004	- -	↓ 0,0011	- -
De Caterina 1993 ^c	↑l.d./ ↑h.d. k.A. ^{e/} <0,01	↑l.d./ ↑h.d. k.A. ^{e/} <0,01	- -	k.E. l.d./ ↓h.d. k.A. / <0,01	- -
Mohan et al. 1997	↑ <0,05	↑ <0,05	k.E. k.A.	k.E. k.A.	k.E. k.A.
Nakamura et al. 2005	↑ <0,001	↓ <0,01	k.E. k.A.	↓ <0,001	↓ <0,05
Wright et al. 2008	↑ 0,012	↑ 0,044	- -	↓ 0,001	- -
Leinsamen	EPA	DHA	ALA	AA	LA
Autor	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Clark et al. 1995	↑ 30g / ↑45g ≤0,05 ^f	k.E. >0,05	↑ 30g ≤0,05 ^g	k.E. >0,05	k.E. >0,05
Clark et al. 2001 ^a	- -	- -	↑ <0,001	- -	- -





	= Erythrozyten	↑ =	signifikant erhöht	^a =	gegenüber Kontrolle und Baseline	^e =	signifikant ohne Nennung des p-Wertes
	= Thrombozyten	↓ =	signifikant reduziert	^b =	gegenüber Kontrolle	^f =	gegenüber post-Washout
	= Plasma	k.E. =	kein Effekt	^c =	l.d.: Angaben für einzelne FS, h.d.: Angaben für Gesamt-n3 und -n6	^g =	gegenüber Baseline und post-Washout
	= Serum	k.A. =	keine Angabe	^d =	starke prozentuale Erhöhung ohne Angaben zur Signifikanz		

Tabelle 4 zeigt die Veränderungen der Gehalte der n3-FS EPA, DHA und ihres Vorläufers ALA sowie der n6-FS AA und ihres Vorläufers LA in Serum oder Plasma bzw. Thrombozyten- oder Erythrozytenmembran nach einer n3-Supplementation beim SLE. Die Angaben beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert.

Die Supplementationsstudien zeigten durchgängig eine Erhöhung von EPA und, bis auf die Studie von Nakamura et al. 2005, in der nur EPA verabreicht wurde, eine Erhöhung von DHA in den Blutlipiden. Bei Nakamura et al. 2005 fand sich ein signifikanter Anstieg der Docosapentaensäure (DPA, C22:5 (n3)) ($p=0,001$). Entsprechend zu den Steigerungen der n3-FS-Gehalte fand sich eine Erhöhung der n3/n6-Ratio (Clark et al. 1993, $p<0.0001$ u. Clark et al. 1995, $p\leq 0,05$), der EPA/AA-Ratio (Clark et al. 1993, $p<0.0001$ u. Nakamura et al. 2005, $p<0,001$) und der DHA/AA-Ratio (Clark et al. 1993, $p<0.0001$).

Für Studien mit Fischölgabe in steigenden Dosierungen war der Anstieg bei Clark et al. 1989 dosisabhängig, während sich bei De Caterina et al. 1993 kein signifikanter Unterschied in der Erhöhung der Werte für die verschiedenen Dosen zeigte.

Die Gabe von Leinsamen führte in beiden Studien zu einem deutlichen Anstieg ihrer n3-FS ALA und ihres Metaboliten EPA im Serum (Clark et al 1995 und 2001). Eine Dosisabhängigkeit der Effekte konnte für Leinsamen nicht gefunden werden, ist aber den Autoren zufolge möglicherweise durch mangelnde Compliance für die 45g-Dosis aufgrund von Nebenwirkungen wie abführender Effekte bedingt. Die n3/n6-Ratio war für alle Dosen (15g, 30g, 45g) signifikant erhöht gegenüber dem Ausgangswert und für 30g auch gegenüber dem Washout (Clark et al. 1995).

Mit Ausnahme von Mohan et al. 1997 (Auswertung der Plasmalipide für $n=9$) konnte im überwiegenden Teil der Studien eine Senkung von AA durch die Gabe von Fischöl, jedoch nicht durch Leinsamen, gezeigt werden. Bei De Caterina et al. 1993 zeigte sich nach Gabe der niedrigen Dosis von 3g n3-FS aus Fischöl keine Senkung der AA im Plasma, jedoch fanden sich für diese Behandlungsgruppe ($n=4$) deutlich reduzierte Werte nach Ende des Washouts (keine Angaben zur Signifikanz).

In Studien mit Washout-Phasen oder Follow-Ups nach der Supplementation zeigte sich während der Perioden ohne n3-Gabe größtenteils wieder eine Umkehrung der lipidmodifizierenden Effekte (Clark et al. 1989, Clark et al 1993, De Caterina et al. 1993, Clark et al.1995). Bei De Caterina et al. 1993 blieben für die hohe Dosis von 7,7g n3-FS auch 4 Wochen nach Ende der Supplementation die n6-FS im Plasma weiterhin reduziert, während die n3-FS wieder auf den Ausgangswert zurückgingen. Bei Clark et al. 2001 blieb nach 30g Leinsamen-Gabe die Erhöhung von ALA im Serum nach der Washout-Phase bestehen.

Im Folgenden sollen die Auswirkungen der veränderten Zusammensetzungen der Blutlipide durch n3-FS-Supplementation auf Laborparameter und die klinische Ausprägung des SLE betrachtet werden.

4.4. Immunsystem

4.4.1. Eicosanoide

4.4.1.1. Die Rolle proinflammatorischer Eicosanoide beim Systemischen Lupus Erythematoses

Eicosanoide der 2er- und 4er-Serie aus AA sind beim SLE mit proinflammatorischen Prozessen, Zytokinveränderungen und tlw. mit dem Auftreten von klinischen Symptomen assoziiert, aber auch protektive Wirkungen einiger dieser Eicosanoide werden diskutiert.

Leukotrien B₄ (LTB₄) fördert allgemein Entzündungsprozesse. Es steigert die Chemotaxis und Adhäsion von Leukozyten (Vaupel et al. 2010) sowie die Stimulation neutrophiler Granulozyten zur Produktion reaktiver O₂-Spezies (ROS) und Enzymfreisetzung (Spurney et al. 1994).

Thromboxan A₂ (TXA₂) verstärkt die Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion (Vaupel et al. 2010). An einem murinen Modellen der LN zeigte sich eine erhöhte renale Produktion des TXA₂-Metaboliten Thromboxan B₂ (TXB₂) bei fortschreitender Nierenschädigung (Kelley et al. 1986). Humanstudien fanden erhöhte TXB₂-Werte im Urin bei SLE-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die TXB₂-Exkretion korrelierte mit der Krankheitsaktivität (Avalos et al. 2007). Eine Blockade der Thromboxan-Rezeptoren führte im Tierversuch zu einer Reduktion der Nierenschäden bei LN, was auf die Rolle von TXA₂ als Mediator zusätzlicher renaler Dysfunktion und Schädigung hinweist (Spurney et al 1992). Auch beim im Rahmen des beim SLE häufig sekundär auftretenden, durch thrombotische Ereignisse gekennzeichneten APS (Simard et al. 2012, Lateef et al. 2013, s. 2.2.) wurden erhöhte TXA₂-Werte gegenüber gesunden Kontrollen beobachtet (Arfors et al. 1990).

Der AA-Metabolit Prostaglandin E₂ (PGE₂) induziert einerseits als Mediator aktiver lokaler Entzündungsprozesse die Aktivierung und Einwanderung von neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen ins Gewebe, fördert jedoch zum anderen die Entwicklung von Tregs und reguliert die Th1-vermittelte Immunantwort (Kalinski 2012). Daher ist die Rolle von PGE₂ in der Pathogenese des SLE ist nicht eindeutig. Zwar ergeben sich durch die PGE₂-vermittelte reduzierte Sekretion von Th1-Zytokinen und erhöhte Sekretion von Th2-Zytokinen durch die CD4⁺-Zellen möglicherweise regulatorische Effekte auf Th1-vermittelte Autoimmunreaktionen (Fabricius et al. 2010), jedoch ist die Frage der Th1/Th2-Dominanz beim SLE nicht eindeutig beantwortet (s. 2.4.2.). Im Tierexperiment fanden sich Hinweise auf eine

erhöhte PGE₂-induzierte Produktion der beim SLE erhöhten (Crow et al. 2013, Azevedo et al. 2014, s. 4.4.2.) proinflammatorischen Th₂-Zytokine IL-6 und IL-10 sowie des Th₁-Zytokins IFN- γ bei Mäusen mit Pristan-induziertem Lupus, jedoch auch eine Senkung des für die Pathogenese kontrovers diskutierten (Crow et al. 2013, Azevedo et al. 2014, Moulton 2016, s. 4.4.2.) TNF- α (Chae et al. 2010). PGE₂ zeigte zudem in vitro eine Inhibierung der Produktion und Sekretion des beim SLE ebenfalls erhöhten (Azevedo et al. 2014, s. 4.4.2.) IFN- α durch DZ sowohl von Gesunden als auch verstärkt durch jene von SLE-Patienten (Fabricius et al. 2010). PGE₂ wirkt weiterhin, ebenso wie PGI₂, vasodilatatorisch, fördert die renale Durchblutung und steigert die Nierenfunktion (Blaeschke in Horn 2009).

4.4.1.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Eicosanoid-Synthese beim Systemischen Lupus Erythematodes

Clark et al. 1989 fanden bei Supplementation mit Fischöl sowohl für die niedrigere Dosis von 1,08g EPA und 0,72g DHA/d als auch für die höhere Dosis von 3,24g EPA und 2,16g DHA/d nach jeweils 5 Wochen eine dosisabhängige signifikante Steigerung der Urinexkretion der Metaboliten des aus EPA gebildeten Eicosanoids Prostaglandin I₃ (PGI₃) ($p < 0,0005$). Dagegen ergab sich eine starke und signifikante Reduktion der Freisetzung des AA-Metaboliten LTB₄ durch die neutrophilen Granulozyten nach Stimulation durch Ionophor A. Dieser Effekt ließ in ähnlicher Stärke sowohl für die niedrigere ($p < 0,001$) als auch die hohe Dosis ($p < 0,002$) beobachten. Eine Senkung der Metaboliten von Prostaglandin I₂ (PGI₂) im Urin konnte für keine der Dosen gezeigt werden.

Eine Reduktion von niedriger Signifikanz ($p = 0,09$) für den PGI₂-Metaboliten 6-keto-PGF α im Urin als Indikator der renalen PGI₂-Produktion ergab sich bei De Caterina et al. 1993 für die höhere Dosis von 7,7g/d n₃-FS aus Fischöl. Hier konnte für dieselbe Dosierung auch eine Senkung der Urinausscheidung von PGE₂ gezeigt werden (keine Angaben zur Signifikanz). Die Autoren weisen darauf hin, dass nierenschädigende Wirkungen aufgrund einer Reduktion vasodilatatorischer Prostanoiden zu den Nebenwirkungen von NSAR gehören und die Senkung von PGE₂ und PGI₂ aufgrund ihrer vasodilatatorischen Wirkung möglicherweise ungünstig bei schon bestehender Nierenerkrankung ist. Die Einnahme von n₃-FS wird von den Autoren aber als unproblematisch für die renale Vasodilatation bewertet, da die Senkung von PGE₂ und PGI₂ geringer sei als bei NSAR und Humanstudien auf eine Verbesserung des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtration sowie auf die Förderung der Synthese von PGI₃ durch n₃-FS hinwiesen (De Caterina et al. 1993).

Ebenfalls auf niedrigem Signifikanzniveau konnte in der Studie für die Dosis von 7,7g n₃-FS/d eine Senkung von TXB₂ im Urin als Indikator für die renale TXA₂-Produktion gezeigt werden ($p = 0,06$). Außerdem fand sich durch 7,7g n₃-FS/d eine 30%ige signifikante Reduktion des

TXB2 im Blutserum als Indikator für die TXA2-Produktion durch die Thrombozyten ($p < 0,05$). Für die niedrigere Dosis von 3g n3-FS/d konnte hier eine 23%ige Senkung gezeigt werden (keine Angaben zur Signifikanz). Die reduzierte renale Thromboxanproduktion ist nach De Caterina et al. 1993 möglicherweise ursächlich für die in der Studie beobachtete Verringerung der Proteinurie (s. 4.6.2.).

4.4.2. Zytokine

4.4.2.1. Zytokinveränderungen beim Systemischen Lupus Erythematodes

Die Wirkung der einzelnen Zytokine auf die Pathogenese des SLE ist komplex und teilweise ebenso wie die Frage der Th1/Th2-Dominanz (s. 2.4.2.) nicht vollständig geklärt. Im Folgenden soll eine Übersicht der wichtigsten Zytokinveränderungen beim SLE gegeben werden.

TNF

Die Rolle von TNF in der Pathogenese des SLE ist umstritten, da je nach Rezeptor-Beteiligung pro- oder antiinflammatorische Effekte entstehen. Bei MRL/lpr-Mäusen, einem murinen Modell des SLE, finden sich erhöhte TNF-Werte im Serum und in der Niere, die mit erhöhter Krankheitsaktivität einhergehen (Moulton in Tsokos Hrsg. 2016). Daten aus Humanstudien sind widersprüchlich. Einige Untersuchungen finden erhöhte TNF-Werte in Niere und/oder Serum von SLE-Patienten und einen Zusammenhang zur Krankheitsaktivität, andere nicht (Crow et al. 2013, Azevedo et al. 2014, Moulton 2016). Eine Behandlung mit dem TNF- α -Inhibitor Infliximab zeigte eine Reduktion von Proteinurie sowie artikulären Symptomen und Lungenbeteiligung (Crow et al. 2013, Azevedo et al. 2014). Im Gegensatz zur lokalen proinflammatorischen Wirkung von TNF existiert systemisch jedoch ein immunmodellierender Effekt (Moulton 2016). Die Behandlung mit TNF-Inhibitoren kann daher auch die Produktion von Anti-dsDNA-AK und in einigen Fällen das Auftreten eines SLE induzieren (Crow et al. 2013, Azevedo et al. 2014), da TNF- α u.a. die Synthese von autoimmunitätsförderndem IFN- α inhibieren kann (Crow et al. 2013).

Typ 1-Interferone/ IFN- α

Die beim SLE verstärkte Stimulation von DZ durch IC induziert eine erhöhte Typ 1 Interferon-Sezernierung. Dies fördert die Th1-Immunantwort (Azevedo et al. 2014). Das Typ 1 Interferon IFN- α stimuliert die B-Zell-Entwicklung und die AK-Produktion und fördert eine Unterdrückung von Tregs (Niewold et al. 2010). IFN- α ist beim SLE erhöht und korreliert positiv mit Krankheitsaktivität, Anti-dsDNA-AK-Leveln und Komplementaktivierung (Moulton 2016).

IFN- γ

IFN- γ aktiviert u.a. die Monozyten und induziert die Bildung weiterer proinflammatorischer Zytokine sowie Apoptose-Prozesse in renalen Parenchymzellen. Die Bedeutung von IFN- γ in der Pathogenese insbesondere der LN ist allerdings im Tierexperiment bislang besser dokumentiert als in Humanstudien (Crow et al. 2013).

TGF- β

Transforming growth factor β (TGF- β) reguliert die zelluläre Immunreaktion nach Einleitung der adaptiven Immunantwort durch Inhibierung der T-Zell-Aktivierung und -Proliferation und fördert die Differenzierung von Tregs. Es ist bei SLE-Patienten im peripheren Blut erniedrigt, was möglicherweise zur beim SLE beeinträchtigten T-Zell-Regulation beiträgt. Andererseits kann eine Expression von TGF- β im Entzündungsgewebe potentiell zu Nierenschäden führen (Crow et al. 2013).

IL-2

IL-2 induziert die Aktivierung und Proliferation von Effektor-T-Zellen und zeigt für spezifische Zielorgane proinflammatorische Wirkung. Dagegen ist es auch bedeutend für die Proliferation und Funktion von Tregs sowie für den Aktivierungs-induzierten Zelltod autoreaktiver T-Zellen. Bei SLE-Patienten findet sich eine erniedrigte IL-2-Produktion durch die T-Zellen, und Studien an IL-2-Rezeptor-Knockout-Mäusen zeigen eine spontane Entwicklung von Autoimmunität (Liebermann et al. 2010, Klatzmann et al. 2015, Moulton 2016).

IL-6

Das überwiegend proinflammatorisch wirkende IL-6 fördert die Reifung von B-Zellen zu Plasmazellen und erhöht deren Immunglobulin-Sekretion. Weiterhin induziert es die Synthese von Akute-Phase-Proteinen. Bei SLE-Patienten sind die IL-6-Serumwerte erhöht und korrelieren in einigen, aber nicht allen Studien mit der Krankheitsaktivität (Crow et al. 2013) sowie der Anzahl an Anti-dsDNA-AK. Erhöhte Werte finden sich v.a. beim renalen und zentralnervösen Lupus (Azevedo et al. 2014).

IL-10

IL-10 hat sowohl antiinflammatorische als auch proinflammatorische Eigenschaften. Über die Inhibierung der Aktivierung antigenpräsentierender Zellen sowie der Expression kostimulatorischer Moleküle hemmt es die T-Zell-Aktivierung und die TNF- α -Sekretion. Dagegen fördert es die B-Zell-Proliferation und den Immunglobulin-Klassenwechsels, wodurch die Auto-AK-Produktion gefördert wird (Azevedo et al. 2014). Beim SLE ist die Produktion von IL-10 und damit sein Gehalt im Serum erhöht. Humanstudien zeigen eine Verringerung der Krankheitsaktivität durch Therapie mit Anti-IL-10-AK, während am murinen Modell sowohl

durch IL-10-AK als auch durch IL-10 selbst Verbesserungen gefunden wurden (Crow et al. 2013).

IL-13

Eine Studie an Patienten mit aktivem SLE fand erhöhte IL-13-Werte im Serum im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Morimoto et al. 2001). Eine weitere Studie an Patienten mit aktiver LN ergab erhöhte Plasma-Werte von IL-13 sowie eine erhöhte IL-13-mRNA-Expression in peripheren mononukleären Blutzellen und in der Niere im Vergleich zu gesunden Kontrollen. IL-13 kann die Sekretion von Auto-AK durch B-Zellen stimulieren. Da IL-13 die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF inhibiert, sind die erhöhten IL-13-Werte möglicherweise aber auch Reaktion auf eine zuvor erhöhte Produktion proinflammatorischer Zytokine zur Milderung deren schädigender Wirkung (Chen et al. 2001).

IL-17

Die Werte des proinflammatorischen Zytokins IL-17 sind beim SLE erhöht und korrelieren mit der Krankheitsaktivität. Th17-Zellen wurden bei Endorgan-Schäden, z.B. bei einer LN, im Gewebe gefunden (Azevedo et al. 2014, Rodríguez-Rodríguez et al. in Tsokos Hrsg. 2016). Zudem schützt IL-17 möglicherweise autoreaktive T-Zellen vor Apoptose und begünstigt damit deren Akkumulation (Rodríguez-Rodríguez et al. 2016).

IL-4, IL-8, IL-12, IL-18

Konsistente Daten über eine Veränderung der IL-4-Produktion beim SLE liegen nicht vor. Bei Patienten mit aktivem Lupus wurden in einigen Studien erhöhte IL-8-, IL-12- und IL-18-Werte im Serum gefunden. IL-8 hat chemotaktische Wirkung auf Leukozyten. IL-8 und IL-12 werden von aktivierten Makrophagen produziert und fördern die Differenzierung von IFN- γ -sezernierenden T-Zellen und von NK. Es liegen jedoch bisher noch keine signifikanten Erfahrungen zur therapeutischen Wirkung einer IL-8-, IL-12- oder IL-18-Inhibierung beim SLE vor (Crow et al. 2013).

4.4.2.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Zytokinproduktion beim Systemischen Lupus Erythematodes

Einige Effekte von n3-FS auf die Zytokinproduktion beim SLE konnten bei Arriens et al. 2015 gezeigt werden. Hier fand sich eine Reduktion des proinflammatorischen IL-12 ($p=0,058$) sowie eine Erhöhung von IL-13 ($p=0,033$) im Vergleich zur Placebogruppe im Serum durch 2,25g EPA und 2,25g DHA/d aus Fischöl. Die Verschiebung hin zu verstärkter Th2-Zytokin-Produktion durch die Erhöhung von IL-13 wird von den Autoren als möglicherweise vorteilhaft beim SLE angesehen. Jedoch wird auch auf ein erhöhtes Vorliegen von IL-13 im Serum sowie eine erhöhte Transkription des IL-13-Gens im Nierengewebe von Patienten mit aktiver LN

hingewiesen (s. auch 4.4.2.1.). Im Rahmen der Studie wurde auch die Wirkung von n3-FS auf die Zytokine IFN- α und IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17 und TNF- α erhoben, weitere Effekte ließen sich hier jedoch nicht nachweisen.

Im Rahmen der Supplementationsstudie von Das 1994 zur Wirkung von n3-FS auf die klinischen Ausprägungen des SLE wurden zusätzlich die Effekte verschiedener FS auf die Proliferation von T-Zellen von gesunden Spendern und deren Zytokinproduktion in vitro untersucht. Hier zeigte sich eine Inhibierung von TNF- α durch die n3-FS DHA und ALA, aber auch durch die n6-FS LA, Gamma-Linolensäure (GLA) und Dihomo-Gamma-Linolensäure (DGLA) ($p < 0,05$). Auch eine Reduktion von IL-2 durch die n6-FS GLA und DGLA und sowie die n3-FS ALA ($p < 0,05$) konnte gezeigt werden. Durch die n3-FS EPA fand sich eine leichte Inhibierung, durch die n6-FS AA und DGLA eine Erhöhung von IL-4 ($p \leq 0,05$). Ein signifikanter Effekt auf die IL-6-Produktion in vitro durch stimulierte T-Lymphozyten ließ sich für keine FS finden. Der Autor hält einen Zusammenhang zwischen den ebenfalls im Rahmen der Studie beobachteten reduzierten Werten der n3-FS DHA ($p < 0,05$), EPA ($p < 0,001$), DPA und ALA ($p < 0,05$) sowie der n6-FS GLA und C:22:4 (n6) ($p < 0,001$) im Plasma von nicht mit n3-FS supplementierten SLE-Patienten im Vergleich zu Gesunden und einer daraus resultierenden ungenügenden Inhibierung proinflammatorischer Zytokine für möglich (Das 1994). Die Publikation von Mohan et al. 1997 zeigt zusätzlich die FS-Muster der anschließend mit EPA und DHA supplementierten SLE-Patienten, fand jedoch hier im Vergleich zu Gesunden nur reduzierte DHA-Werte ($p < 0,05$) im Plasma. Die Zytokinwerte supplementierter Probanden wurden von den Autoren nicht erhoben.

Auch in der Supplementationsstudie von Bello et al. 2013 ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für das als Entzündungsmarker erhobene IL-6 ($p = 0.2447 / p \text{ adj.} = 0.5847$). Für den adjustierten p-Wert wurden zusätzlich zu den Ausgangswerten die Einnahme von Antihypertensiva, die Prednisondosis, das Vorliegen eines Diabetes, das Gewicht, der systolische Blutdruck sowie die Protein/Kreatinin-Ratio im Urin als Kovariaten herangezogen (Bello et al. 2013).

4.4.3. Lymphozyten

4.4.3.1. Veränderungen der Lymphozyten beim Systemischen Lupus Erythematodes

Die Veränderungen der T- und B-Lymphozyten sowie der neutrophilen Granulozyten, der DZ und der NK beim SLE wurden im Rahmen der Pathogenese in den Kapiteln 2.4.2., 2.4.3., 2.4.5., 2.4.6. und 2.4.7. beschrieben.

4.4.3.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Leukozyten beim Systemischen Lupus Erythematoses

Im Rahmen der Supplementationsstudie an SLE-Patienten von Das 1994 wurde zusätzlich über 3 Tage die Wirkung verschiedener FS auf die Proliferation von T-Zellen gesunder Spender untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass die n3-FS DHA und z.T. ALA ab einer Konzentration von 10µg/ml, und in höheren Dosen ab 40µg/ml auch EPA deren Proliferation in vitro signifikant ($p \leq 0,05$) inhibieren. Dieser Effekt ergab sich auf demselben Signifikanzniveau bereits ab 5µg/ml auch für die n6-FS LA sowie ab 20µg/ml für GLA und z.T. AA. In derselben Studie konnten für SLE-Patienten erniedrigte Werte an ALA, DPA, DHA und EPA, aber auch GLA und C:22:4 (n6) im Plasma im Vergleich zu Gesunden gefunden werden (s. auch 4.4.2.2.). Der Autor hält die Förderung eines akuten und chronischen Entzündungsgeschehens durch ungenügende T-Zell-Inhibierung aufgrund eines Mangels an diesen FS für möglich.

Bei Clark et al. 1995 konnte für steigende Leinsamendosen von 15g, 30g und 45g/d über je 4 Wochen trotz Anstieges des ALA-Gehalts im Serum kein signifikanter Effekt auf die Gesamtzahl der T-Helferzellen (CD3+/CD4+), der Helfer-Inducer-T-Zellen (CD4+/CD29+), der Suppressor-Inducer-T-Zellen (CD4+/CD45RA+), der zytotoxischen T-Zellen (CD3+/CD16+ und/oder CD56+) und der NK (CD3-/CD16+ und/oder CD56+) im Blut gezeigt werden.

4.4.4. Autoantikörper

4.4.4.1. Antinukleäre Antikörper und Antiphospholipid-Antikörper beim Systemischen Lupus Erythematoses

Bestimmte AK haben beim SLE besondere diagnostische und prognostische Relevanz und sind mit dem Auftreten spezifischer Krankheitsmanifestationen assoziiert. Von den mehr als 100 verschiedenen beim SLE bekannten Auto-AK sind als bedeutendste Gruppe die ANA zu nennen, die bei mehr als 95% der Lupus-Patienten auftreten. Anti-dsDNA-AK stellen eine der wichtigsten Subgruppen der ANA dar. Sie treten bei 60-70% der SLE-Patienten, jedoch nur bei weniger als 0,5% der Gesunden auf und sind im Gegensatz zu den Anti-Einzelstrang-DNA (ssDNA)-AK, die auch bei anderen Erkrankungen vorliegen können, hochspezifisch für das Krankheitsbild des SLE (Pisetsky 2012, Azevedo et al. 2014). Die Serumwerte der Anti-dsDNA-AK korrelieren häufig mit der Krankheitsaktivität, insbesondere mit dem Vorliegen einer aktiven LN (Pisetsky 2012).

aCL-AK zählen, zusammen mit den Anti-β-2-Glycoprotein-1-AK und dem Lupus Antikoagulans, zu den APL-AK und treten bei im Rahmen des APS auf (Bermas et al. 2012).

APL-AK liegen bei 30-40% der SLE-Patienten vor, führen aber nur bei einem Drittel davon zu einem APS (Lateef et al. 2013) (s. auch 2.2.).

4.4.4.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Autoantikörper-Produktion beim Systemischen Lupus Erythematoses

Ein signifikanter Effekt einer Supplementation mit n3-FS auf die Anti-dsDNA-AK beim SLE konnte für die Gabe von Dosen zwischen 0,54g-3,24g EPA und 0,36g-2,25g DHA/d aus Fischöl nicht gezeigt werden (Clark et al. 1989, Westberg et al. 1990, Clark et al. 1993, Duffy et al. 2004, Nakamura et al. 2005, Wright et al. 2008, Arriens et al. 2015, Lozovoy et al. 2015).

Bei Westberg et al. 1990 zeigte sich nach 3 Monaten zwar zunächst eine signifikante Reduktion der Anti-dsDNA-AK-Werte ($p=0,05$) gegenüber der Olivenöl-Einnahme, dieser Effekt verschwand jedoch im Laufe der folgenden 3 Monate und kann den Autoren nach auf Zufall zurückführen sein.

Lediglich bei Das 1994 ergab sich eine signifikante ($p<0,05$; eigene Berechnung mit Wilcoxon-Test nach Werner 1984) Reduktion der Anti-dsDNA-AK für die mit 0,162g EPA und 0,144g DHA/d aus Fischöl supplementierten Patienten gegenüber dem Ausgangswert.

Für die Gabe von Leinsamen in steigenden Dosen von 15g, 30g und 45g/d über je 4 Wochen fand sich kein Effekt auf die Anti-dsDNA-AK (Clark et al. 1995).

Für die aCL-AK-Werte konnte durch die Gabe von 0,54g EPA und 0,36g DHA/d aus Fischöl ebenfalls keine signifikante Veränderung gezeigt werden (Duffy et al. 2004).

4.4.5. Komplementsystem

4.4.5.1. Die Bedeutung des Komplementsystems in der Pathogenese des Systemischen Lupus Erythematoses

Die Rolle des Komplementsystems in der Pathogenese des SLE ist komplex und erscheint paradox. Während ein genetisch bedingter Mangel an Komplementkomponenten, besonders C1 und C4, die am stärksten mit der Anfälligkeit für die Krankheitsentstehung assoziierte Genveränderung beim Menschen ist (Walport 2002), führt andererseits bei bestehendem Lupus eine übermäßige Aktivierung des Komplementsystems durch IC zu gewebezerstörenden Entzündungsprozessen (Lui et al. in Wallace et al. Hrsg. 2013).

Die protektive Wirkung des Komplementsystems wird auf seine Beteiligung an der Clearance von IC und apoptotischen Zellen zurückgeführt, wodurch die Zahl der zirkulierenden Autoantigene reduziert wird (s. auch 2.4.4.). Eine weitere Hypothese vermutet eine Beteiligung

an der Eliminierung autoreaktiver B-Zellen und somit der Entwicklung von Selbsttoleranz (Walport 2002, Liu et al. 2013).

Wegen eines erhöhten Verbrauchs an Komplementfaktoren in den Organen aufgrund übermäßiger Aktivierung des Komplementsystems durch IC sind die Serum-Werte von C3 und C4 sowie der CH50- bzw. CH100-Wert beim SLE häufig erniedrigt. Reduzierte Werte korrelieren mit der Krankheitsaktivität (Atkinson et al. 2016, Lui et al 2013).

4.4.5.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Komplementwerte beim Systemischen Lupus Erythematodes

Im überwiegenden Teil der Studien zur Supplementation mit n3-FS beim SLE konnte für Dosen zwischen 0,54g-2,79g EPA und 0,36g-1,814g DHA/d aus Fischöl kein Behandlungseffekt auf die C3- und C4-Werte gefunden werden (Westberg et al. 1990, Clark et al. 1993, Duffy et al. 2004, Nakamura et al. 2005, Wright et al. 2008, Arriens et al. 2015, Lozovoy et al. 2015). Bei Nakamura et al. 2005 wurde zusätzlich der CH50-Wert erhoben, für den sich ebenfalls keine signifikante Veränderung ergab.

In der Cross-Over-Studie von Clark et al. 1993 fand sich allerdings entgegen des ausbleibenden Behandlungseffekts („treatment effect“ C3: $p=0,94$; C4: $p=0,27$) eine kumulative senkende Wirkung auf die C3- und C4-Werte durch die Gabe von Fischöl und Olivenöl nacheinander („time effect“ C3: $p=0,0002$; C4: $p=0,08$). Die Autoren weisen darauf hin, dass aufgrund der ähnlichen Wirkung von Verum und Placebo die Effekte von Fisch- und Olivenöl statistisch nicht klar gegeneinander abgegrenzt werden können.

Die Gabe von Leinsamen ergab bei Clark et al. 1995 für Dosen von 15g, 30g sowie und 45g/d über jeweils 4 Wochen dagegen für alle Dosen eine leichte, aber signifikante Erhöhung der C3-Werte gegenüber dem Wert nach dem 5-wöchigen Washout am Ende der Studie. Für die C4-Werte ergab sich hier keine Veränderung. Laut Angaben in der Tabellendarstellung stiegen die CH100-Werte leicht, aber nicht signifikant bis zu einer Dosis von 30g/d, fielen aber bei 45 g/d gegenüber den 30g-Werten wieder signifikant ab und blieben auch nach der 5-wöchigen Washout-Phase gegenüber dem 30g-Wert signifikant erniedrigt. In der textlichen Ergebnisdarstellung wird dagegen von einer Erhöhung des CH100-Wertes für die 45g-Dosis und dem Wert nach dem Washout gesprochen.

4.4.6. Adhäsionsmoleküle

4.4.6.1. Die Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 und ihre Rezeptoren beim Systemischen Lupus Erythematoses

SLE-Patienten weisen, besonders während eines Krankheitsschubes, eine erhöhte Expression an Adhäsionsmolekülen auf (Manzi 2016).

Das Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) und das Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) zählen zu den Adhäsionsmolekülen der Immunglobulin-Superfamilie. Ihre Induktion erfolgt über bestimmte Zytokine und Interferone wie TNF- α , IL-1 und IFN- γ (Wüthrich 1994).

VCAM-1 wird entgegen seines Namens nicht nur vom vaskulären Endothel, sondern auch von anderen Zelltypen wie Stromazellen des Knochenmarks, lymphoiden DZ, Gewebsmakrophagen, der Synovialis sowie den Epithelzellen der Nierentubuli und den Mesangialzellen exprimiert. Es bindet Leukozyten über den Liganden Very Late Antigen-4 (VLA-4) (Wüthrich 1992 u.1994). Im Endothel, den Glomeruli und den Tubuli der Nieren von MRL/lpr-Mäusen wurde eine verstärkte Expression von VCAM-1 gefunden (Wüthrich 1992). Bei SLE-Patienten zeigten sich, insbesondere bei jenen mit aktiver LN, erhöhte Werte an löslichem VCAM-1 (sVCAM-1) im Serum gegenüber Gesunden. Die Werte korrelierten mit erhöhten Anti-dsDNA-AK-Werten, reduzierten Komplementfaktoren und einer verstärkten Krankheitsaktivität gemessen über den SLEDAI (Ikeda et al. 1998). Molad et al. 2002 fanden erhöhte Urinwerte an sVCAM-1 gegenüber gesunden Kontrollen, die mit erniedrigten Serum-C3-Werten, einem erhöhten SLEDAI und SLICC/ACR Damage Index, jedoch nicht mit der Inzidenz einer Nephritis mit Proteinurie und Hämaturie, den Anti-dsDNA-AK oder den C4 und CH100-Werten korrelierten. Eine weitere Studie fand dagegen einen Zusammenhang nicht nur zwischen dem sVCAM-1 im Urin und dem SLEDAI, sondern auch einer aktiven LN (Singh et al. 2012).

ICAM-1 wird u.a. von vaskulären Endothelzellen, Fibroblasten, Makrophagen, aktivierten T- und B-Lymphozyten und T-Gedächtniszellen exprimiert. Über den Liganden Leukocyte-Function-Associated Antigen-1 (LFA-1) bindet es Leukozyten an vaskuläre Endothelzellen und fördert so deren Einwanderung in entzündetes Gewebe. Darüber hinaus vermitteln ICAM-1-/LFA-1-Interaktionen weitere Immunprozesse wie Antigen-Präsentation und T-Zell-Aktivierung, B-Zell-Aktivierung sowie Lyse der Zielzellen durch zytotoxische T-Zellen und NK (Lhotta et al. 1991). Nierenbiopsien zeigten eine erhöhte renale Expression von ICAM-1 sowohl bei der murinen LN (Wüthrich et al.1990) als auch der humanen LN der WHO Klasse 0-IIb, jedoch nicht bei Klasse V (Lhotta et al.1991). In einer weiteren Studie fanden sich erhöhte Serumwerte an löslichem ICAM-1 (sICAM-1) bei Nephritis-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität ermittelt über den SLEDAI gegenüber jenen mit inaktiver Krankheit oder Gesunden (Sabry et al. 2007).

Molad et al. 2002 fanden zwar keine signifikante Erhöhung von sICAM-1 im Urin gegenüber Gesunden, jedoch korrelierte der sICAM-1-Wert mit dem Auftreten von Hämaturie, Albuminurie und der ESR, nicht aber mit SLEDAI- sowie Komplement- und Auto-AK-Werten.

CD11b (auch Integrin α_M) stellt neben CD18 (Integrin β_2) eines der Integrine des CR3 (auch Mac-1 oder $\alpha_M\beta_2$) dar. Damit gehört CR3 wie LFA-1 zu den β_2 -Ketten-beinhaltenen Integrienen und bindet ebenfalls Leukozyten über ICAM-1 (Murphy et al. Hrsg. 2009). Bei SLE-Patienten mit aktivem Krankheitsverlauf ist die Expression von $\alpha_M\beta_2$ durch die neutrophilen Granulozyten erhöht und korreliert mit Endothelschäden (Deng et al. 2013).

4.4.6.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Adhäsionsmoleküle und Integrine beim Systemischen Lupus Erythematoses

Bei Bello et al. 2013 wurde der Effekt einer Supplementation mit 1,8g EPA und 1,2g DHA/d aus Fischöl auf die Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 untersucht. Obwohl sich im Mittel eine Senkung des sVCAM-1-Wertes unter Gabe der n3-FS zeigte, während er in der Placebo-Gruppe anstieg, lies sich kein signifikanter Unterschied zwischen den sICAM-1- ($p=0,2456/$ p adj.=0,2429) und sVCAM-1-Werten ($p=0,0918/$ p adj.=0,1218) der beiden Gruppen nachweisen.

Bei Clark et al. 1995 fand sich eine Reduktion der Expression von CD11b durch neutrophile Granulozyten während der Gabe von 30 g/d Leinsamen gegenüber dem Ausgangswert und der Washout-Phase (keine Angaben zur Signifikanz).

4.5. Kardiovaskuläre und prothrombotische Faktoren

4.5.1. Kardiovaskuläre und prothrombotische Risikofaktoren beim Systemischen Lupus Erythematoses

Das Risiko für CVD ist beim SLE gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. Zusätzlich zu den traditionellen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, erhöhtem Cholesterin, Übergewicht, Diabetes, Rauchen, Bewegungsmangel sowie erhöhtem Alter und postmenopausalem Status, finden sich bei Lupus-Patienten weitere Faktoren, die zur Pathogenese von CVD beitragen (McMahon et al. 2013, Manzi 2016).

Die inflammatorischen Prozesse beim SLE fördern die Entstehung arteriosklerotischer Läsionen und die Ruptur von Plaques. Dies ist u.a. bedingt durch verstärkte Migration von Immunzellen ins Endothel als Reaktion auf eine erhöhte Expression chemotaktischer Zytokine und eine gesteigerte Aktivierung von Adhäsionsmolekülen in Folge einer Endothelzellaktivierung durch proinflammatorische Zytokine oder oxidiertes LDL (oxLDL) (McMahon et al. 2013) (s. auch 4.7.1.).

Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie dem SLE kann es zudem zu einer verstärkten Oxidation von HDL kommen. Diese proinflammatorische Form des HDL (piHDL) fördert die Oxidation von LDL, anstatt ihr entgegenzuwirken, und ist damit im Gegensatz zu seiner protektiven nicht oxidierten Form atherogen. Das Adipokin Leptin korreliert bei SLE-Patienten positiv mit der Menge an piHDL und oxidierten Phospholipiden sowie mit dem Auftreten von Plaques in den Carotis-Arterien (Manzi 2016). In der Querschnittsstudie von Elkan et al. 2012 fand sich ein verstärktes Auftreten von arteriosklerotischen Plaques in den Carotis-Arterien beim SLE im Vergleich zu nicht an Lupus erkrankten Kontrollen. Das Vorliegen von Plaques ging mit einer länger bestehenden Erkrankungsdauer und erhöhten Werten für den SLICC-Damage-Index einher.

Zusätzlich führen Nebenwirkungen der häufig eingesetzten Kortikosteroide, wie gesteigerter Blutdruck, Dyslipidämie, Gewichtszunahme und Hyperglykämie, zu einem verstärkten Auftreten der klassischen Risikofaktoren für Arteriosklerose bei SLE-Patienten. Generell findet sich beim SLE ein verstärktes Risiko für CVD auch durch eine möglicherweise entzündungsbedingte erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms (Manzi 2016). SLE-Patienten mit CVD wiesen in der Querschnittsstudie von Aghdassi et al. 2011 gegenüber Patienten ohne kardiovaskuläre Beteiligung signifikant höhere Werte für den systolischen Blutdruck, die Blutglucose und die Serum-Triglyceride (TAG) auf.

Zu den frühesten Merkmalen einer Atherogenese zählen funktionelle Veränderungen des Endothels, wie eine erhöhte Permeabilität und Thrombogenität sowie eine verstärkte Neigung der Gefäße zur Vasokonstriktion durch verringerte NO-Aktivität (Weidinger et al. 2000). Einige Studien beschreiben verstärkte endotheliale Dysfunktionen beim SLE. AK gegen Endothelzellen werden bei bis zu 63% der Patienten gefunden und gehen mit einer erhöhten Prävalenz an vaskulären Läsionen sowie dem Vorliegen einer LN und aCL-AK einher (McMahon et al. 2013). aCL-AK gehören zu den APL-AK, die mit thrombotischen Ereignissen im Rahmen des sekundären APS beim SLE in Zusammenhang stehen (s. auch 2.2.). APS-AK werden als zusätzlicher Risikofaktor für Arteriosklerose beim SLE diskutiert, bisher allerdings mit kontroversen Ergebnissen (McMahon et al. 2013, Manzi 2016).

4.5.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf den Blutdruck beim Systemischen Lupus Erythematodes

Ein signifikanter blutdrucksenkender Effekt einer Supplementation mit n3-FS aus Fischöl beim SLE konnte für Dosen zwischen 0,54g-2,7g EPA und 0,36g-1,7g DHA/d nicht nachgewiesen werden (Clark et al. 1993, Duffy et al. 2004, Wright et al. 2008, Lozovoy et al. 2015).

Leichte Effekte auf den Blutdruck durch 1,86-2,79g EPA und 1,21-1,815g DHA/d aus Fischöl fanden sich bei Westberg et al. 1990 in Form einer signifikanten Senkung ($p=0,04$) des

Omega-3-Fettsäuren-Supplementation beim Systemischen Lupus Erythematoses

systolischen Blutdrucks während der ersten 3 Monate der insgesamt 6-monatigen Supplementationsphasen, die aber in den Folgemessungen nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Der diastolische Blutdruck blieb unverändert.

Bei De Caterina et al. 1993 ergab sich für die hohe Dosis von 7,7g n3-FS/d eine signifikante ($p < 0,05$) Senkung des diastolischen Blutdrucks für den Großteil der Probanden, jedoch nicht mehr bei Auswertung aller Teilnehmer. Die Senkung des systolischen Blutdrucks war nicht signifikant. Die Autoren weisen auf die theoretische Möglichkeit einer Verbesserung der Proteinurie durch blutdrucksenkende Effekte hin, ein Zusammenhang wurde in der Studie zwischen den Werten aber nicht gefunden.

Auch eine blutdrucksenkende Wirkung durch Leinsamen konnte nicht gezeigt werden (Clark et al. 1995).

Bei Wright et al. 2008 kam es zu einer signifikanten Senkung des systolischen ($p = 0,042$) und diastolischen ($p = 0,041$) Blutdrucks durch das als Placebo verwendete Olivenöl. Die Autoren weisen im diesem Zusammenhang auf weitere Studien hin, in denen Blutdruck senkende und kardioprotektive Effekte einer Olivenöl-reichen mediterranen Diät nachgewiesen wurden.

4.5.3. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Thrombozytenaggregation und die Hämorheologie beim Systemischen Lupus Erythematoses

Tabelle 5: Effekte von n3-FS auf Hämorheologie und Thrombozytenaggregation beim SLE
(eigene Erstellung)

Autor	Fischöl			Leinsamen	
	Clark et al. 1989	Clark et al. 1993	De Caterina et al. 1993	Clark et al. 1995	Clark et al. 2001
Blutviskosität p-Wert	↓ l.d. / ↓ h.d. <0,005 / < 0,02	k.E. 0,59	- -	↓ 30g ≤0,05	k.E. k.A.
Erythrozytenflexibilität p-Wert	↑ l.d. / ↑ h.d. <0,01 / <0,0005	k.E. 0,75	- -	k.E. k.A.	- -
Thr- Aggregation p-Wert	↓ l.d. ¹ / ↓ h.d. ² <0,05 / <0,005	- -	- -	(↓) ³ k.A.	- -
Blutungszeit p-Wert	- -	↑ 0,01	(↑) ⁴ l.d. / ↑ ⁵ h.d. k.A. / <0,01	- -	- -

↑ = signifikant erhöht

k.E. = kein Effekt

l.d. = low dose

↓ = signifikant reduziert

k.A. = keine Angaben

h.d. = high dose

¹ = Kollageninduziert, reduziert für alle Kollagendosen, signifikant für 2,5 µg/ml Kollagen

² = Kollageninduziert, reduziert für alle Kollagendosen, signifikant für 10 µg/ml Kollagen

⁴ = + 21%

³ = deutliche Verringerung der benötigten Menge an PAF, keine Angaben zur Signifikanz

⁵ = + 33%

Tabelle 5 zeigt den Einfluss einer Supplementation mit n3-FS auf die Hämorheologie und die Thrombozytenaggregation beim SLE.

Bei Clark et al. 1989 ergab sich zusätzlich für die niedrigere Dosis von 1,08g EPA und 0,72g DHA/d eine signifikante ($p < 0,05$) Reduktion des Serotonins in den Thrombozyten. Für die höhere Dosis von 3,24g EPA und 2,16g DHA/d stieg der Gehalt jedoch wieder auf oberhalb des Ausgangswertes an. Kein Effekt ergab sich auf die kollageninduzierte Serotonin-Freisetzung durch die Thrombozyten.

In der Crossover-Studie von Clark et al. 1993 fand sich durch Fischöl eine Reduktion der Blutviskosität gegenüber Olivenöl für Gruppe 1, jedoch nicht für Gruppe 2, welche die Behandlung in umgekehrter Reihenfolge erhielt. Hieraus ergab sich ein signifikanter „order effect“ ($p < 0,0001$), jedoch insgesamt kein Behandlungseffekt ($p = 0,59$). Auch für die Erythrozytenflexibilität wurde ein „order effect“ ($p = 0,004$), jedoch kein Behandlungseffekt ($p = 0,75$) beobachtet. Die Autoren weisen darauf hin, dass aufgrund einer zu kurzen Washout-Phase und einer dem Verum ähnlichen Wirkung des Placebos auf die Hämorheologie der Effekt von Fischöl gegenüber Olivenöl statistisch nicht klar abgegrenzt werden kann.

Bei Clark et al. 1989 bestanden die Effekte auf die Blutviskosität und die Erythrozytenflexibilität durch Fischölgabe und bei Clark 1995 der Effekt auf die Blutviskosität durch Leinsamen nach dem Washout fort. Clark et al. 1989 weisen darauf hin, dass die auch in Studien an Gesunden gefundene reduzierte Thrombozytenaggregation durch Fischöl auf eine verringerte TXA₂-Produktion aus AA durch Inkorporation von EPA in die Thrombozytenmembran zurückgeführt wird.

Die bei Clark et al. 1995 gefundene Reduktion des zur Thrombozytenaggregation benötigten plättchenaktivierenden Faktors (PAF) ist den Autoren zufolge zusätzlich durch die im Leinsamen enthaltenen Lignane bedingt, die den PAF kompetitiv inhibieren.

Eine Reduktion der Blutviskosität durch Fischöl führt nach Clark et al. 1993 möglicherweise zu einer Verringerung der glomulären Kapillarpermeabilität und in Folge zu einer Reduktion der Proteinurie. Durch die reduzierte Thrombozyten-Endothel-Interaktion, auch aufgrund der ebenfalls verringerten Thrombozytenaggregation und erhöhten Erythrozytenflexibilität, können Fischöl und Leinsamen nach Clark et al. 1989 und 1995 in Kombination mit ihren Lipid-senkenden Effekten (s. auch 4.5.4.) gegebenenfalls arteriosklerotische und inflammatorische Läsionen, auch in der Niere, und die Inzidenz für CVD mit Herzinfarkten und Schlaganfällen verringern. Nach De Caterina et al. 1993 ist die reduzierte Thrombozyten-Endothel-Interaktion durch erhöhte Blutungszeit ein potentieller Mechanismus für Verbesserungen der Nierenfunktion durch Fischöl. Clark et al. 1989 weisen zusätzlich darauf hin, dass nicht geklärt ist, ob die beobachteten Veränderungen tatsächlich Auswirkungen auf die klinischen Outcomes ergeben.

4.5.4. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Blutlipide beim Systemischen Lupus Erythematoses

Tabelle 6 zeigt die Effekte einer Supplementation mit n3-FS beim SLE auf die Blutlipide. Die Angaben beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert.

Tabelle 6: Effekte von n3-FS auf die Blutlipide beim SLE (eigene Erstellung)

Fischöl	TAG	Gesamt-Cholesterol	LDL	VLDL	HDL
Autor	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Clark et al. 1989	k.E. l.d. / ↓ h.d. k.A. / <0,02	k.E. k.A.	k.E. k.A.	k.E. l.d./ ↓ h.d. k.A. / <0,02	k.E. l.d. / ↑ h.d. k.A. / <0,02
Clark et al. 1993*	↓ 0,04	- -	k.E. k.A.	↓ 0,004	k.E. k.A.
De Caterina et al. 1993	k.E. l.d. ¹ / ↓ h.d. ² k.A. / <0,01	k.E. l.d. / (↓) h.d. ³ k.A. / (0,05) ³	- -	- -	k.E. k.A.
Ilowite et al. 1995	↓ ⁴ <0,05	k.E. k.A.	k.E. k.A.	- -	k.E. k.A.
Nakamura et al. 2005	k.E. k.A.	k.E. k.A.	- -	- -	k.E. k.A.
Wright et al. 2008	↓ 0,001	k.E. 0,426	k.E. 0,128	- -	k.E. 0,69
Bello et al. 2013*	k.E. 0,7041**/ 0,8441***	↑ 0,0228**/ 0,0099***	↑ 0,0266**/ 0,0093***	- -	k.E. 0,0929**/ 0,1934***
Lozovoy et al. 2015*	↓ 0,039	↑ 0,026	k.E. >0,05	- -	k.E. >0,05
Leinsamen	TAG	Gesamt-Cholesterol	LDL	VLDL	HDL
Autor	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Clark et al. 1995	k.E. >0,05	↓ 30g ⁵ / ↓ 45g ⁶ ≤0,05 / ≤0,05	↓ 30g ⁷ / k.E. 45g ⁸ ≤0,05 / >0,05	k.E. k.A.	k.E. k.A.
Clark et al. 2001	- -	k.E. k.A.	k.E. <0,07	- -	k.E. k.A.

↑ = signifikant erhöht 1 = - 26%, nicht signifikant 2 = - 28% 3 = für die Mehrzahl der Probanden

↓ = signifikant reduziert 4 = - 14% vs. post-Diät 5 = -11% 6 = -9%

k.E. = kein Effekt 7 = -12% 8 = -10%, nicht signifikant

k.A. = keine Angaben

* = im Vergleich zur Kontrollgruppe ** = adjustiert für Ausgangswert

*** = adjustiert für Ausgangswert, Antihypertensiva, Prednison, Diabetes, Gewicht, Protein/Kreatinin im Urin

Bei Nakamura et al. 2005 wurden zusätzlich das RPL-Cholesterol und das Lipoprotein a (Lp(a)) erhoben, es ergaben sich jedoch keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten.

Bei Clark et al. 1993 ergab sich auch hier ein „order effect“ ($p=0,03$) durch die Reihenfolge der Behandlung für das VLDL, der auf eine Wirkung des Placebos Olivenöl selbst auf die VLDL-Werte hinweist.

Der Cholesterol- und LDL-senkende Effekt durch Leinsamen bei Clark et al. 1995 bestand während der 5-wöchigen Washout-Phase nach der Supplementation fort (-7% für Cholesterol und -11% für LDL). Die Autoren weisen darauf hin, dass der senkende Effekt sowohl auf ALA als auch den Ballaststoffgehalt oder aber auf eine synergetische Wirkung zurückzuführen sein kann.

4.5.5. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Endothelfunktion beim Systemischen Lupus Erythematodes

Bei Wright et al. 2008 konnte nach Gabe von 1,8g EPA und 1,2g DHA/d aus Fischöl eine signifikante Steigerung der diastolischen Schubspannung (DSS) nach reaktiver Hyperämie bei Messung nach 12 und 24 Wochen in der Behandlungsgruppe gezeigt werden ($p=0,001$ bzw. $p<0,001$), die in der Placebogruppe ausblieb. Es ergab sich eine signifikante Erhöhung der endothelabhängigen Stickstoffmonoxid (NO)-vermittelten Dilatation der Oberarmarterie und der Fluss-medierten Dilatation (FMD) in der mit Fischöl behandelten Gruppe bei der Messung nach 12 und 24 Wochen ($p=0,002$ bzw. $p<0,001$). Nach 24 Wochen konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen dem DHA-Gehalt ($r=0,56$; $p=0,002$) sowie dem EPA-Gehalt ($r=0,43$; $p=0,026$) in den Thrombozytenmembranen und der FMD gefunden werden.

Weitere Studien unterstützen den Autoren zufolge die gefundene Verbesserung der Endothelfunktion durch n3-FS in Abhängigkeit der EPA- und DHA-Konzentrationen in den Zellmembranen. DHA scheint dabei, in Übereinstimmung von Wright et al. 2008 mit anderen Autoren, eine stärkere Wirkung zu haben als EPA. Die Verbesserung der Endothelfunktion ist laut Autoren möglicherweise auf eine Aktivierung der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) über eine kalziumunabhängige Dissoziation des Enzyms von Caveolin durch die n3-FS zurückzuführen. Zwischen der Verbesserung der FMD und der in der Studie gefundenen TAG-Senkung zeigte sich kein Zusammenhang.

Bei Bello et al. 2013 konnte für dieselbe Dosis kein signifikanter Unterschied für die FMD zwischen Behandlungs- und Placebogruppe gefunden werden. Da in anderen Studien, u.a. bei Wright et al. 2008, positive Effekte auf die Endothelfunktion gezeigt werden konnten, schließen die Autoren eine Wirkung bei Gabe anderer n3-Präparate als dem bei Bello et al. 2013 verwendeten Lovaza nicht aus. Zudem wird darauf hingewiesen, dass kardiovaskuläre Ereignisse in einer Kurzzeitstudie nicht erfasst werden können, eine Metaanalyse von Rizos et al. 2012 für eine n3-Gabe hier jedoch keine Verbesserungen zeige.

Für die endothelunabhängige Dilatation als Reaktion auf 500µg sublingual verabreichtes Nitroglycerin ergab sich bei Wright et al. 2008 kein Behandlungseffekt.

Der mittlere Durchmesser der Oberarmarterie blieb sowohl bei Wright et al. 2008 als auch bei Bello et al. 2013 unverändert.

4.5.6. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf Adiponektin und Leptin beim Systemischen Lupus Erythematodes

Bei Lozovoy et al. 2015 fanden sich in der mit 1,8g EPA und 1,2g DHA/d aus Fischöl behandelten Gruppe signifikant erhöhte Adiponektin- ($p < 0,026$) und signifikant reduzierte Leptin- ($p < 0,024$) Spiegel im Vergleich zu den Ausgangswerten, während sich in der Kontrollgruppe keine Änderungen ergaben. Die Steigerung des Adiponektin-Levels durch n3-FS ist den Autoren zufolge möglicherweise auf deren Wirkung als Peroxisomen-Proliferations-aktivierter Rezeptor γ (PPAR γ)-Agonist sowie auf ihre Verbesserung inflammatorischer Veränderungen im Fettgewebe zurückzuführen. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Aufnahme apoptotischer Zellen durch Makrophagen unter Fischöl sowie den durch Fischöl erhöhten Adiponektin-Werten vermutet, da Adiponektin die Phagozytose apoptotischen Materials durch die Makrophagen fördere.

4.5.7. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf Glucose- und Insulinspiegel beim Systemischen Lupus Erythematodes

Für die die Blutglucose- und Insulinwerte sowie den Homeostasis Model Assessment (HOMA)-Wert als Maß für die Insulinsensitivität konnten bei Lozovoy et al. 2015 durch 1,8g EPA und 1,2g DHA/d aus Fischöl keine Effekte gegenüber den Ausgangswerten und im Vergleich zur Kontrollgruppe gefunden werden.

4.6. Niere

4.6.1. Nierenbeteiligung beim Systemischen Lupus Erythematodes

Eine Krankheitsbeteiligung der Niere liegt beim SLE meist in Form einer LN vor, doch auch andere Mechanismen wie thrombotische Mikroangiopathien können die Ursache für Nierenschäden sein. Eine LN entsteht aufgrund von Entzündungsreaktionen ausgelöst durch in den Glomeruli abgelagerte IC und kann auch das renale Interstitium betreffen. Histologische Veränderungen einer LN finden sich bei bis zu 90% der Erkrankten, bleiben jedoch häufig ohne klinische Symptomatik wie Proteinurie, abnorme Urinsedimente oder Niereninsuffizienz. Schätzungsweise 38% der SLE-Patienten entwickeln eine klinisch auffällige Nierenerkrankung. Die Nierenbeteiligung ist eine der Hauptursachen für die Gesamtmorbidität

Omega-3-Fettsäuren-Supplementation beim Systemischen Lupus Erythematoses

und -mortalität beim SLE. Eine chronische Nierenbeteiligung sowie terminale Niereninsuffizienz erklären jedoch nicht vollständig die schlechte Prognose dieser Patienten. Generell scheint eine LN Ausdruck einer stärkeren Krankheitsmanifestation des SLE zu sein. Als sensitivster Marker für eine Nierenbeteiligung beim SLE gilt das Vorliegen einer Proteinurie, die sowohl als Indikator für Krankheitsrezidive als auch Behandlungseffekte genutzt werden kann (Rovin et al. 2016).

4.6.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Nierenfunktion beim Systemischen Lupus Erythematoses

Tabelle 7 zeigt die Effekte einer Supplementation mit n3-FS auf das Serum-Kreatinin, die Kreatinin-Clearance sowie die Proteinurie beim SLE. Die Angaben beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert.

Tabelle 7: Effekte von n3-FS auf die Nierenfunktion beim SLE (eigene Erstellung)

Fischöl	Serum-Kreatinin	p-Wert	Kreatinin-Clearance	p-Wert	Proteinurie	p-Wert
Clark et al. 1989	-	-	-	-	k.E. ^a	k.A. ^a
Westberg et al. 1990	-	-	-	-	k.E. ^a	k.A. ^a
Clark et al. 1993*	k.E.	0,46	-	-	k.E.	0,22
De Caterina et al. 1993	k.E.	k.A.	k.E.	k.A.	k.E. l.d. / ↓ h.d.	k.A. / <0,05
Das 1994**	k.E.	>0,05	k.E.	>0,05	↓	<0,05
Ilowite et al. 1995	-	-	-	-	k.E.	k.A.
Nakamura et al. 2005	-	-	-	-	k.E.	0,1
Arriens et al. 2015*	k.E.	k.A.	-	-	-	-
Leinsamen	Serum-Kreatinin	p-Wert	Kreatinin-Clearance	p-Wert	Proteinurie gesamt	p-Wert
Clark et al. 1995	↓ 30g / ↓ 45 g	≤ 0,05	k.E.	>0,05	k.E.	>0,05
Clark et al. 2001	k.E. ^b / ↓ ^c	0,081 ^b / < 0,05 ^c	-	-	k.E. ^a	k.A. ^a

↑ = signifikant erhöht k.E. = kein Effekt l.d. = low dose
 ↓ = signifikant reduziert k.A. = keine Angaben h.d.= high dose
^a = Albuminurie ^b = Patienten mit guter Compliance ggü. Kontrollen
^c = Patienten mit guter Compliance ggü. Nicht-Teilnehmern
 * = Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe
 ** = eigene Berechnung mit Wilcoxon-Test nach Werner 1984

Die Reduktion der Proteinurie bei De Caterina et al. 1993 bestand einige Wochen nach der Supplementation weiter fort. Dabei korrelierte der Effekt nur während der Behandlung, jedoch nicht mehr während des Follow-Ups, mit den EPA- und DHA-Gehalten in den Plasmalipiden. Dies suggeriert den Autoren zufolge eine Notwendigkeit von n3-FS in den intrazellulären Lipiden, der durch die Abschätzung über den Plasmalipidgehalt möglicherweise ungenügend

widergespiegelt wird, sowie ein zeitversetzt zur Einnahme erfolgendes Auftreten bestimmter Fischöleffekte. Die Autoren schließen falsch-positive Ergebnisse durch Schwankungen der Proteinaufnahme oder des Krankheitsverlaufs aufgrund der Ernährungserhebung und des höheren Variationskoeffizienten für die Proteinurie während der Behandlung gegenüber den Langzeitschwankungen bei den Patienten vor der Behandlung aus. Nach De Caterina et al. 1993 kann der Effekt auf die ebenfalls im Rahmen der Studie gefundene Reduktion von TXB2 im Urin zurückzuführen sein. Jedoch wird darauf hingewiesen, dass dieses nach Ende der Supplementation schnell wieder auf den Ausgangswert anstieg und daher nur teilweise mit der Proteinurie korrelierte. Auch nicht gemessene Effekte wie die Reduktion proinflammatorischer Zytokine könnten den Autoren zufolge Ursache der gefundenen Reduktion der Proteinurie sein. Keine signifikanten Veränderungen ergaben sich für das Serum-Albumin.

Bei Clark et al. 1993 fand sich zwar eine 37%ige Reduktion der mittleren Proteinurie, die aber laut Autoren aufgrund der starken individuellen Schwankungen durch Zufall bedingt war. Es wird auf die geringe post-hoc-Power von 20% für dieses Ergebnis hingewiesen und die Notwendigkeit einer größeren und homogeneren Studienpopulation zur Ermittlung des Effektes von Fischöl auf die Proteinurie betont. Ein Behandlungseffekt für IgG im Urin konnte gegenüber der Kontrollgruppe ebenfalls nicht gefunden werden. Auch für die GFR ermittelt über Szintigraphie ergab sich hier durch Fischöl, ebenso wie bei Westberg et al. 1990, kein Effekt. Bei Westberg et al. 1990 wurde zusätzlich die Hämaturie bestimmt, jedoch ohne Effekte. Auf die bei Das 1994 erhobenen Serumharnstoff-Werte ergaben sich durch Fischöl ebenfalls keine Effekte ($p > 0,05$; eigene Berechnung mit Wilcoxon-Test nach Werner 1984).

Eine Veränderung des Serum-Harnstoffs durch Leinsamen konnte bei Clark et al. 1995 nicht gefunden werden. Für die signifikante Reduktion des Serum-Kreatinins durch Leinsamen der Patienten mit guter Compliance gegenüber Nicht-Teilnehmern bei Clark et al. 2001 kann den Autoren nach das Vorliegen eines Hawthorne-Effekts oder eine Verbesserung durch generell erhöhte Compliance bei der Medikamenteneinnahme nicht ausgeschlossen werden.

4.7. Oxidativer Stress

4.7.1. Antioxidativer Status und oxidativer Stress beim Systemischen Lupus Erythematodes

Im überwiegenden Teil der Studien zum antioxidativen Status beim SLE zeigten sich signifikant reduzierte Aktivitäten der antioxidativen Enzyme Superoxid-Dismutase (SOD), Katalase (CAT) und Glutathion-Peroxidase (GPX), eine Reduktion des Antioxidans Glutathion (GSH), sowie erhöhte Superoxid-, Hydrogenperoxid- (H_2O_2) und NO-Level. Infolge kann eine signifikant erhöhte Lipidperoxidation gefunden werden. Diese Veränderungen begünstigen die

Bildung von Auto-AK durch die Generation oxidativ modifizierter Autoantigene, sowie über die verstärkte Oxidation von LDL vorzeitige kardiovaskulären Erkrankungen. Generell korrelieren Biomarker für oxidativen Stress mit der Krankheitsaktivität beim SLE. Entgegen den tendenziell erhöhten NO-Leveln finden andere Autoren reduzierte NO-Werte in Verbindung mit gesteigerten Superoxid-Leveln einhergehend mit aktiven Phasen des SLE (Kurien et al. in Wallace et al. Hrsg. 2013).

4.7.2. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf den antioxidativen Status beim Systemischen Lupus Erythematoses

Eine signifikante Senkung durch 0,162g EPA und 0,144g DHA/d aus Fischöl der gegenüber gesunden Kontrollen hier nur nicht signifikant erhöhten Gesamt-Lipid-Peroxide konnte bei Mohan et al. 1997 nicht gezeigt werden. Ein Vergleich der antioxidativen Enzyme fand eine signifikante Erhöhung ($p < 0,05$) der GPX durch Fischöl gegenüber den zuvor im Vergleich zu Gesunden signifikant ($p < 0,05$) reduzierten Werten. Ein nicht signifikanter Anstieg der SOD gegenüber den zuvor im Vergleich zu Gesunden signifikant ($p < 0,05$) erniedrigten Werten konnte beobachtet werden. Für die CAT und den Vitamin-E-Status ergab sich weder ein Unterschied zu den gesunden Kontrollen noch eine Veränderung durch Supplementation. Es fand sich ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) der in dieser Studie zuvor im Vergleich zu Gesunden Kontrollen signifikant ($p < 0,05$) reduzierten NO-Werte im Plasma der SLE-Patienten. Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zwischen der im Rahmen der Erweiterung der Studie gefundenen Reduktion an ALA, DPA, DHA und EPA, GLA und C:22:4 (n6) in den Plasmaphospholipiden nicht supplementierter SLE-Patienten (Verweis der Autoren auf Das 1994) und der Erhöhung der Lipidperoxide gegenüber Gesunden, da durch die geringen PUFA-Level möglicherweise die T-Zell-Proliferation und die Produktion proinflammatorischer Zytokine ungenügend inhibiert und somit Entzündungsprozesse und die Entstehung freier Radikale gefördert würden (s. auch 4.4.2.2. und 4.4.3.2.).

Eine signifikante Reduktion der 8-Isoprostan-Level im Urin als Marker für oxidativen Stress konnte gegenüber dem Ausgangswert bei Nakamura et al. 2005 durch eine Supplementation mit 1,8g EPA/d gezeigt werden ($p = 0,02$). Bei Wright et al. 2008 fand sich eine signifikante Verringerung der Produktion von 8-Isoprostan durch die Thrombozyten nach Gabe von 1,8g EPA und 1,2g DHA/d aus Fischöl gegenüber dem Ausgangswert ($p = 0,007$), die allerdings auch für die mit Olivenöl behandelte Placebogruppe gezeigt werden konnte ($p = 0,027$).

4.8. Effekte von Omega-3-Fettsäuren auf die Krankheitsaktivität des Systemischen Lupus Erythematoses

Tabelle 8 zeigt die Effekte einer Supplementation mit n3-FS auf die Krankheitsaktivität des SLE. Die Angaben beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert.

Tabelle 8: Effekte von n3-FS auf die Krankheitsaktivität des SLE (eigene Erstellung)

Fischöl	Effekt	p-Wert	Skala
Autor			
Westberg et al. 1990	k.E.	k.A.	Eigene Skala ¹
Walton et al. 1991*	↓	0,01	Eigene Skala ²
Clark et al. 1993	k.E.	k.A.	SLEDAI
Das 1994	↓ ^a ↓	<0,05 ^a	ESR Eigene Skala ³
Ilowite et al. 1995	k.E.	0,122	SLEDAI
Duffy et al. 2004*	↓	<0,05	SLAM-R
Wright et al. 2008 / McKew et al. 2012	↓ ↓ ↓	0,001 ^b / <0,001 ^c 0,009 ^b / <0,001 ^c 0,01 ^d / 0,04 ^e	BILAG SLAM-R RAND-SF-36
Bello et al. 2013*	k.E. k.E.	0,1122 ^h / 0,1801 ⁱ 0,2914 ^h / 0,33 ⁱ	SELENA-SLEDAI PGA ^j
Arriens et al. 2015*	↓ ↓ k.E. k.E. k.E. k.E.	0,008 0,015 0,092 ^f / 0,07 ^g 0,35 0,417 0,35	ESR PGA RAND-SF-36 Fatigue severity scale (FFS) SELENA-SLEDAI renal SELENA-SLEDAI
Lozovoy et al. 2015	↓	0,0232	SLEDAI
Leinsamen	Effekt	p-Wert	Skala
Autor			
Clark et al. 1995	k.E.	k.A.	SLEDAI

* = im Vergleich zur Kontrollgruppe

^a = eigene Berechnung mit Wilcoxon-Test nach Werner 1984

^b = nach 12 Wochen ^c = nach 24 Wochen ^d = Subskala für emotionales Wohlbefinden

^e = Subskala für soziale Funktion ^f = Subskala für Energie und Fatigue

^g = Subskala für emotionales Wohlbefinden ^h = nach Adjustierung für Ausgangswert

ⁱ = nach Adjustierung für Ausgangswert, Antihypertensiva, Prednison, Diabetes, Gewicht, Protein/Kreatinin im Urin

^j = anhand einer VAS von 0-3

¹ = ermittelt über kutane, pulmonale sowie Muskel- und Gelenk-Symptome, orale Ulzerationen, Fieber, Fatigue, Wohlbefinden und Medikationsänderung

² = Entwicklung eigener Kriterien für jeden Patienten aufgrund individueller Symptomatik

³ = vollständige Remission und Absetzen aller weiteren Medikamente

Bei Duffy et al. 2004 berichteten die behandelten Probanden zusätzlich über ein erhöhtes Wohlbefinden nach Selbsteinschätzung. Die Anti-dsDNA-AK korrelierten nicht mit dem SLAM-R-Wert.

Bei Wright et al. 2008 ergaben sich die stärksten Verbesserungen für konstitutionelle, muskuloskeletale, neuromotorische und integumentale Symptome. Es zeigte sich eine starke positive Korrelation zwischen SLAM-R und BILAG, jedoch kein Zusammenhang zwischen den Aktivitätsskalen und den Membranfettsäuren sowie den 8-Isoprostan-Werten.

5. Diskussion

Bei den im Rahmen der Studien von Das 1994/Mohan et al. 1997 ergänzend zur Supplementation durchgeführten Vergleichen der FS-Muster zwischen SLE-Patienten und Gesunden wurden bei Das 1994 reduzierte Werte der n3-FS DHA, EPA, DPA, C22:5 und ALA sowie der n6-FS GLA und C:22:4, bei Mohan et al. 1997 für eine weitere Gruppe jedoch nur reduzierte DHA-Werte im Plasma von SLE-Patienten gefunden. Aghdassi et al. 2011 beobachteten erniedrigte Level an EPA in den Erythrozyten von SLE-Patienten gegenüber Gesunden, jedoch keine Unterschiede für die Plasmalipide. Es fanden sich Hinweise auf eine Korrelation zwischen reduzierten n3-FS im Fettgewebe und erhöhter Krankheitsaktivität sowie dem Vorliegen arteriosklerotischer Plaques (Elkan et al. 2012). Das 1994 vermutet eine potentiell ungenügende Inhibierung der T-Zell-Proliferation und der proinflammatorischen Zytokine durch Mangel an PUFAS. Ob mögliche Veränderungen des FS-Profiles beim SLE Folge der Erkrankung durch erhöhte Lipidperoxidation bzw. Defekte der desaturierenden und elongierenden Enzyme oder Folge der Ernährung sind, ist unklar (Aghdassi et al. 2011). Die Ernährung wurde bei Das 1994, Mohan et al. 1997 und Aghdassi et al. 2011 nicht erhoben, jedoch fanden Elkan et al. 2012 eine reduzierte Aufnahme an Gesamt-PUFAS durch SLE-Patienten im Vergleich zu Gesunden.

Supplementationsstudien mit Fischöl fanden eine Verschiebung hin zu einer gesteigerten Produktion antiinflammatorischer Eicosanoide wie PGI₃ und eine Reduktion der proinflammatorischen AA-Metaboliten PGE₂, PGI₂ und TXA₂ beim SLE (Clark et al. 1989, De Caterina et al. 1993). Aufgrund der komplexen Rolle von PGE₂ und PGI₂ in der Pathogenese des SLE ist deren Senkung durch n3-FS genauer zu betrachten. Die von De Caterina et al. 1993 genannte Möglichkeit der renalen Schädigung durch Reduktion des vasodilatatorischen PGE₂ und des vasodilatatorischen und aggregationshemmenden PGI₂ (Blaeschke in Horn 2009), die auch beim Einsatz von COX-Hemmern beobachtet werden kann, wird, in Übereinstimmung mit den Autoren, vermutlich durch die auch bei Clark et al. 1989 gefundene erhöhte Produktion von PGI₃ kompensiert, welches ebenfalls vasodilatatorisch und antiaggregatorisch wirkt (Simopoulos 2002). Nach De Caterina et al. 1993 sind zudem die

PGE₂- und PGI₂-Senkungen geringer als durch NSAR beobachtet, und nach Vaupel et al. 2010 führt die Aufnahme von EPA und DHA zu einer Steigerung von PGI₃ ohne Senkung von PGE₂.

Ob PGE₂ über eine Verschiebung des Zytokinprofils hin zu einer Senkung von Th1-Zytokinen und IFN- α und Erhöhung von Th2-Zytokinen eine protektive Wirkung beim SLE hat (Fabricius et al. 2010, s. 4.4.1.1.), ist angesichts der unklaren Th1/Th2-Dominanz und der komplexen Effekte einzelner Zytokine beim SLE schwer zu beurteilen (s. 2.4.2.). IFN- α ist wesentlich an der Pathogenese des SLE beteiligt (Niewold et al. 2010) und fördert als Typ 1 Interferon die Th1-Antwort (Azevedo et al. 2014), jedoch zeigten sich bei Lupus-Patienten auch erhöhte Werte an Th2-Zytokinen wie dem die B-Zell-Proliferation und damit Auto-AK-Produktion fördernden IL-10 und IL-6 (Azevedo et al. 2014, Crow et al. 2013).

Auch Arriens et al. 2015 werten die in ihrer Supplementationsstudie gefundene Verschiebung hin zu vermehrter Th2-Zytokin-Produktion durch Erhöhung von IL-13 und Reduktion von IL-12 als möglicherweise vorteilhaft. Jedoch ist nicht geklärt, ob die von Arriens et al. 2015 ebenfalls erwähnten, auch durch andere Autoren gefundenen z.T. erhöhten IL-13-Werte beim SLE (vgl. Hinweise von Arriens et al. 2015 sowie Morimoto et al. 2001) und aktiver LN pathogener oder kompensatorischer Natur sind (Chen et al. 2001), und auch zur Rolle von IL-12 beim SLE findet sich eine widersprüchliche Studienlage. Während einige Autoren erhöhte IL-12-Werte bei Lupus-Patienten und eine positive Korrelation mit einer LN finden (Tucci et al. 2008), ergaben andere Studien reduzierte Level an IL-12 beim SLE, die ebenfalls mit verstärkter LN, erhöhter IL-10- und Anti-dsDNA-AK-Produktion sowie gesteigerter allgemeiner Krankheitsaktivität einhergingen (Liu et al. 1998, Min et al. 2001). Zwar zeigte sich bei Arriens et al. 2015 eine Senkung der ESR als Hinweis auf reduzierte Entzündungsprozesse, jedoch keine Veränderung der Anti-dsDNA-AK oder der klinischen Aktivität gemessen über den RAND-SF-36 und den SLEDAI. Die gefundene Verbesserung der globalen Krankheitsaktivität nach PGA kann möglicherweise durch die nicht-Verblindung des durchführenden Arztes beeinflusst sein.

Mit Ausnahme der IL-12- und IL-13-Veränderungen bei Arriens et al. 2015 konnten selbst für Dosen von 3-4,5g n3-FS/d über mehrere Monate (Bello et al. 2013, Arriens et al. 2015) keine weiteren Effekte auf die Zytokine beim SLE gezeigt werden. Studien an Gesunden fanden eine reduzierte Produktion der proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-6 und TNF durch Monozyten und mononukleäre Zellen durch n3-FS aus Fischöl, die jedoch nicht in allen Untersuchungen bestätigt werden konnten. Auch eine Inhibierung der T-Zell-Proliferation und IL-2-Produktion durch EPA und DHA wurde in Zellkulturen gefunden, Humanstudien zeigten diesbezüglich jedoch ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse (Borges et al. 2014).

Das 1994 fand in Ergänzung zu seiner Supplementationsstudie eine Inhibierung der Produktion von IL-2 durch die n3-FS ALA sowie von TNF- α durch die n3-FS DHA und ALA an T-Zellen gesunder Spender. Sowohl die Rolle von TNF als auch IL-2 in der Pathogenese des SLE ist umstritten (s. 4.4.2.1.). TNF zeigt lokal proinflammatorische, systemisch jedoch immunmodulierende Effekte (Moulton 2016), weshalb eine Behandlung mit TNF-Inhibitoren die Produktion von Anti-dsDNA-AK und in einigen Fällen sogar einen SLE induzieren kann (Crow et al. 2013, Azevedo et al. 2014). IL-2 fördert einerseits die Aktivierung von Effektor-T-Zellen, jedoch andererseits auch die Proliferation und Funktion von Tregs sowie den Aktivierungs-induzierten Zelltod autoreaktiver T-Zellen. IL-2 ist beim SLE reduziert und IL-2-defiziente Mäuse entwickeln autoimmune Symptome durch Mangel an Tregs (Crow et al. 2013, Liebermann et al. 2010, Moulton 2016). Therapien mit niedrig dosiertem IL-2 zeigten erste Erfolge in der Behandlung von autoimmunen und entzündlichen Erkrankungen sowie Immunreaktionen nach Transplantationen durch Treg-Stimulation (Klatzmann et al. 2015). Daher ist eine aufgrund ihrer teilweise immunstimulatorischen Wirkungen von Das 1994 gewünschte Senkungen von TNF und IL-2 durch PUFAS in weiteren Supplementationsstudien beim SLE differenzierter und in Zusammenhang mit eventuellen Veränderungen der Auto-AK-Produktion und der Krankheitsaktivität zu betrachten.

Da das als antiinflammatorisch geltende IL-4 in vitro durch EPA gesenkt, jedoch durch DGLA gesteigert wurde, empfiehlt Das 1994 die weitere Untersuchung möglicher förderlicher Effekte von DGLA und ihrem Vorläufer GLA, auch in Kombination mit EPA und DHA, auf die Zytokinproduktion beim SLE. Die n6-FS DGLA wird im Körper zu antiinflammatorischen Eicosanoiden der Gruppe 1 umgewandelt (Vaupel et al. 2010). Die Zytokinwerte der im Rahmen der Studie von Das 1994 mit Fischöl supplementierten Patienten wurden nicht ermittelt.

Auch die Effekte von n3-FS auf die Leukozyten beim SLE sind nur wenig untersucht. Zwar fand Das 1994 in Ergänzung zu seiner Supplementationsstudie eine Inhibierung der T-Zell-Proliferation in vitro durch die n3-FS ALA, EPA und DHA an Zellen von Gesunden Spendern, die Effekte in vivo an den supplementierten SLE-Patienten wurden aber auch hier nicht erhoben. Effekte durch Supplementations mit ALA-haltigem Leinsamen auf die Gesamtzahl der T-Helferzellen, Helfer-Inducer- und Suppressor-Inducer-T-Zellen sowie der zytotoxischen T-Zellen und NK im Serum beim SLE konnten bei Clark et al. 1995 nicht gezeigt werden.

In den weiteren Supplementationsstudien zu n3-FS beim SLE wurden weder die Einflüsse auf Lymphozytenpopulationen noch auf die Zytokinwerte erhoben. Dies sollte in folgenden Untersuchungen erfolgen. Besonders mögliche Veränderungen der Th1-, Th2-, Th17- und Treg-Subpopulationen der T-Lymphozyten und deren Zytokine im Zusammenhang mit deren Effekten auf die klinische Aktivität des SLE sollten beobachtet werden. Aufgrund der beim SLE

erhöhten Netose lohnt sich möglicherweise die nähere Betrachtung des Effektes einer n3-FS-Supplementation auf die Freisetzung der zur Bildung von NET benötigten ROS (Zawrotniak et al. 2013) durch die neutrophilen Granulozyten. Die Studienlage ist hier bisher widersprüchlich. Während einige Untersuchungen eine Zunahme der ROS-Freisetzung von neutrophilen Granulozyten zeigten, fanden andere Autoren eine Reduktion durch n3-FS (Rodrigues et al. 2016).

Die Wirkung von n3-FS auf die Leptin- und Adiponektinwerte beim SLE wurde in Humanstudien, soweit bekannt, bisher nur bei Lozovoy et al. 2015 untersucht. Die von den Autoren gefundene Erhöhung der Adiponektin- und Senkung der Leptin-Werte durch n3-FS fand sich teilweise auch in nicht-SLE-spezifischen Studien (Gray et al. 2013). Neben kardiovaskuloprotektiven Effekten der Leptinsenkung und Adiponektin-Erhöhung (Gray et al. 2013) besteht über den von Lozovoy et al. 2015 diskutierten Zusammenhang zwischen erhöhten Adiponektin-Werten und der gesteigerten Aufnahme apoptotischen Materials durch die Makrophagen infolge einer Fischölgabe möglicherweise Potential zur Verbesserung der im Rahmen des SLE erhöhten Apoptose und defizienten Clearance von apoptotischen Zellen und IC (Pisetsky 2012, Caricchio 2016, s. 2.4.4.) und somit zur Reduktion der Autoantigene.

Studien an murinen Modellen des SLE fanden größtenteils eine signifikante Reduktion der Anti-dsDNA-AK durch Fischöl (Prickett et al. 1981, 1982 u. 1983, Alexander et al. 1987, Fernandes et al. 1994, Chandrasekar et al. 1995, Bhattacharya et al. 2003, Halade et al. 2013) bzw. durch DHA-angereichertes Fischöl (Halade et al. 2010, Pestka et al. 2014). Die Reduktion ging überwiegend einher mit einem verlängerten Überleben sowie einer verspätet einsetzenden und reduzierten Proteinurie der supplementierten Mäuse im Gegensatz zu den unbehandelten Tieren. Muthukumar et al. 2003 fanden reduzierte aCL-AK durch Fischöl, jedoch keinen Effekt auf die Anti-dsDNA-AK. Reifen et al. zeigten eine signifikante Reduktion der Anti-dsDNA-AK sowie der im Rahmen des APS auftretenden Anti- β -2-Glykoprotein-1-AK und aCl-AK durch Leinsamenöl an Mäusen (Reifen et al. 1998 u. 2000). Die Reduktion der Anti- β -2-Glykoprotein-1-AK ging einher mit einer Remission der Thrombozytopenie und verkürzter partieller Thromboplastinzeit sowie einer Reduktion von Fötenverlusten (Reifen et al. 2000).

Signifikante Effekte auf die Anti-dsDNA- oder aCL-AK-Produktion beim SLE durch n3-FS ergaben sich in Humanstudien, mit Ausnahme von Das 1994, jedoch nicht. Hier ging die Senkung der Anti-dsDNA-AK einher mit einer Reduktion der Proteinurie und Remission der klinischen Symptomatik. Die Dosis war mit 0,162g EPA und 0,144g DHA/d im Vergleich zu anderen Studien ohne Effekte auf die AK sehr gering. Fast alle Patienten erhielten zu Beginn der Studie noch Kortison, das bei Besserung der Beschwerden, spätestens jedoch nach 2 Monaten abgesetzt wurde. Die Patienten wurden während der Supplementation alle 1 bis 2

Monate untersucht, es finden sich jedoch keine näheren Angaben zum genauen Zeitpunkt der Messungen während der Fischöl-Supplementation für die publizierten klinischen Outcomes. Die Patienten waren auch Monate nach Absetzen weiterer Medikation und ausschließlicher EPA- und DHA-Einnahme noch in klinischer Remission. Ob eine Besserung der Schübe auf die initial eingenommenen Medikamente oder das Fischöl zurückzuführen ist, ist angesichts der fehlenden Angaben zum genauen Zeitpunkt der Erhebung der Daten schwer zu beurteilen.

Weder in Tier- noch Humanstudien untersucht ist, soweit bekannt, bisher die Wirkung von n3-FS auf die u.a. mit dem SLE assoziierten Anti-Ro/SSA-AK, die mit dem sekundären Sjögren-Syndrom assoziierten Anti-La/SSB-AK (Simard et al. 2012) und die für die für die Krankheit hochspezifischen Anti-Smith-(Sm)-AK (Quismorio et al. in Wallace et al. Hrsg. 2013) beim SLE. Letztere haben, im Gegensatz zu den mit der allgemeinen Krankheitsaktivität korrelierenden Anti-dsDNA-AK, jedoch eher diagnostische Relevanz (Quismorio et al. 2013). Auch die Effekte auf AK des APS sind in Humanstudien noch wenig untersucht, sollten aber aufgrund der positiven Resultate von Reifen et al. im Tierversuch näher betrachtet werden. Dennoch sind die bisherigen Ergebnisse aus Humanstudien zu Effekten von n3-FS auf die Auto-AK-Produktion beim SLE eher enttäuschend. Clark et al. 1989 führen das Ausbleiben der Effekte auf die bereits bestehenden immunologischen Veränderungen bei den behandelten Patienten zu Beginn der Supplementation zurück. Da im Tierversuch die Gabe von Fischöl den Ausbruch eines SLE nur hinauszögert, aber nicht verhindert, ist aus Sicht der Autoren eine Intervention bei bereits bestehender Erkrankung möglicherweise zu spät für Effekte auf die AK-Level.

Mit Ausnahme der leichten Steigerung der zuvor reduzierten C3-Werte durch Leinsamen gegenüber den post-Washout-Werten bei Clark et al. 1995 ergaben sich keine Effekte durch n3-FS-Supplementation auf die Komplementfaktoren. Die Werte erreichten aber auch hier dennoch nicht wieder den Referenzbereich (0,61 g/l vor Behandlung vs. 0,649 g/l nach Behandlung und 0,56 g/l nach Washout; Referenzbereich 0,9-1,8 g/l nach Bruhn et al. in Bruhn et al. Hrsg. 2008). Aufgrund der kumulativen senkenden Wirkung auf die C3- und C4-Werte durch Fisch- und Olivenöl bei Clark et al. 1993 konnte hier kein klarer Behandlungseffekt durch EPA und DHA abgeleitet werden. Die zuvor überwiegend im unteren Normbereich liegenden C3-Werte der Nephritis-Patienten lagen am Ende der Studie bei allen Probanden unterhalb des Referenzbereiches. Gleichzeitig ergab sich durch Fisch- und Olivenöl kumulativ eine Reduktion der zuvor teils erhöhten C4-Werte zurück in den Referenzbereich (0,1-0,4 g/l nach Bruhn et al. 2008). Beim SLE sind die Serum-Werte der Komplementfaktoren durch erhöhten Verbrauch reduziert und erniedrigte Werte mit der Krankheitsaktivität assoziiert (Atkinson et al. 2016, Lui et al 2013). Reduzierte C3-Werte sprechen insbesondere für eine starke Nierenbeteiligung (Fischer-Betz et al. in Hettenkofer et al. Hrsg. 2014). Die Parameter zur Messung der Nierenfunktion blieben bei Clark et al. 1993 jedoch unverändert.

C3 und C4 gehören zu den Akute-Phase-Proteinen. Ihre Bildung wird u.a. durch TNF- α , IL-1 und IL-6 stimuliert. Erhöhte Werte durch eine Akute-Phase-Reaktion können immunkomplexbedingte Verminderungen kaschieren (Dörner 2009). Möglicherweise ergab sich bei Clark et al. 1993 über die vielfach beobachtete Senkung von IL-1, IL-6 und TNF- α durch n3-FS (Borges et al. 2014) sowie über zusätzliche entzündungshemmende Inhaltsstoffe aus Olivenöl wie Squalene (Vaupel et al. 2010) und phenolische Komponenten (Parkinson et al. 2014) eine synergetische antiinflammatorische Wirkung mit Reduktion der Akute-Phase-Antwort, so dass ein immunkomplexbedingter erhöhter Verbrauch der Nephritis-Patienten in Form erniedrigter C3-Werte offenbar wurde.

Im Großteil der Studien findet kein Hinweis auf eine Beeinflussung der Komplementwerte durch n3-FS beim SLE. Bei Westberg et al. 1990, Duffy et al. 2004 und Wright et al. 2008 ergaben sich im Gegensatz zu Clark et al. 1993 auch keine Veränderungen durch das als Placebo verwendete Olivenöl. Dennoch sollte aufgrund der konträren Effekte von Leinsamen bei Clark et al. 1995 gegenüber Fisch- bzw. Olivenöl bei Clark et al. 1993 die Erhebung von C3 und C4 in Kombination mit weiteren Entzündungsparametern wie der ESR oder dem CRP (Dörner 2009) in weiteren Studien mit inerten Placebos erfolgen, um mögliche Effekte der einzelnen FS gegeneinander abzugrenzen und im Zusammenhang mit Parametern der klinischen Aktivität besser bewerten zu können.

Auch die Wirkung von n3-FS auf die Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 und die Integrine LFA-1 und Mac-1 bei SLE-Patienten ist bisher wenig untersucht. Lediglich Bello et al. 2013 erhoben ICAM-1 und VCAM-1 als Entzündungsmarker, jedoch ohne Effekte. Auch eine Studie am murinen SLE-Modell fand nur geringe Effekte auf LFA-1 sowie auf die ICAM-1-Expression der Lymphozyten im Blut und keine Effekte auf Mac-1 (Muthukumar et al. 2004). Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Humanstudien ergab eine signifikante Reduktion von sICAM-1, jedoch nicht sVCAM-1, im Plasma durch n3-FS bei Gesunden und Dyslipidämie-Patienten (Yang et al. 2012). Aufgrund der gefundenen erhöhten ICAM-1- (Sabry et al. 2007) und VCAM-1-Werte (Ikeda et al. 1998, Molad et al. 2002, Singh et al. 2012) bei aktivem SLE, besonders bei LN-Patienten, sowie ihrer Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose (Yang et al. 2012) ist eine umfassendere Untersuchung ihrer Beeinflussung durch n3-FS beim SLE, besonders in Zusammenhang mit Effekten auf Parameter der Nieren- und Endothelfunktion, interessant.

Zur in der Supplementationsstudie an Nephritis-Patienten von Clark et al. 1995 gefundenen Senkung der Cd11b-Expression durch neutrophile Granulozyten für die Dosis von 30g Leinsamen finden sich keine Angaben zur Signifikanz. Die Autoren weisen auf eine Verbesserung der Nierenfunktion durch die ebenfalls in der Studie beobachtete Verringerung des Serum-Kreatinins, erhöhte Kreatinin-Clearance und verringerte Proteinurie hin (Clark et

al. 1995). Jedoch erreichten die Veränderungen nur für das Serum-Kreatinin Signifikanz. Auch bei Clark et al. 2001 ergab sich eine Reduktion des Serum-Kreatinins für 30g Leinsamen über ein Jahr für Patienten mit guter Compliance gegenüber Nicht-Teilnehmern, jedoch nur ein ebenfalls nicht-signifikanter Trend zur Verringerung der Proteinurie.

Das Serum-Kreatinin ist jedoch ein ungenauer Marker zur Ermittlung der Nierenfunktion, da der Wert durch eine hohe Muskelmasse, den Fleischanteil in der Ernährung sowie bestimmte Medikamente, u.a. die beim SLE häufig verwendeten Glukokortikoide, erhöht werden kann. Patienten mit geringer Muskelmasse, wie die überwiegend weiblichen SLE-Patienten, haben häufig Serum-Kreatin-Werte im Normbereich trotz beeinträchtigter Nierenfunktion. Zudem kann bei nephrotischen Patienten eine erhöhte tubuläre Kreatinin-Sekretion den Serum-Kreatinin-Wert senken, so dass die GFR hierüber ggf. fälschlicherweise besser eingeschätzt wird, als sie tatsächlich ist (Rovin et al. 2016).

Clark et al. 2001 weisen auf die limitierte Power ihrer Studie aufgrund der hohen Zahl an Dropouts und auf die Notwendigkeit von größeren Studienpopulationen zur Ermittlung möglicher renoprotektiver Effekte durch Leinsamen hin. Zwar ergab sich neben der Cd11b-Reduktion bei Clark et al. 1995 eine Verringerung der Blutviskosität sowie der Thrombozytenaggregation durch PAF-antagonistische Effekte, den Autoren zufolge lassen mögliche Verbesserungen der Nierenfunktion jedoch nicht auf eine pharmakologische Wirkung auf die renale Hämodynamik, sondern, unter Verweis auf Publikationen anderer Autoren, auf eine Veränderung der glomerulären Membraneigenschaften schließen.

Eine signifikante Reduktion der Proteinurie durch Fischöl ergab sich nur bei De Caterina et al. 1993 für die hohe Dosis von 7,7g n3-FS/d sowie bei Das 1994 durch die geringe Dosis von 0,162g EPA und 0,144g DHA/d. Die Verbesserung bei De Caterina et al. 1993 ist den Autoren nach möglicherweise auf eine Verringerung von Gewebeläsionen durch reduzierte Thrombozytenaggregation aufgrund der in der Studie gezeigten Senkung von TXB2 in Serum und Urin zurückzuführen. Eine Verbesserung durch Medikamente ist hier, im Gegensatz zu Das 1994, unwahrscheinlich, da Patienten unter steroidal und nicht steroidal Entzündungshemmern und Antikoagulantia von der Studie ausgeschlossen waren.

Im überwiegenden Teil der Humanstudien ergaben sich jedoch keine Effekte auf Parameter der Nierenfunktion. Im Tierexperiment konnte dagegen eine Reduktion oder ein verspätetes Einsetzen der Proteinurie und/oder der Nierenschäden durch Fischöl (Prickett et al. 1981 u. 1983, Kelley et al. 1985, Robinson et al. 1986 u. 1993, Alexander et al. 1987, Westberg et al. 1989, Jeng et al. 1991, Fernandes et al. 1994, Chandrasekar et al. 1994 u. 1995, Venkatraman et al. 1994, Jolly et al. 2001, Bhattacharya et al. 2003, Halade 2013), DHA-angereichertes Fischöl (Halade et al. 2010, Pestka et al. 2014), EPA (Westberg et al. 1989), Krillöl

(Venkatraman et al. 1994, Chandrasekar et al. 1996) bzw. Leinsamen (Hall et al. 1993) gezeigt werden.

Die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen Tier- und Humanstudien liegt allgemein möglicherweise begründet in der höheren Dosis/kg Körpergewicht im murinen Modell. Nach Pestka et al. 2014 entspräche die von den Autoren im Tierversuch verwendete Dosis hochgerechnet auf den Menschen einer Menge von 18g Wirksubstanz (EPA + DHA)/d. Derart hohe Dosen wurden in keiner Humanstudie erreicht und sind nicht praxisnah. Auch Westberg et al. 1990 betonen die im Vergleich zum Tierexperiment möglicherweise für Effekte auf den SLE zu geringe Dosis von im Schnitt 2,3g EPA und 1,4g DHA/d. Generell scheint für Effekte auf die Niere eine Mindestdosis notwendig zu sein. So erzielten Halade et al. 2013 im Tierversuch nur für 4%, nicht jedoch 1% des konzentrierten Fischölpräparats Lovaza oder aber Fischöl mit geringerem EPA- und DHA-Gehalt im Futter, signifikante Verbesserungen. Die Studie von De Caterina et al. 1993, die als einzige Humanstudie eine Reduktion der Proteinurie ergab, war mit 7,7g n3-FS die am höchsten dosierte. Im Tierversuch erfolgte die Supplementation zudem von klein auf und damit, im Gegensatz zu den Humanstudien, bereits vor Ausprägung der klinischen Symptomatik und dem Einsetzen von zum Teil irreversiblen Organschäden (Clark et al. 1989). Für eine sehr hohe Dosis von 25% Gewichtsanteil Fischöl in der Nahrung konnten Robinson et al. 1986 allerdings auch bei Mäusen mit bereits bestehender Proteinurie einen protektiven Effekt zeigen.

Effekte auf den Blutdruck von SLE-Patienten durch n3-FS konnten nicht nachgewiesen werden. Die Interpretation der Ergebnisse gestaltet sich jedoch durch Gabe von ebenfalls potentiell blutdruckwirksamem Olivenöl (Alonso et al. 2006) als Placebo und Kortison (Manzi 2016) in teils schwankenden Dosen in einigen Studien als schwierig. Dies erklärt jedoch nicht den ausbleibenden Effekt in Studien mit Olivenöl als Placebo, in denen Intra-Gruppen-Vergleiche durchgeführt wurden (vgl. Wright et al. 2008 und Lozovoy et al. 2015). Nach Einschätzung der European Food Safety Authority (EFSA) ist zum Erzielen von Effekten auf den Blutdruck und die TAG-Werte eine Dosis von 2-4g n3-FS/d nötig (EFSA 2012). Stärkere Effekte auf den Blutdruck durch n3-FS zeigen sich erst ab Dosen von ≥ 3 g/d sowie bei Patienten mit bestehender Hypertonie (Cabo et al. 2012). Möglicherweise war ein Teil der Studien zu niedrig bzw. grenzwertig niedrig dosiert. In den Studien, in denen sich wenigstens milde Effekte auf den Blutdruck zeigten, waren die verabreichten Dosen > 3 g/d und die Ausgangswerte der Patienten lagen im Bereich des hoch-normalen Blutdrucks (vgl. Westberg et al. 1990; Mittelwert vor Behandlung 136,6/87 mmHg) bzw. einer milden Hypertonie (vgl. De Caterina et al. 1993; Mittelwert vor Behandlung 143/90 mmHg).

Der überwiegende Teil der Studien ergab dagegen eine Senkung der TAG durch n3-FS. Nakamura et al. 2005 führen die in ihrer Studie ausbleibende Wirkung auf die TAG-Werte auf

bei den Probanden initial nicht erhöhte Werte (Mittelwert zu Studienbeginn 132 mg/dl) zurück. Jedoch ergaben sich bei Clark et al. 1989 (Mittelwert zu Studienbeginn 1,57 mmol/l) und Wright et al. 2008 (Mittelwerte zu Studienbeginn 1,1 mmol/l Fischölgruppe und 1,0 mmol/l Placebogruppe) TAG-Senkungen auch bei Ausgangswerten im Normbereich (Referenzwert <150 mg/dl bzw. <1,7 mmol/l nach Aufenanger in Bruhn et al. Hrsg. 2008). Vermutlich war die bei Nakamura et al. 2005 gegebene Dosis von 1,8 g EPA/d zu niedrig für TAG-senkende Effekte (vgl. EFSA 2012). Dies erklärt jedoch nicht den ausbleiben Effekt bei Bello et al. 2013 bei Gabe von 3g n3-FS/d. Die Teilnehmer der Studie erhielten keine Statine. Rückschlüsse auf eventuelle Lipiderhöhungen als Nebenwirkung von Kortison (Manzi 2016) können nicht gezogen werden, da keine Angaben vorliegen.

Bei Bello et al. 2013 wurde eine Erhöhung des Gesamt- und LDL-Cholesterols und bei Lozovoy et al. 2015 eine Erhöhung des Gesamt-Cholesterols durch Fischöl gefunden, welche von Lozovoy et al. 2015 auf den nicht-signifikanten LDL-Anstieg durch schnellere Umwandlung von VLDL zu LDL durch n3-FS zurückgeführt wird. Auch bei Clark et al. 1993 wurde eine VLDL-Reduktion durch Fischöl gefunden. Der Beipackzettel des Fischöl-Präparats Lovaza weist mittlerweile auf die Möglichkeit der LDL-Erhöhung sowie ein notwendiges Monitoring der Werte bei Behandlung hin (Bello et al. 2013, GlaxoSmithKline 2015). Bello et al. 2013 betonen, dass einige Studien eine Tendenz zur Bildung größerer LDL-Partikel durch n3-FS beschreiben, jedoch die kleineren, dichteren LDL-Partikel (sdLDL) mit dem Auftreten von CVD assoziiert sind. Singer et al. 2012 erklären den temporären LDL-Anstieg über die vermehrte Synthese dieser größeren LDL-Partikel, da diese nicht umgehen durch LDL-Rezeptoren erkannt und somit vorübergehend im Blut akkumuliert werden. Langfristig ergebe sich aber eine Senkung auch von LDL durch n3-FS. Zudem sei gewöhnlich, wie auch bei Bello et al. 2013 gefunden, die LDL/HDL-Ratio unverändert. Nach bisherigen Befunden stelle daher die passagere LDL-Erhöhung kein zusätzliches kardiovaskuläres Risiko dar (Singer et al 2012). Im überwiegenden Teil der Studien zu n3-FS beim SLE ging die Senkung des TAG-Spiegels zudem nicht mit einer LDL-Erhöhung einher.

Somit besteht Potential zur Reduktion des Statin-Einsatzes bei dyslipidämischen SLE-Patienten durch Einnahme von n3-FS, welches aufgrund der möglichen Nebenwirkungen von Lipidsenkern, insbesondere von hochpotenten Statinen auf die Niere (Dormuth et al. 2013) bei ohnehin renal geschädigten Patienten, ausgeschöpft werden sollte. Statine wirken zudem stärker auf das LDL-Cholesterol als auf die TAG (Singer et al. 2012), so dass n3-FS aus Fischöl in Kombination mit Statinen synergetische Effekte auf Dyslipidämien haben können. Sowohl Ilowite et al. 1995 als auch Singer et al. 2012 empfehlen eine Kombination aus diätetischen Maßnahmen, n-3-FS und Statinen zur optimalen Behandlung der Dyslipidämie. Zur gezielteren Beurteilung von Effekten einer n3-FS-Supplementation beim SLE auf

kardiovaskuläre Risikofaktoren kann in weiteren Humanstudien zusätzlich die Messung von pHDL und oxLDL erfolgen.

Die Verbesserung der LDL- und Gesamt-Cholesterol-Werte durch Leinsamen bei Clark et al. 1995 ist vermutlich auch auf den Ballaststoffgehalt, insbesondere auf Lignan, zurückzuführen (Pan et al. 2009).

Im Tierversuch zu n3-FS beim SLE konnte eine Erhöhung von GSH sowie der Aktivität der CAT, GPX, Glutathion-Reduktase (GSR), SOD, und teilweise Glutathion-S-Transferase (GST) bzw. deren Genexpression sowie eine Reduktion von GSSG, reaktiven O₂-Spezies und Produkten der Lipidperoxidation durch Fischöl bzw. Krillöl gezeigt werden (Chandrasekar et al. 1994, Venkatraman et al. 1994, Jolly et al. 2001, Kim et al. 2005, Halade et al. 2013). Mohan et al. 1997 fanden bei mit Fischöl supplementierten SLE-Patienten eine signifikante Steigerung der GPX und von NO sowie einen nicht signifikanten Trend zum Anstieg der SOD. Die NO-Steigerung kann den Autoren nach positive Auswirkungen auf das im Rahmen des SLE häufig gefundene sekundäre Raynaud-Syndrom haben, da hier erhöhte Endothelin-Werte vorliegen, auf welches das vasodilatorische NO antagonistisch wirkt.

NO kann zudem durch seine reduzierende Wirkung potentiell antioxidativ wirken. Dieser Effekt ergibt sich jedoch nur bei einer gegenüber dem Superoxid-Anion erhöhten NO-Konzentration. In Gegenwart von Superoxid-Anion wird NO zu prooxidativen Peroxynitrit umgewandelt. Bei äquimolaren NO- und Superoxid-Anion-Konzentration sowie bei erhöhter Superoxid-Anion-Konzentration überwiegt daher ein prooxidativer Effekt (Violi et al. 1999). Dies erklärt eventuell sowohl die bei SLE-Patienten gefundene erhöhte Krankheitsaktivität bei reduzierten NO-Werten als auch bei erhöhten NO-Werten durch Gegenwart von möglicherweise ebenfalls erhöhten Superoxid-Konzentrationen (s. 4.7.1.). In Studien zum oxidativen Status bei SLE wurde jedoch überwiegend nur die NO- oder die Superoxid-Konzentration allein erfasst (vgl. Kurien et al. 2013), ebenso wie bei Mohan et al. 1997. Hier fand sich allerdings ein nicht-signifikanter Trend zu reduzierter Lipidperoxidation durch n3-FS. Die Dosis war mit 0,162g EPA und 0,144g DHA/d vergleichsweise niedrig. Wright et al. 2008 fanden eine Reduktion von 8-Isoprostan als Marker für oxidativen Stress durch 1,8g EPA und 1,2g DHA/d und weisen auf Basis der Ergebnisse weiterer Studien darauf hin, dass eine Mindestdosis von etwa 3g n3-FS/d zum Erzielen von Effekten auf den antioxidativen Status nötig zu sein scheint. Nakamura et al. 2005 erzielten jedoch bereits eine Reduktion von 8-Isoprostan durch 1,8g EPA/d allein. Ob die tendenzielle Verbesserung des oxidativen Status bei Mohan et al. 1997 auf die Fischölgabe oder auf Reduktion inflammatorischer Prozesse durch andere Medikamente zurückzuführen ist, ist auch hier aufgrund der fehlenden Angaben zum genauen Zeitpunkt der Messung der Outcomes unklar.

Aufgrund der leichteren Oxidationsanfälligkeit durch die höhere Anzahl an Doppelbindungen von n3-FS ergaben sich Bedenken hinsichtlich ihrer Wirkung auf den oxidativen Status (Mori 2004). Mehrere Studien zeigten jedoch eine Reduktion von 8-Isoprostan durch EPA und DHA. Zwar ist 8-Isoprostan ein Oxidationsprodukt des AA-Metaboliten Prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α}), so dass eine Reduktion aufgrund der Verdrängung von AA durch EPA und DHA vermutet werden kann. Jedoch zeigten die 8-Isoprostan-Reduktionen keinen Zusammenhang zu Veränderungen in der allgemeinen FS-Komposition, so dass tatsächlich ein protektiver Effekt auf die Lipidperoxidation durch n3-FS angenommen werden kann. Dieser ist vermutlich bedingt durch verringerte Leukozyten-Stimulation aufgrund einer Reduktion von TNF-α, IL-1 und IL-6 (Mori 2004, Mas et al. 2010).

Wright et al. 2008 fanden, in Übereinstimmungen mit bisherigen Erfahrungen (Wang et al. 2012), Verbesserungen der Endothelfunktion durch n3-FS. Tendenziell zeigte eine Supplementation mit n3-FS aus Fischöl und Leinsamen beim SLE auch einen Trend zu erhöhter Erythrozytenflexibilität und Reduktion der Blutviskosität sowie sehr wahrscheinlich über die bei De Caterina et al. 1993 ebenfalls gezeigte Senkung des AA-Metaboliten TXA₂ durch Fischöl und der PAF-antagonistischen Wirkung von Lignan aus Leinsamen zu einer verringerten Thrombozytenaggregation und Erhöhung der Blutungszeit (Clark et al. 1989, 1993 u. 1995, De Caterina et al. 1993). Hieraus ergibt sich nach Clark et al. 1989 möglicherweise eine Reduktion arteriosklerotischer und inflammatorischer Gefäß- und Organschäden durch eine reduzierte Thrombozyten-Endothel-Interaktion. Die reduzierte Thrombozytenaggregation kann einer erworbenen Thrombophilie im Rahmen eines APS entgegenwirken.

Zwar ergibt sich laut Einschätzung der EFSA 2012 bei n3-Dosen bis 5g/d kein erhöhtes Blutungsrisiko für die Allgemeinbevölkerung durch die blutverdünnenden und aggregationshemmenden Effekte von n3-FS, und Reifen et al. 2000 beobachteten an einem murinen Modell des SLE eine Remission der ebenfalls im Rahmen des APS möglichen Thrombozytopenie. Dennoch ist beim Vorliegen einer Thrombozytopenie eine potentiell reduzierte Blutgerinnung durch n3-FS eventuell problematisch.

Positive Effekte auf die klinische Aktivität des SLE gemessen über verschiedene Aktivitätsskalen konnten nur in etwa der Hälfte der Studien gezeigt werden. Eine Dosisabhängigkeit der Verbesserungen lässt sich nicht feststellen. Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund der individuellen Ausgangssymptomatik der Probanden, deren variierenden Medikationen sowie der Verwendung unterschiedlicher Messskalen schwer vergleichbar. So liegt das Ausbleiben eines Effektes auf die Krankheitsaktivität bei Bello et al. 2013 im Gegensatz zur Studie von Wright et al. 2008, in der für dieselbe Dosis bereits nach 12 Wochen Verbesserungen der Krankheitsaktivität gefunden werden konnten, nach Bello et al. 2013

möglicherweise begründet in der Verwendung der unterschiedlichen Aktivitäts-Indizes, da der bei Wright et al. 2008 genutzte SLAM-R auch nicht-SLE-spezifische Faktoren miteinbezieht. Walton et al. 1991 versuchten das Problem der inhomogenen Krankheitsausprägung durch Entwicklung individueller Messskalen für jeden Patienten zu lösen. Duffy et al. 2004 weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass die positiven Effekte auf die Krankheitsaktivität bei Walton et al. 1991 nicht durch eine international anerkannte Skala bestätigt sind. Aufgrund der fehlenden Angaben zum genauen Zeitpunkt der Outcome-Messungen bei Das 1994 ist hier ebenfalls schwer zu beurteilen, ob die gefundene Remission der 10 Probanden auf das vergleichsweise gering dosierte Fischöl oder auf die initial noch erfolgte Medikation mit Kortison zurückzuführen ist.

Bei Wright et al. 2008 zeigte sich eine starke positive Korrelation zwischen SLAM-R und BILAG, jedoch kein Zusammenhang zwischen den Aktivitätsskalen und den Thrombozyten-Membranfettsäuren sowie den 8-Isoprostanen-Werten. Auch bei De Caterina et al. 1993 korrelierte die Reduktion der Proteinurie zwar während der Behandlung, nicht aber während des Washouts, in dem die Proteinurie weiterhin stark reduziert war, mit dem EPA- und DHA-Gehalt in den Plasmamembranen. Die Autoren weisen darauf hin, dass einige Effekte möglicherweise eine Inkorporation der n3-FS in den Intrazellularraum benötigen, die über die Plasmalipide möglicherweise nur ungenügend abgeschätzt werden kann.

Bei Duffy et al. 2004 korrelierten die Anti-dsDNA-AK nicht mit dem SLAM-R-Wert. Die Autoren stellen in diesem Zusammenhang den Nutzen bestimmter Laborparameter als Indikator für die Krankheitsaktivität in Frage, auch da weitere Studien den Autoren zufolge eine unterschiedlich starke klinische Symptomatik bei identischen serologischen Parametern fanden.

6. Fazit und Ausblick

Zusammenfassend zeigt eine Supplementation mit n3-FS auf Lupus-typische Phänomene wie Auto-AK, Komplementreduktion und renale Schäden bisher eher geringe Erfolge. Zudem sind die Ergebnisse aufgrund der inhomogenen und schwankenden Symptomatik des SLE, der teilweise variierenden und potentiell wechselwirkenden Medikationen, der überwiegend kleinen Probandenzahlen, der Verwendung unterschiedlicher und teils inoffizieller Skalen zur Aktivitätsmessung sowie vielfach fehlenden Kontrollgruppen und Ernährungserfassungen schwer zu interpretieren.

Positive Effekte einer n3-FS-Supplementation beim SLE ergaben sich überwiegend auf für kardiovaskuläre Faktoren relevante Parameter wie Endothelfunktion, Hämorheologie, Serumtriglyceride, Adiponektinwerte sowie den antioxidativen Status. Diese Effekte decken sich mit Erfahrungen aus nicht-SLE-spezifischen Studien zur n3-FS-Supplementation.

Zur Bewertung des Nutzens der Supplementation für tatsächliche kardiovaskuläre Outcomes beim SLE, zur besseren Beurteilung der Wirkung auf Lupus-spezifische Parameter sowie zur Klärung möglicher unterschiedlicher Effekte von EPA und DHA, z.B. auf der Endothelfunktion (vgl. Wright et al. 2008) und die Lipidwerte (vgl. Singer et al. 2012), sind jedoch weitere Placebo-kontrollierte Studien notwendig. Diese sollten aufgrund möglicher verzögert einsetzender Effekte (Vgl. De Caterina et al. 1993) über mehrere Monate, und aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes und der schwankenden Aktivität mit größtmöglichen Probandenzahlen durchgeführt werden. Da der SLE mit einer Prävalenz von je nach Region 6,5 bis 150/100.000 Personen (Ugarte-Gil et al. 2016) eine eher seltene Erkrankung ist, gestaltet sich die Zusammenstellung größerer Kohorten jedoch gegebenenfalls als schwierig. Cross-Over-Designs können die Validität bei kleinen und inhomogenen Gruppen erhöhen, da jeder Patient als seine eigene Kontrolle dient (Westberg et al. 1990). Hierbei ist, zur Vermeidung von Carry-Over-Effekten wie bei Clark et al. 1993, auf eine ausreichende Washout-Phase sowie ein inertes Placebo zu achten. Generell sollte Olivenöl wegen seiner beobachteten Effekte auf Blutviskosität, Blutlipide, Komplementwerte (vgl. Clark et al. 1993), Blutdruck und 8-Isoprostan-Werte (vgl. Wright et al. 2008) zur Vermeidung eines Typ-2-Fehlers nicht als Placebo verwendet werden (Clark et al. 1993). Wegen des potentiellen Einflusses auf Parameter wie das Serum-Kreatinin und die Serumlipide sollte eine Protokollierung der Ernährung, insbesondere eine Erfassung des FS-Musters und der Art der Proteinquellen, erfolgen. Bei Verwendung des t-Test ist generell auf Prüfung auf Normalverteilung zu achten, dies lohnt sich jedoch bei Probandenzahlen von $n < 30$, wie in den betrachteten Studien überwiegend der Fall, i.d.R. nicht, hier sollte statt des t-Tests direkt der Wilcoxon-Paartest angewandt werden (Werner 1984).

Adverse Effekte wurden, mit Ausnahme abführender Wirkung von Fischöl (De Caterina et al. 1993, Bello et al. 2013) und höheren Leinsamendosen (Clark et al. 1995 u. 2001) für einzelne Patienten, kaum berichtet. Diese, sowie bei Bello et al. 2013 beobachtete weitere adverse Effekte während der Studie, stehen Bello et al. 2013 nach nicht mit der n3-FS-Supplementation in Zusammenhang. Nach Einschätzung der EFSA von 2012 ergeben sich Effekte auf Blutdruck und TAG, sowie nach Bewertung von Wright et al. 2008 Effekte auf den antioxidativen Status erst ab Dosen von ca. 3g n3-FS/d. Hinweise auf eine Reduktion der Proteinurie fanden sich nur für die höchste in Humanstudien zu n3-FS beim SLE verabreichte Dosis von 7,7 g/d bei De Caterina et al. 1993. Daher sollte die von der EFSA als sicher bewertete Dosis von 5g n3-FS/d in weiteren Studien ausgeschöpft werden.

Die für Leinsamen gezeigte reduzierte Thrombozyten-Aggregation und Cholesterolsenkung ist aufgrund der geringen Umwandlungsrate von ALA (vgl. Fürst et al. 2004) vermutlich auch auf dessen Lignangehalt zurückzuführen (Vgl. Pan et al. 2009, Clark et al. 1995). Um die

Wirkung von n3-FS auf den SLE isoliert zu bewerten, sollte daher in weiteren Humanstudien auf ALA aus Leinsamenöl sowie EPA und DHA aus Fischöl zurückgegriffen werden.

Die Wirkung auf beim SLE auch potentiell protektive Zytokine wie IL-2 und TNF sowie aufgrund der wenigen und kontroversen Ergebnisse auf mögliche Komplementveränderungen sollten in Folgestudien im Zusammenhang mit labordiagnostischen und klinischen Veränderungen besonders beobachtet werden, jedoch zeigten sich generell bisher keine nachteiligen Effekte durch n3-FS beim SLE. Zur Sicherheit sollte während der Gabe ein Monitoring des LDL erfolgen (Bowen et al. 2016) und aufgrund eines möglicherweise erhöhten Blutungsrisikos eine Thrombozytopenie zuvor ausgeschlossen werden.

Aufgrund der von klassischen Risikofaktoren unabhängig erhöhten CVD-Inzidenz beim SLE und der u.a. renalen Nebenwirkungen von Lipidsenkern kann eine ergänzende Supplementation mit n3-FS möglicherweise zur Prävention arteriosklerotischer und inflammatorischer Schäden, auch im Nierengewebe, und kardiovaskulären Ereignissen beitragen. Trotz bisher ungeklärter Bedeutung ihrer Effekte auf tatsächliche klinische Outcomes bei CVD (Bowen et al. 2016) bietet das klassische Einsatzgebiet von n3-FS im kardioprotektiven Bereich aufgrund seiner hohen Nutzen/Risiko-Ratio (Bowen et al. 2016) gerade bei dieser Autoimmunerkrankung Chancen zur unterstützenden Behandlung.

V. Literaturverzeichnis

- Aghdassi, E., Ma, D.W.L., Morrison, S., Hillyer, L.M., Clarke, S., Gladman, D.D., Urowitz, M.B., and Fortin, P.R. (2011). Alterations in Circulating Fatty Acid Composition in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Pilot Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 35, 198–208.
- Agmon-Levin, N., Shoenfeld, Y. (2016). Systemic Lupus Erythematoses and the Environment. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 63-67.
- Akahoshi, M., Nakashima, H., Tanaka, Y., Kohsaka, T., Nagano, S., Ohgami, E., Arinobu, Y., Yamaoka, K., Niino, H., Shinozaki, M., et al. (1999). Th1/Th2 balance of peripheral T helper cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 42, 1644–1648.
- Alexander, N.J., Smythe, N.L., and Jokinen, M.P. (1987). The Type Of Dietary-Fat Affects The Severity Of Autoimmune-Disease In Nzb/Nzw Mice. *American Journal of Pathology* 127, 106–121.
- Alonso, A., Ruiz-Gutierrez, V., and Martinez-Gonzalez, M.A. (2006). Monounsaturated fatty acids, olive oil and blood pressure: epidemiological, clinical and experimental evidence. *Public Health Nutrition* 9, 251–257.
- Arfors, L., Vesterqvist, O., Johnsson, H., and Green, K. (1990). Increased Thromboxane Formation In Patients With Antiphospholipid Syndrome. *European Journal of Clinical Investigation* 20, 607–612.
- Arriens, C., Hynan, L.S., Lerman, R.H., Karp, D.R., and Mohan, C. (2015). Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Nutrition Journal* 14.
- Atkinson, J.P., Yu, Y. (2016). The Complement System in Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 81-112
- Aufenanger, J. (2008). Lipidstoffwechselstörungen. In: Bruhn, H.D., Fölsch, U.R., Schäfer, H., Hrsg.: *LaborMedizin* (Stuttgart: Schattauer Verlag für Medizin und Naturwissenschaften), 232-252.
- Avalos, I., Chung, C.P., Oeser, A., Milne, G.L., Borntreger, H., Morrow, J.D., Raggi, P., Solus, J., and Stein, C.M. (2007). Aspirin therapy and thromboxane biosynthesis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16, 981–986.
- Aviña-Zubieta, J.A., Esdaile, J.M. (2013). Antimalaria Medications. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 601-609.
- Azevedo, P.C., Murphy, G., Isenberg, D.A. (2014). Pathology of Systemic Lupus Erythematosus: The Challenges Ahead. In: Eggleton, P., Ward, F.J., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Methods and Protocols* (New York: Humana Press Springer Science & Business Media), 1-16.
- Bello, K.J., Fang, H., Fazeli, P., Bolad, W., Corretti, M., Magder, L.S., and Petri, M. (2013). Omega-3 in SLE: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of endothelial dysfunction and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International* 33, 2789–2796.
- Berg, P.A. (1999). Autoimmunerkrankungen - Neues zu Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 69.
- Bermas, B.L. (2012). Antiphospholipid Syndrome. In: Schur, H.P., Massarotti, E.M., Hrsg.: *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment* (New York: Springer Science & Business Media), 197-210.

- Bhatt, A.S., Berliner, N. (2012). Hematologic Manifestations of SLE. In: Schur, H.P., Massarotti, E.M., Hrsg.: *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment* (New York: Springer Science & Business Media), 127-139.
- Bhattacharya, A., Lawrence, R.A., Krishnan, A., Zaman, K., Sun, D.X., and Fernandes, G. (2003). Effect of dietary n-3 and n-6 oils with and without food restriction on activity of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in livers of cyclophosphamide treated autoimmune-prone NZB/W female mice. *Journal of the American College of Nutrition* 22, 388–399.
- Blaeschke, F. (2012). Mediatoren. In: Horn, F., Hrsg.: *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag), 413-424.
- Bootsma, H., Bouma, H.R., Kroese, F.G.M., Vissink, A., Wallace, D.J. (2013). Management of Sjögrens Syndrome in Patients with SLE. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 401-414.
- Borges, M.C., Santos, F.D.M., Telles, R.W., Correia, M., and Lanna, C.C.D. (2014). Polyunsaturated omega-3 fatty acids and systemic lupus erythematosus: what do we know? *Revista Brasileira De Reumatologia* 54, 459–466.
- Bourn, R., Slight-Webb, S., James, J. (2016). Infections in Early Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 191-197.
- Bowen, K., Harris, W., and Kris-Etherton, P. (2016). Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits? Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 18, 69.
- Brinkmann, V., and Zychlinsky, A. (2012). Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin? *Journal of Cell Biology* 198, 773–783.
- Bruhn, H. D., Heerde, E., Lammers, M. (2008). Proteindiagnostik. In: Bruhn, H.D., Fölsch, U.R., Schäfer, H., Hrsg.: *LaborMedizin* (Stuttgart: Schattauer Verlag für Medizin und Naturwissenschaften), 72-90.
- Cabo, J., Alonso, R., and Mata, P. (2012). Omega-3 fatty acids and blood pressure. *British Journal of Nutrition* 107, S195–S200.
- Caricchio, R. (2016). Apoptosis, Autophagy, and Necrosis. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 185-190.
- Chae, B.S., Shin, T.Y., Kim, D.K., Eun, J.S., Leem, J.Y., and Yang, J.H. (2008). Prostaglandin E-2-mediated dysregulation of proinflammatory cytokine production in pristane-induced lupus mice. *Archives of Pharmacal Research* 31, 503–510.
- Chandrasekar, B., and Fernandes, G. (1994). Decreased Pro-Inflammatory Cytokines And Increased Antioxidant Enzyme Gene-Expression By Omega-3 Lipids In Murine Lupus Nephritis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 200, 893–898.
- Chandrasekar, B., Troyer, D.A., Venkatraman, J.T., and Fernandes, G. (1995). Dietary Omega-3 Lipids Delay The Onset And Progression Of Autoimmune Lupus Nephritis By Inhibiting Transforming Growth-Factor-Beta Messenger-Rna And Protein Expression. *Journal of Autoimmunity* 8, 381–393.
- Chandrasekar, B., Troyer, D.A., Venkatraman, J.T., and Fernandes, G. (1996). Tissue specific regulation of transforming growth factor beta by omega-3 lipid-rich krill oil in autoimmune murine lupus. *Nutrition Research* 16, 489–503.
- Chen, X.W., Zhang, Z., Jiang, L.M., Ye, F., Wang, J.X., and Wu, P. (2001). Elevated interleukin-13 in patients with active lupus nephritis. *Chinese Medical Journal* 114, 1022–1025.
- Chong, B.F., Werth, V.P. (2013). Skin Disease in Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 319-332.

- Clark, W.F., Kortas, C., Heidenheim, A.P., Garland, J., Spanner, E., and Parbtani, A. (2001). Flaxseed in lupus nephritis: A two-year nonplacebo-controlled crossover study. *Journal of the American College of Nutrition* 20, 143–148.
- Clark, W.F., Parbtani, A., Huff, M.W., Reid, B., Holub, B.J., and Falardeau, P. (1989). Omega-3 Fatty-Acid Dietary Supplementation In Systemic Lupus-Erythematosus. *Kidney International* 36, 653–660.
- Clark, W.F., Parbtani, A., Huff, M.W., Spanner, E., Desalis, H., Chinyee, I., Philbrick, D.J., and Holub, B.J. (1995). Flaxseed - A Potential Treatment For Lupus Nephritis. *Kidney International* 48, 475–480.
- Clark, W.F., Parbtani, A., Naylor, C.D., Levinton, C.M., Muirhead, N., Spanner, E., Huff, M.W., Philbrick, D.J., and Holub, B.J. (1993). Fish-Oil In Lupus Nephritis - Clinical Findings And Methodological Implications. *Kidney International* 44, 75–86.
- Crow, M.K., Niewold, T.B., Kirou, K.A. (2013). Cytokines and Interferons in Lupus. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H. Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 62-75.
- Das, U.N. (1994). Beneficial Effect Of Eicosapentaenoic And Docosahexaenoic Acids In The Management Of Systemic Lupus-Erythematosus And Its Relationship To The Cytokine Network. *Prostaglandins Leukotrienes And Essential Fatty Acids* 51, 207–213.
- Decaterina, R., Caprioli, R., Giannessi, D., Sicari, R., Galli, C., Lazzarini, G., Bernini, W., Carr, L., And Rindi, P. (1993). N-3 Fatty-Acids Reduce Proteinuria In Patients With Chronic Glomerular-Disease. *Kidney International* 44, 843–850.
- Deng, Y., Tsao, B.P. (2013). Genetics of Human SLE. In: Wallace, D.J., and Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 35-45.
- Deng, Y., Tsao, B.P. (2016). Genes and Genetics in Human Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 69-76.
- Devlin, A., Shmerling, R. (2016). Systemic Lupus Erythematosus and Infections. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 403-410.
- Dörner, K. (2009). *Taschenlehrbuch Klinische Chemie und Hämatologie* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag), 350.
- Dolff, S., Bijl, M., Huitema, M.G., Limburg, P.C., Kallenberg, C.G.M., and Abdulahad, W.H. (2011). Disturbed Th1, Th2, Th17 and T-reg balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology* 141, 197–204.
- Dormuth, C.R., Hemmelgarn, B.R., Paterson, J.M., James, M.T., Teare, G.F., Raymond, C.B., Lafrance, J.P., Levy, A., Garg, A.X., Ernst, P., et al. (2013). Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *Bmj-British Medical Journal* 346.
- Duffy, E.M., Meenagh, G.K., McMillan, S.A., Strain, J.J., Hannigan, B.M., and Bell, A.L. (2004). The clinical effect of dietary supplementation with omega-3 fish oils and/or copper in systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology* 31, 1551–1556.
- Elkan, A.C., Anania, C., Gustafsson, T., Jogestrand, T., Hafstrom, I., and Frostegard, J. (2012). Diet and fatty acid pattern among patients with SLE: associations with disease activity, blood lipids and atherosclerosis. *Lupus* 21, 1405–1411.
- Fabricius, D., Neubauer, M., Mandel, B., Schutz, C., Viardot, A., Vollmer, A., Jahrsdorfer, B., and Debatin, K.M. (2010). Prostaglandin E-2 Inhibits IFN-alpha Secretion and Th1 Costimulation by Human Plasmacytoid Dendritic Cells via E-Prostanoid 2 and E-Prostanoid 4 Receptor Engagement. *Journal of Immunology* 184, 677–684.

- Fernandes, G., Bysani, C., Venkatraman, J.T., Tomar, V., And Zhao, W.G. (1994). Increased Tcf-Beta And Decreased Oncogene Expression By Omega-3-Fatty-Acids In The Spleen Delays Onset Of Autoimmune-Disease In B/W Mice. *Journal Of Immunology* 152, 5979–5987.
- Fischer-Betz, R., Schneider, M. (2014). Kollagenosen - Systemischer Lupus erythematodes. In: Hettenkofer, H.J., Schneider, M., Braun, J., Hrsg.: *Rheumatologie: Diagnostik - Klinik - Therapie* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag), 215-229.
- Fürst, P., Stehle, P. (2004). Fette/Lipide. In: Hartig, W., Biesalski, H.K., Druml, W., Fürst, P., Weimann, A., Hrsg.: *Ernährungs- und Infusionstherapie: Standards für Klinik, Intensivstation und Ambulanz* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag), 25-30.
- Goldberg, H.J., Dellaripa, P.F. (2012). Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Schur, H.P., Massarotti, E.M., Hrsg.: *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment* (New York: Springer Science & Business Media), 115-125.
- González-Naranjo, L.A., Ugarte-Gil, M.F., Alarcón, S. (2016). Socioeconomic Aspects of Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 39-42.
- Gray, B., Steyn, F., Davies, P.S.W., and Vitetta, L. (2013). Omega-3 fatty acids: a review of the effects on adiponectin and leptin and potential implications for obesity management. *European Journal of Clinical Nutrition* 67, 1234–1242.
- Halade, G.V., Rahman, M.M., Bhattacharya, A., Barnes, J.L., Chandrasekar, B., and Fernandes, G. (2010). Docosahexaenoic Acid-Enriched Fish Oil Attenuates Kidney Disease and Prolongs Median and Maximal Life Span of Autoimmune Lupus-Prone Mice. *Journal of Immunology* 184, 5280–5286.
- Halade, G.V., Williams, P.J., Veigas, J.M., Barnes, J.L., and Fernandes, G. (2013). Concentrated fish oil (Lovaza (R)) extends lifespan and attenuates kidney disease in lupus-prone short-lived (NZBxNZW)F1 mice. *Experimental Biology and Medicine* 238, 610–622.
- Hall, A.V., Parbtani, A., Clark, W.F., Spanner, E., Keeney, M., Ian, C.Y., Philbrick, D.J., and Holub, B.J. (1993). Abrogation Of Mrl Lpr Lupus Nephritis By Dietary Flaxseed. *American Journal Of Kidney Diseases* 22, 326–332.
- Hays, R.D., and Morales, L.S. (2001). The RAND-36 measure of health-related quality of life. *Annals of Medicine* 33, 350–357.
- Hinojosa-Azaola, A., Sánchez-Guerrero, J. (2013). Overview And Clinical Presentation. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *Dubois' Lupus Erythematosus And Related Syndroms* (Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders), 304-309.
- Horowitz, D., Marder, G., Furie, R. (2016). The Musculoskeletal System In Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied And Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 325-332.
- Ikeda, Y., Fujimoto, T., Ameno, M., Shiiki, H., And Dohi, K. (1998). Relationship Between Lupus Nephritis Activity And The Serum Level Of Soluble Vcam-1. *Lupus* 7, 347–354.
- Ilowite, N.T., Copperman, N., Leicht, T., Kwong, T., And Jacobson, M.S. (1995). Effects Of Dietary Modification And Fish-Oil Supplementation On Dyslipoproteinemia In Pediatric Systemic Lupus-Erythematosus. *Journal Of Rheumatology* 22, 1347–1351.
- Ishimori, M., Weisman, M.H., Setoodeh, K., Wallace, D.J. (2013). Principles of Therapy, Local Measures, and Nonsteroidal Medications. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 582-589.
- Jaquemin, C., Blanco, P. (2016). The Role of Dendritic Cells in Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 131-141.
- Jeng, K.C., and Fernandes, G. (1991). Effect of fish oil diet on immune response and

- proteinuria in mice. Proceedings of the National Science Council, Republic of China. Part B, Life Sciences 15, 105–110.
- Jolly, C.A., Muthukumar, A., Avula, C.P.R., Troyer, D., and Fernandes, G. (2001). Life span is prolonged in food-restricted autoimmune-prone (NZB x NZW)F(1) mice fed a diet enriched with (n-3) fatty acids. *Journal of Nutrition* 131, 2753–2760.
- Jung Kim, Y., Yokozawa, T., and Chung, H.Y. (2005). Effects of energy restriction and fish oil supplementation on renal guanidino levels and antioxidant defences in aged lupus-prone B/W mice. *British Journal of Nutrition* 93, 835–844.
- Kalinski, P. (2012). Regulation of Immune Responses by Prostaglandin E-2. *Journal of Immunology* 188, 21–28.
- Kalman, R.S., Wolf, J.L. (2012). Gastrointestinal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Schur, H.P., Massarotti, E.M., Hrsg.: *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment* (New York: Springer Science & Business Media), 153-168.
- Kasper, H. (2009). *Ernährungsmedizin und Diätetik* (München: Urban und Fischer (Elsevier)).
- Kelley, V.E., Ferretti, A., Izui, S., And Strom, T.B. (1985). A Fish Oil Diet Rich In Eicosapentaenoic Acid Reduces Cyclooxygenase Metabolites, And Suppresses Lupus In Mrl-1pr Mice. *Journal Of Immunology* 134, 1914–1919.
- Kelley, V.E., Sneve, S., And Musinski, S. (1986). Increased Renal Thromboxane Production In Murine Lupus Nephritis. *Journal Of Clinical Investigation* 77, 252–259.
- Kim, Y.J., Yokozawa, T., and Chung, H.Y. (2005). Suppression of oxidative stress in aging NZB/NZW mice: Effect of fish oil feeding on hepatic antioxidant status and guanidino compounds. *Free Radical Research* 39, 1101–1110.
- Kirou, K. A., Boumpas, D.T. (2013). Systemic Glucocorticoid Therapy in SLE. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 591-600.
- Klatzmann, D., and Abbas, A.K. (2015). The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology* 15, 283–294.
- Koshbin, S. (2012). Neuropsychiatric Aspects of Lupus. In: Schur, H.P., Massarotti, E.M., Hrsg.: *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment* (New York: Springer Science & Business Media), 169-182.
- Kuhn, A., Landmann, A., Bonsmann, G. (2016). Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 333-339.
- Kurien, B.T., Mohan, C., Scofield, R.H. (2013). Mechanisms of Tissue Damage-Free Radicals and Fibrosis. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 175-189.
- Lateef, A., Petri, M. (2013). Clinical Aspects of the Antiphospholipid Syndrome. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 518-525.
- Lhotta, K., Neumayer, H.P., Joannidis, M., Geissler, D., And Konig, P. (1991). Renal Expression Of Intercellular-Adhesion Molecule-1 In Different Forms Of Glomerulonephritis. *Clinical Science* 81, 477–481.
- Lieberman, L.A., and Tsokos, G.C. (2010). The IL-2 Defect in Systemic Lupus Erythematosus Disease Has an Expansive Effect on Host Immunity. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*.
- Liu, C., Manzi, S., Ahearn, J.M. (2013). Complement and SLE. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H. Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 152-165.

- Liu, T.F., and Jones, B.M. (1998). Impaired production of IL-12 in system lupus erythematosus. II: IL-12 production in vitro is correlated negatively with serum IL-10, positively with serum IFN-gamma and negatively with disease activity in SLE. *Cytokine* 10, 148–153.
- Low, H.Z., and Witte, T. (2013). Der systemische Lupus erythematoses - Pathogenese. *Dialyse Aktuell* 17, 464–471.
- Lozovoy, M.A.B., Simao, A.N.C., Morimoto, H.K., Scavuzzi, B.M., Iriyoda, T.V.M., Reiche, E.M.V., Cecchini, R., and Dichi, I. (2015). Fish Oil N-3 Fatty Acids Increase Adiponectin and Decrease Leptin Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Marine Drugs* 13, 1071–1083.
- Mahieu, M., Gladman, D., Ramsey-Goldman, R. (2016). Disease Development and Outcomes. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 31-37.
- Manson, J. (2013). La Cava, A. (2013). Regulatory Cells in SLE. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 104-114.
- Manzi, S. (2016). Cardiovascular Disease in Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 373-381.
- Mas, E., Woodman, R.J., Burke, V., Puddey, I.B., Beilin, L.J., Durand, T., and Mori, T.A. (2010). The omega-3 fatty acids EPA and DHA decrease plasma F-2-isoprostanes: Results from two placebo-controlled interventions. *Free Radical Research* 44, 983–990.
- Massarotti (1), E.M., Schur, P.H. (2012). Diagnosing and Monitoring Lupus. In: Schur, H.P., Massarotti, E.M., Hrsg.: *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment* (New York: Springer Science & Business Media), 27-39.
- Massarotti (2), E.M., Schur, P.H. (2012). The Treatment of Lupus: General Principles. In: Schur, H.P., Massarotti, E.M., Hrsg.: *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment* (New York: Springer Science & Business Media), 53-66.
- McCune, W.J., Gonzalez-Rivera, T. (2013). Immunosuppressive Drug Therapy. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 609-625.
- Mckew, J.R., Millar, A.M., Wright, S.A., And Bell, A.L. (2012). Beneficial Effects Of Omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids On Sf-36 Scores In Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology* 51, 158–158.
- Mcmahon, M., Skaggs, B., Grossman, J. (2013). Pathogenesis And Treatment of Atherosclerosis in Lupus. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 341-351.
- Min, D.J., Cho, M.L., Cho, C.S., Min, S.Y., Kim, W.U., Yang, S.Y., Min, J.K., Hong, Y.S., Lee, S.H., Park, S.H., et al. (2001). Decreased production of interleukin-12 and interferon-gamma is associated with venal involvement in systemic lupus erythematosus. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 30, 159–163.
- Mohan, I.K., and Das, U.N. (1997). Oxidant stress, anti-oxidants and essential fatty acids in systemic lupus erythematosus. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 56, 193–198.
- Mok, C.C. (2016). Gastrointestinal, Hepatic, and Pancreatic Disorders in Systemic Lupus Erythematoses. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 391-401.
- Molad, Y., Miroshnik, E., Sulkes, J., Pitlik, S., Weinberger, A., and Monselise, Y. (2002). Urinary soluble VCAM-1 in systemic lupus erythematosus: A clinical marker for monitoring disease activity and damage. *Clinical and Experimental Rheumatology* 20, 403–406.

- Mori, T.A. (2004). Effect of fish and fish oil-derived omega-3 fatty acids on lipid oxidation. *Redox Report* 9, 193–197.
- Morimoto, S., Tokano, Y., Kaneko, H., Nozawa, K., Amano, H., and Hashimoto, H. (2001). The increased interleukin-13 in patients with systemic lupus erythematosus: Relations to other Th1-, Th2-related cytokines and clinical findings. *Autoimmunity* 34, 19–25.
- Moulton, V.R. (2016). Cytokines. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 137-141.
- Murphy, K., Travers, P., and Walport, M. (2009). *Janeway Immunologie* (Heidelberg: Springer Spektrum Akademischer Verlag), 113.
- Muthukumar, A., Sun, D.X., Zaman, K., Barnes, J.L., Haile, D., and Fernandes, G. (2004). Age associated alterations in costimulatory and adhesion molecule expression in lupus-prone mice are attenuated by food restriction with n-6 and n-3 fatty acids. *Journal of Clinical Immunology* 24, 471–480.
- Muthukumar, A., Zaman, K., Lawrence, R., Barnes, J.L., and Fernandes, G. (2003). Food restriction and fish oil suppress atherogenic risk factors in lupus-prone (NZB x NZW) F-1 mice. *Journal of Clinical Immunology* 23, 23–33.
- Nakamura, N., Kumasaka, R., Osawa, H., Yamabe, H., Shirato, K.I., Fujita, T., Murakami, R., Shimada, M., Nakamura, M., Okumura, K., et al. (2005). Effects of eicosapentaenoic acids on oxidative stress and plasma fatty acid composition in patients with lupus nephritis. *In Vivo* 19, 879–882.
- Navarra, S.V., Torralba, T.P. (2013). The Musculoskeletal System and Bone Metabolism. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 333-340.
- Niewold, T.B., Clark, D.N., Salloum, R., and Poole, B.D. (2010). Interferon Alpha in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*.
- Pan, A., Yu, D.X., Demark-Wahnefried, W., Franco, O.H., and Lin, X. (2009). Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *American Journal of Clinical Nutrition* 90, 288–297.
- Parkinson, L., and Keast, R. (2014). Oleocanthal, a Phenolic Derived from Virgin Olive Oil: A Review of the Beneficial Effects on Inflammatory Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 15, 12323–12334.
- Pestka, J.J. (2010). n-3 Polyunsaturated fatty acids and autoimmune-mediated glomerulonephritis. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 82, 251–258.
- Pestka, J.J., Vines, L.L., Bates, M.A., He, K.Y., and Langohr, I. (2014). Comparative Effects of n-3, n-6 and n-9 Unsaturated Fatty Acid-Rich Diet Consumption on Lupus Nephritis, Autoantibody Production and CD4(+) T Cell-Related Gene Responses in the Autoimmune NZBWF1 Mouse. *Plos One* 9.
- Petri, M. (2001). Diet and systemic lupus erythematosus: from mouse and monkey to woman? *Lupus* 10, 775–777.
- Petri, M., Orbai, A.M., Alarcon, G.S., Gordon, C., Merrill, J.T., Fortin, P.R., Bruce, I.N., Isenberg, D., Wallace, D.J., Nived, O., et al. (2012). Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 64, 2677–2686.
- Pisetsky, D.S. (2012). The Immunopathogenesis and Immunopathology of Systemic Lupus Erythematosus. In: Schur, H.P., Massarotti, E.M., Hrsg.: *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment* (New York: Springer Science & Business Media), 13-26.
- Prickett, J.D., Robinson, D.R., And Steinberg, A.D. (1981). Dietary Enrichment With The Poly-Unsaturated Fatty-Acid Eicosapentaenoic Acid Prevents Proteinuria And Prolongs Survival In

- Nzb X Nzw F1-Mice. *Journal Of Clinical Investigation* 68, 556–559.
- Prickett, J.D., Robinson, D.R., And Steinberg, A.D. (1983). Effects Of Dietary Enrichment With Eicosapentaenoic Acid Upon Autoimmune Nephritis In Female Nzbxnzw/F1 Mice. *Arthritis And Rheumatism* 26, 133–139.
- Quismorio, F.P., Jr., Torralba, K.D. (2013). Clinical Application of Serologic Tests, Serum Protein Abnormalities, and Other Clinical Laboratory Tests in SLE. In: Wallace, D.J., and Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 526-540.
- Reifen, R., Amital, H., Blank, M., Sklan, D., Berkovich, Z., Gershwin, E., and Shoenfeld, Y. (2000). Linseed oil suppresses the anti-beta-2-glycoprotein-1 in experimental antiphospholipid syndrome. *Journal of Autoimmunity* 15, 381–385.
- Reifen, R., Blank, M., Afek, A., Kopilowiz, Y., Sklan, D., Gershwin, M.E., German, B., Yoshida, S., and Shoenfeld, Y. (1998). Dietary polyunsaturated fatty acids decrease anti-dsDNA and anti-cardiolipin antibodies production in idiotype induced mouse model of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 7, 192–197.
- Robinson, D.R., Prickett, J.D., Makoul, G.T., Steinberg, A.D., And Colvin, R.B. (1986). Dietary Fish Oil Reduces Progression Of Established Renal-Disease In (Nzb X Nzw)F1 Mice And Delays Renal-Disease In Bxsb And Mrl/1 Strains. *Arthritis And Rheumatism* 29, 539–546.
- Robinson, D.R., Xu, L.L., Tateno, S., Guo, M.Y., and Colvin, R.B. (1993). Suppression Of Autoimmune-Disease By Dietary N-3 Fatty-Acids. *Journal of Lipid Research* 34, 1435–1444.
- Rodrigues, H.G., Sato, F.T., Curi, R., and Vinolo, M.A.R. (2016). Fatty acids as modulators of neutrophil recruitment, function and survival. *European Journal of Pharmacology* 785, 50–58.
- Rodríguez-Rodríguez, N., Rosetti, F., Crispín, J.C. (2016). T Cells. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 113-119.
- Rovin, B.H., Ayoub, I. (2016). The Clinical Evaluation of Kidney Disease in Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 341-349.
- Sabry, A., Sheashaa, H., El-Husseini, A., El-Dahshan, K., Abdel-Rahim, M., and Elbasyouni, S.R. (2007). Intercellular adhesion molecules in systemic lupus erythematosus patients with lupus nephritis. *Clinical Rheumatology* 26, 1819–1823.
- Sawalha, A.H. (2016). Neutrophils in Systemic Lupus Erythematoses. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 127-130.
- Shaharir, S., Gordon, C. (2016). Constitutional Symptoms and Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 317-324.
- Simard, J.F., Costenbader, K.H. (2012). SLE Epidemiology: Epidemiologic Subtypes and Risk Factors for Development. In: Schur, H.P., Massarotti, E.M., Hrsg.: *Lupus Erythematosus - Clinical Evaluation and Treatment* (New York: Springer Science & Business Media), 1-12.
- Simopoulos, A.P. (2002). Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of Nutrition* 21, 495–505.
- Singer, P., and Löhlein, I. (2012). Erhöhung von LDL-Cholesterin durch Omega-3-Fettsäuren – kein Hinweis auf KHK-Risiko. *Ernährung & Medizin* 27, 67–72.
- Singh, S., Wu, T., Xie, C., Vanarsa, K., Han, J., Mahajan, T., Oei, H.B., Ahn, C., Zhou, X.J., Putterman, C., et al. (2012). Urine VCAM-1 as a marker of renal pathology activity index in lupus nephritis. *Arthritis Research & Therapy* 14.
- Spurney, R.F., Fan, P.Y., Ruiz, P., Sanfilippo, F., Pisetsky, D.S., And Coffman, T.M. (1992).

- Thromboxane Receptor Blockade Reduces Renal Injury In Murine Lupus Nephritis. *Kidney International* 41, 973–982.
- Spurney, R.F., Ruiz, P., Albrightson, C.R., Pisetsky, D.S., And Coffman, T.M. (1994). Fish-Oil Feeding Modulates Leukotriene Production In Murine Lupus Nephritis. *Prostaglandins* 48, 331–348.
- Theofilopoulos, A.N., Koundouris, S., Kono, D.H., and Lawson, B.R. (2001). The role of IFN-gamma in systemic lupus erythematosus: a challenge to the Th1/Th2 paradigm in autoimmunity. *Arthritis Research* 3, 136–141.
- Tissera, H., Clarke, A.E., Goldman, R.R., Gordon, C., Hansen, J.E., Bernatsky, S. (2016). Malignancies in Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 411-415.
- Tourma, Z., Gladman, D.D., Urowitz, M.B. (2013). Clinical Measures, Metrics, and Indices. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 563-581.
- Tucci, M., Lombardi, L., Richards, H.B., Dammacco, F., and Silvestris, F. (2008). Overexpression of interleukin-12 and T helper 1 predominance in lupus nephritis. *Clinical and Experimental Immunology* 154, 247–254.
- Ugarte-Gil, M.F., Pons-Estel, G.J., Alarcón, G.S. (2016). Epidemiology. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 15-21.
- Vaupel, P., Biesalski, H.K. (2010). Lipide. In: Biesalski, H.K., Bischoff, S.C., Puchstein, C., Hrsg.: *Ernährungsmedizin: Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer und der DGE* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag), 85-108.
- Venkatraman, J.T., Bysani, C., Kim, J.D., And Fernandes, G. (1994). Effects Of N-3 And N-6 Lipids On Activities And Expression Of Hepatic Antioxidant Enzymes In Autoimmune-Prone Nzb/Nzw F1-Mice. *Faseb Journal* 8, A895–A895.
- Violi, F., Marino, R., Milite, M.T., And Loffredo, L. (1999). Nitric Oxide And Its Role In Lipid Peroxidation. *Diabetes-Metabolism Research And Reviews* 15, 283–288.
- Walport, M.J. (2002). Complement And Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research* 4, 279–293.
- Walton, A.J.E., Snaith, M.L., Lochniskar, M., Cumberland, A.G., Morrow, W.J.W., And Isenberg, D.A. (1991). Dietary Fish Oil And The Severity Of Symptoms In Patients With Systemic Lupus-Erythematosus. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 50, 463–466.
- Wang, Q.Q., Liang, X.H., Wang, L.Y., Lu, X.F., Huang, J.F., Cao, J., Li, H.F., and Gu, D.F. (2012). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 221, 536–543.
- Weckerle, C.E., and Niewold, T.B. (2011). The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 40, 42–49.
- Weidinger et a., F., and Frick, M. (2000). Mechanismen und Bedeutung der Endothelfunktion bei koronarer Herzkrankheit. *Journal Für Kardiologie* 7, 2–8.
- Wener, M.H. (2016). Immune Complexes in Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos, G.C., Hrsg.: *Systemic Lupus Erythematosus - Basic, Applied and Clinical Aspects* (Boston: Elsevier Academic Press), 223-229.
- Werner, J. (1984). *Medizinische Statistik. Eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen, mit über 90 durchgerechneten Beispielen.* (München: Urban & Schwarzenberg), 160; 172-175; 273

-
- Westberg, G., And Tarkowski, A. (1990). Effect Of Maxepa In Patients With Sle - A Double-Blind, Crossover Study. *Scandinavian Journal Of Rheumatology* 19, 137–143.
- Westberg, G., Tarkowski, A., And Svalander, C. (1989). Effect Of Eicosapentaenoic Acid Rich Menhaden Oil And Maxepa On The Autoimmune-Disease Of Mrl/L Mice. *International Archives Of Allergy And Applied Immunology* 88, 454–461.
- Wright, S.A., O'prey, F.M., Mchenry, M.T., Leahey, W.J., Devine, A.B., Duffy, E.M., Johnston, D.G., Finch, M.B., Bell, A.L., And Mcveigh, G.E. (2008). A Randomised Interventional Trial Of Omega-3-Polyunsaturated Fatty Acids On Endothelial Function And Disease Activity In Systemic Lupus Erythematosus. *Annals Of The Rheumatic Diseases* 67, 841–848.
- Wuthrich, R.P. (1994). Cell-Adhesion Molecules And Inflammatory Renal Diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation* 9, 1063–1065.
- Wuthrich, R.P., And Snyder, T.L. (1992). Vascular Cell-Adhesion Molecule-1 (Vcam-1) Expression In Murine Lupus Nephritis. *Kidney International* 42, 903–914.
- Wuthrich, R.P., Jevnikar, A.M., Takei, F., Glimcher, L.H., And Kelley, V.E. (1990). Intercellular-Adhesion Molecule-1 (Icam-1) Expression Is Upregulated In Autoimmune Murine Lupus Nephritis. *American Journal Of Pathology* 136, 441–450.
- Yang, Y., Lu, N., Chen, D.M., Meng, L., Zheng, Y., and Hui, R.T. (2012). Effects of n-3 PUFA supplementation on plasma soluble adhesion molecules: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition* 95, 972–980.
- Yazdany, J., Dall'Era, M. (2013). Definition and Classification of Lupus and Lupus-Related Disorders. In: Wallace, D.J., Hahn, B.H., Hrsg.: *DUBOIS' Lupus Erythematosus and Related Syndroms* (Philadelphia, PA: Elsevier Saunders), 1-7.
- Zawrotniak, M., and Rapala-Kozik, M. (2013). Neutrophil extracellular traps (NETs) - formation and implications. *Acta Biochimica Polonica* 60, 277–284.
- Zhou, Y.B., Wu, J.M., Kucik, D.F., White, N.B., Redden, D.T., Szalai, A.J., Bullard, D.C., and Edberg, J.C. (2013). Multiple Lupus-Associated ITGAM Variants Alter Mac-1 Functions on Neutrophils. *Arthritis and Rheumatism* 65, 2907–2916.

VI. BildquellenAbbildung 1:

Kasper, H. (2009). Ernährungsmedizin und Diätetik (München: Urban und Fischer (Elsevier)), 23.

Abbildung 2:

Koch, S. (2007). Omega-3-Fettsäuren aktuell – Konsequenzen und Perspektiven für die Ernährungsberatung. Ernährungsumschau 08/2007, 482.

Abbildung 3:

Fürst, P., Stehle, P. (2004). Fette/Lipide. In: Hartig, W., Biesalski, H.K., Druml, W., Fürst, P., Weimann, A., Hrsg.: Ernährungs- und Infusionstherapie: Standards für Klinik, Intensivstation und Ambulanz (Stuttgart: Georg Thieme Verlag), 28.

VII. Internetquellen

[EFSA bewertet Sicherheit langkettiger Omega-3-Fettsäuren \(Pressemitteilung 27.07.2012\):](#)

<https://www.efsa.europa.eu/de/press/news/120727>

07.12.2016

[Packungsbeilage Lovaza \(GlaxoSmithKline, Stand 2015\):](#)

https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Lovaza/pdf/LOVAZA-PI-PIL.PDF

07.12.2016

[AARDA-Liste der Autoimmunerkrankungen:](#)

<https://www.aarda.org/disease-list/>

07.12.2016

[SLICC-Kriterien:](#)

Übersetzt nach: <https://synapse.koreamed.org/ArticleImage/1010JRD/jrd-20-209-i002-l.jpg>

30.11.2016