

1 Einführung in die Thematik

1.1. Einteilung der Arthritiden

Das weite Feld der Arthritiden läßt sich folgendermaßen einteilen:

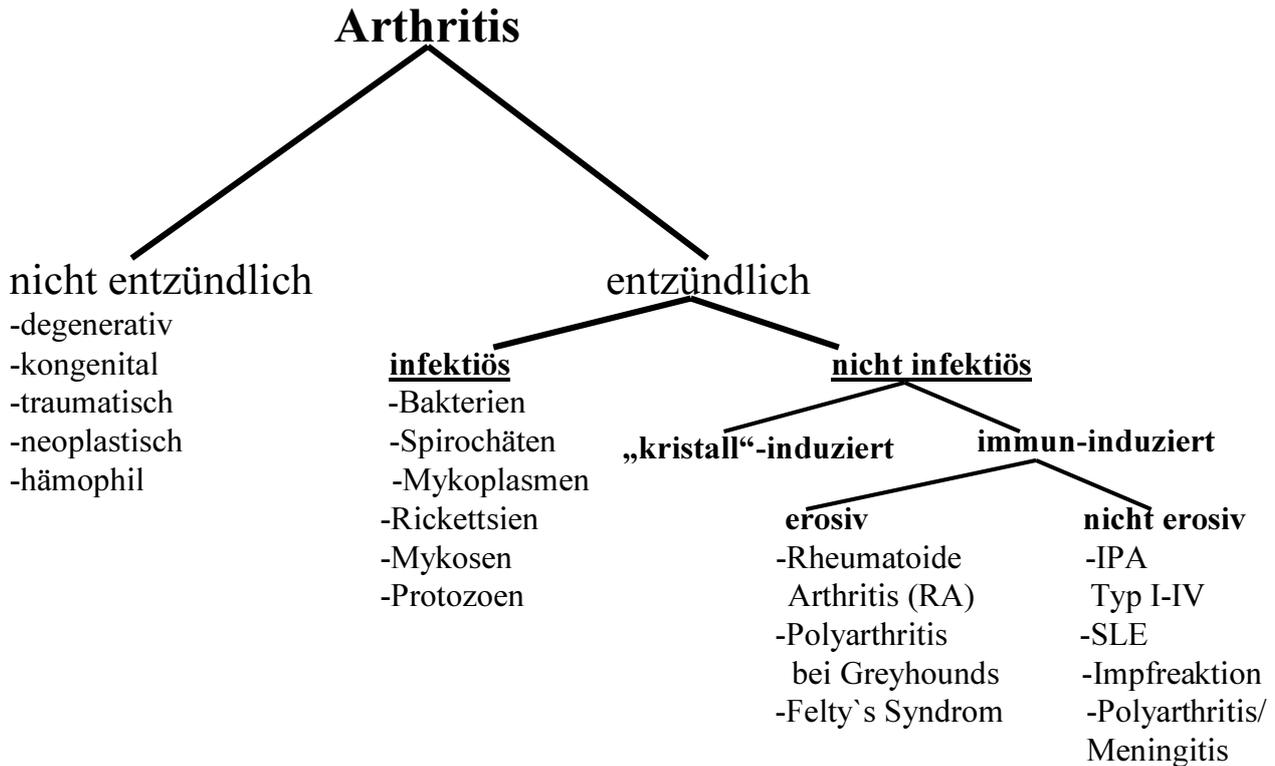


Abb.1: Einteilung der Arthritiden (LÜBKE, 2002)

Arthritiden werden demnach in entzündliche und nichtentzündliche Formen unterteilt. Bei den entzündlichen Gelenkerkrankungen lassen sich aseptische und septische Formen unterscheiden. Zu den aseptischen oder auch nichtinfektiösen entzündlichen Arthritiden gehören die immunbedingten Arthritiden (BENNETT, 1987b) und die sehr seltenen kristallinduzierten Arthritiden (GIBSON u. ROENIGK, 1972; HAAN u. ANDREASEN, 1992). „Kristall“-induzierte Arthritiden sind Ansammlungen von Urat-(Gicht) oder Kalziumpyrophosphat-Kristallen (Pseudogicht) und beim Menschen häufig Ursache einer Arthritis, dagegen nur selten beim Tier (GIBSON u. ROENIGK, 1972; HAAN u. ANDREASEN, 1992).

1.1.1. Immunbedingte Arthritiden

Unterteilt werden die immunbedingten Arthritiden nach den jeweils vorliegenden röntgenologischen Veränderungen in erosive und nichterosive Formen (MERIC, 1992; MAY u. BENNETT, 1994; ZEMLIN, 1996; TAYLOR, 1998).

1.1.2. Nichterosive Formen

Zu den nichterosiven Formen gehört die idiopathische Polyarthrit (IPA), die alle immunbedingten Arthritiden, die nicht anderen Formen zugeordnet werden können, zusammenfaßt. Die IPA stellt die häufigste Form dar und wird nach BENNETT (1987c) in vier Gruppen (IPA Typ I-IV) eingeteilt:

Typ I, unkomplizierte IPA:

Diese Form stellt mit bis zu 50% der Fälle die größte Untergruppe dar; ihre Ursachen sind bislang nicht feststellbar (BENNETT, 1990a).

Typ II, reaktive Form:

Bei dieser Form der IPA liegen Infektionen außerhalb der Gelenke vor, wobei vermutet wird, daß sich durch die Entzündung hervorgerufene Immunkomplexe oder Antigene in der Synovialmembran ablagern und zu einer Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ III führen (BARRETT, 1977; BENNETT, 1990a; PEDERSEN et al., 1976). Etwa ein Viertel der Fälle läßt sich in diese Gruppe fassen.

Typ III, enteropathische Arthritis:

Dies ist eine IPA, die mit gastrointestinalen Störungen einhergeht. Ein erkrankter Darm besitzt vermutlich eine höhere Durchlässigkeit für potentielle Antigene, die die Produktion von Immunkomplexen stimulieren. Durch den geschädigten Darm könnten auch Antigene oder Toxine resorbiert werden, die sich dann ebenfalls in den Gelenken ablagern (HASLOCK, 1978; PEDERSEN et al., 1989; BENNETT, 1990a).

Typ IV:

Hierbei handelt es sich um eine IPA mit malignen Neoplasien außerhalb der Gelenke, die Immunreaktionen stimulieren und zur Bildung von Immunkomplexen führen (BENNETT, 1990a).

Zu den nicht erosiven Formen gehören ebenso der systemische Lupus erythematodes (SLE), eine generalisierte Autoimmunerkrankung, und die Arthritis aufgrund von Impfreaktionen, wobei die

Impfstoffe selbst als Antigenquelle für eine immuninduzierte Polyarthrititis in Frage kommen (CARRO, 1994).

Das Polyarthrititis/Meningitis-Syndrom (PA/M) kommt eher selten vor, wurde aber von BENNETT (1990a) bei einigen Hunderrassen beschrieben. Die Arthritis tritt symmetrisch in Verbindung mit Fieber, Steifheit, Halsbiegeschmerz und neurologischen Symptomen auf.

1.1.3. Erosive Formen

Zu den erosiven Formen der immunbedingten Arthritiden gehören die rheumatoide Arthritis, auf die später noch im einzelnen eingegangen wird, die Polyarthrititis der Greyhounds (nichteitriges Polysynovialitis, meist mit starkem Abbau des Gelenkknorpels einhergehend (HUXTABLE u. DAVIS, 1976; PEDERSEN et al., 1989; WOODARD et al., 1991)), und das Felty's Syndrom, bei dem rheumatoide Arthritis gleichzeitig mit Splenomegalie und Neutropenie auftritt (MAY u. BENNETT, 1994).

1.2. Rheumatoide Arthritis

Die RA gehört zu den nichtinfektiösen, immuninduzierten, erosiven Formen der Gelenkentzündungen, die sich durch Zerstörung der meisten diarthrotischen Gelenke manifestieren (BENNETT, 1987a, 1987b). Auch Hunde erkranken an rheumatoider Arthritis, wenn auch seltener als Menschen (PEDERSEN et al., 1989). Nur einer von 12.000 Hunden leidet unter rheumatoider Arthritis.

In Anlehnung an die humanmedizinischen Richtlinien wurden auch für den Hund diagnostische Kriterien entwickelt, die die Diagnosestellung einer rheumatoiden Arthritis erleichtern sollen (PERSON et al., 1991):

1. Schmerz und Probleme beim Aufstehen,
2. charakteristische, symmetrische Deformationen an den distalen Gelenken der Gliedmaßen,
3. Bewegungsschmerz an mindestens einem Gelenk,
4. Arthritis seit mindestens drei Monaten,
5. periartikuläre Weichteilschwellung,
6. typische Veränderungen des Röntgenbildes,
7. entzündlich veränderte Synovia mit Anwesenheit von Ragozyten,
8. Nachweis von Rheumafaktoren im Serum,

- 9. charakteristische histologische Veränderungen der Synovialis,
- 10. extraartikuläre Symptome (Tendovaginitis, Lymphadenopathie).

Sind fünf dieser Kriterien vorhanden, ist das Vorliegen einer RA wahrscheinlich, sieben machen die Diagnose definitiv (PERSON et al., 1991).

Die Entstehung der rheumatoiden Arthritis

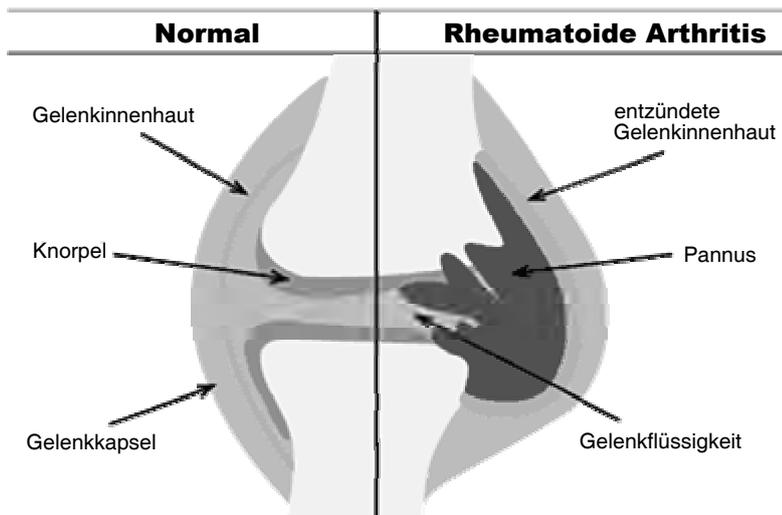


Abb.2: Gegenüberstellung der Verhältnisse in einem normalen Gelenk und einem an rheumatoider Arthritis erkrankten Gelenk (Quelle: www.rheumatoide-arthritis.de) (Def. Pannus: „Durch die Entzündung rund um den Gelenkhohlraum entstehendes Gewebe, das durch eine unkontrollierte Vermehrung der Zellen, die die Gelenkflüssigkeit produzieren, gekennzeichnet ist. Der Pannus zerstört nach einer gewissen Zeit Knorpel, Knochen und Halteapparat des betroffenen Gelenkes.“)

Ätiologie

Einigkeit besteht darüber, daß es sich bei der RA um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Diskutiert werden immunologische Störungen bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition unter Einwirkungen von Noxen wie Infektionen oder Traumata (COHEN et al., 1986; SCHMIDT et al., 1991; ARNETT, 1992; ALBANI et al., 1995).

Zirkulierende Immunkomplexe, die bei einer Infektion gebildet werden, können sich in den Gelenken, manchmal auch in anderen Geweben ablagern und dann dort zu einer Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ III führen (BARRETT et al., 1977; PEDERSEN et al., 1976; BENNETT, 1990a). So vermutet man z.B. auch bei der Borreliose (MAY u. BENNETT, 1994), der Leishmaniose (MAY, 1989; SPRENG, 1993), der Ehrlichiose (BELLAH et al., 1986; COWELL et al., 1988) und bei anderen chronischen Infektionskrankheiten (PEDERSEN et al.,

1976; HOPPER, 1993) sowie bei einigen Impfstoffen (CARRO, 1994) den Auslöser für die Bildung von Immunkomplexen.

Eine genetische Prädisposition konnte in der Humanmedizin in Verbindung mit bestimmten humanen Leukozyten-Antigenen (HLA) nachgewiesen werden (BATCHELOR u. WELSH, 1981). Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen HLA-DR 4 und HLA-DR 1 und der rheumatoiden Arthritis (BATCHELOR u. WELSH, 1981; ARNETT, 1992; HARRIS, 1993; MACGREGOR u. SILMAN, 1994). OLLIER et al. fanden 2001 die gleiche Verbindung auch beim Hund. Da die HLA-Moleküle Antigenpeptide binden und sie den T-Helfer-Lymphozyten präsentieren, wurde vermutet, daß bei der Ätiologie der RA eine antigenspezifische, anomale zelluläre und humorale Immunantwort eine Rolle spielt (ARNETT, 1992; NEPOM u. NEPOM, 1993).

In verschiedenen Studien konnte Staupe-Antigen aus Immunkomplexen und – ungebunden - in der Synovia an RA erkrankter Hunde nachgewiesen werden (BELL et al., 1991). Die Anwesenheit von Staupe-Antigen in den erkrankten Gelenken deutet auf eine ätiologische Bedeutung bei der rheumatoiden Arthritis hin (BELL et al., 1991; MAY u. BENNETT, 1994; BELL et al., 1995).

Es gibt starke Hinweise dafür, daß T-Zellen eine dominante Rolle in der immunbedingten RA spielen. Deshalb wurde versucht, T-Zellinfiltrate aus der Synovia der entzündeten Gelenke zu isolieren und zu charakterisieren (MAY et al., 1992). Dabei fanden sich vorherrschend CD4+-Zellen des Gedächtnisphänotypes, welche Aktivierungsmarker tragen (PANAYI et al., 1992). Diese proinflammatorischen T-Helferzellen (Th1) produzieren verstärkt Interleukin-1 (IL-1) und Interferon- γ , während die Konzentration an entzündungshemmenden Th2-Zytokinen abnimmt wie z.B. Interleukin-4 (IL-4), Interleukin-10 (IL-10) (BUCHAN et al., 1988). Durch Zytokine kommt es zur Aktivierung verschiedener Zellsysteme. So produzieren z.B. B-Zellen nach ihrer Aktivierung im Gelenk IgA-Rheumafaktoren (BELL et al., 1993) und Anti-Collagen II-Antikörper, die über Immunkomplexe zu einer Komplementaktivierung führen (BARI et al., 1989).

Dem physiologischen Zytokinmuster kommt im Knorpelstoffwechsel eine entscheidende Bedeutung zu. Ist es gestört, ist das fein abgestimmte Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau der extrazellulären Knorpelmatrix nicht mehr gegeben. Katabole Zytokine wie z.B. IL-1 und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) hemmen die Synthese der extrazellulären Matrix und

aktivieren verschiedene Metalloproteinasen (CAMPBELL, 1990; MALFAIT, 1994) wie z.B. Kollagenasen und Stromelysin. Außerdem führt eine vermehrte Proliferation und Aktivierung der Fibroblasten zu Synovitis mit Pannusbildung und zu konsekutiver Knochen- und Gelenkschädigung, die sich im Röntgenbild als Usur und Fehlstellung manifestiert.

Von speziellem Interesse ist eine dritte Gruppe von Zytokinen, die die Wirkung der katabolen Zytokine neutralisieren oder hemmen kann. IL-4, IL-10 und „tumor-growth-factor- β “ (TGF- β) hemmen über die Induktion von „tissue inhibitors of metalproteinases“ (TIMP-1aa) den durch die Zytokine IL-1 und TNF- α gesteigerten Knorpelabbau (VAN ROON et al., 1996). Generell bieten sich deshalb Zytokine als Targets für die Therapie der RA an, weil dadurch der gestörte Gelenkstoffwechsel positiv beeinflusst werden kann. All die geschilderten Zusammenhänge basieren auf Untersuchungen der RA beim Menschen bzw. an den Modelltieren Maus, Ratte und Kaninchen. Für die RA beim Hund indessen liegen, insbesondere bezüglich des Zytokinmusters, bisher fast ausschließlich Daten aus der fachbereichsinternen Kooperation (Institut für Immunologie und Molekularbiologie, Leitung Prof. Dr. M.F.G. Schmidt/ Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin, Leitung Prof. Dr. L. Brunnberg) vor (KOHN et al., 1999; WONDIMU et al., 2001).

Die Hemmung der proinflammatorischen Zytokine (IL-1, TNF- α) durch Gentransfer des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten (IL-1-Ra) ist bereits in klinischen Studien angelaufen und hat teilweise positive Ergebnisse erbracht (EVANS u. ROBBINS, 1996; EVANS et al., 1999). Auch die Übertragung des löslichen TNF- α - Rezeptors RTNFP55 oder des p75-Fusionsproteins in Mäuse mit kollageninduzierter Arthritis (CIA) brachte Erfolge (MAGEED, 1998). Ebenso Interleukin-6 (IL-6) oder Th2-Zytokine wie auch das rekombinante humane Interleukin-10 (rhuIL-10) (JORGENSEN et al., 1999).

Auf der anderen Seite stehen die antiinflammatorischen Zytokine, z.B. IL-10 und IL-4, als potentielle genterapeutische Gene bzw. Proteine. Untersuchungen in „severe combined immunodeficiency disorders“ (SCID) Maus-Modellen ergaben, daß die Expression von IL-10 in Synovialfibroblasten die Entzündung bei der RA milderten (MULLER-LADNER et al., 1999).

1.3. Therapieansätze bei der rheumatoiden Arthritis

Aufgrund der bis heute ungeklärten Ätiologie gibt es für die rheumatoide Arthritis, wie oben bereits erwähnt, noch keine spezifische Therapie. Es stehen aber verschiedene symptomatische Therapieansätze zur Verfügung.

Das Ziel der Therapie aller immunbedingter Arthritiden sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin ist es, eine Erleichterung durch Suppression des Immunsystems und durch Kontrolle der Entzündung zu erhalten (SPRENG et al., 1993; MAY u. BENNETT, 1994). RA-Patienten benötigen oft eine lebenslange Therapie (MAY u. BENNETT, 1994).

In Anlehnung an die Einteilung in der Humanmedizin kann man die Therapeutika, die in der Tiermedizin eingesetzt werden, folgendermaßen auflisten:

1.3.1. Glukokortikoide

Glukokortikoide haben trotz ihrer bekannten Nebenwirkungen ihren festen Platz bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis in der Veterinärmedizin.

Cortisongaben wirken schnell antiphlogistisch und bringen dem Patienten rasch Linderung seiner Beschwerden. Bei länger dauernder niedrigdosierter Therapie zeigt sich auch eine Verlangsamung des Fortschreitens der Gelenkerstörung. Die Nebenwirkungen umfassen ein weites Spektrum unerwünschter Reaktionen wie z.B. Immunsuppression, Magen-Darm-Ulcera, Osteoporose, Polyphagie, Cushing-Syndrom und viele andere.

Die lokale Applikation von Glukocortikoiden hat sich bei der Behandlung von akuten Gelenkentzündungen im Rahmen der rheumatoiden Arthritis, die trotz suffizienter Basistherapie persistieren, sehr bewährt.

1.3.2. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Nichtsteroidale Antirheumatika wie z.B. Diclofenac oder Indometacin haben ein gemeinsames Wirkprinzip, die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX), welches zur Prostaglandinsynthese notwendig ist. Sie lindern sehr effizient den Schmerz und reduzieren die Steifheit der Gelenke, doch der Grad zwischen effektiver und toxischer Dosis ist sehr schmal (BROOKS, 1993). Nebenwirkungen sind die Begünstigung der Entstehung von Magen-Darm-Ulcera, intestinale Nephritis, Ausschlag, gelegentliche Hepatoxizität und selten Asthma und Anaphylaxie (NUKI, 1995).

Eine weitere Klasse von NSAR sind die Cyclooxygenase-2 (COX-2)-Hemmer wie z.B. Naproxen, Ibuprofen und Carprofen (ALEXANDER et al., 1976; SPRENG u. SCHWALBACH, 1991; VASSEUR et al., 1995). Sie blockieren nur die Produktion der Prostaglandine, die bei Entzündungen entstehen, nicht aber die Prostaglandine, welche z.B. zum Schutz der Magenschleimhaut nötig sind (BOMBARDIER, 2000).

1.3.3. Disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)

In Anlehnung an den anglo-amerikanischen Sprachgebrauch werden langwirksame Antirheumatika (LWAR) auch krankheitsmodifizierende Medikamente genannt (DMARDs = „disease modifying antirheumatic drugs“) (HÄNTZSCHEL u. SEIDEL, 1992; HASLER, 1993; WOLLENHAUPT u. ZEIDLER, 1993; HETTENKOEFER, 1989).

Basistherapeutika sind chemisch nicht miteinander verwandte Substanzen, die nicht sofort antiphlogistisch wirken, aber eine nachhaltige Wirkung auf die klinischen und laborchemischen Entzündungsparameter haben und somit die Progression der RA aufhalten.

Basistherapeutika sollten bei gesicherter Diagnose so früh wie möglich eingesetzt werden. Beim Ausbleiben der Wirkung (nach 3-6 Monaten) sollte auf ein anderes Präparat gewechselt werden.

1.3.3.1. Traditionelle DMARDs

Das Standardmittel der traditionellen DMARDs, auch Basismedikamente genannt (HÄNTZSCHEL u. SEIDEL, 1992), gegen die rheumatoide Arthritis in der Humanmedizin ist derzeit das Immunsuppressivum Methotrexat (MTX). Methotrexat ist ein Folsäureantagonist, der an das Enzym Dihydrofolatreduktase bindet und somit die De-novo-Purinsynthese blockiert (BOLOGNA et al., 1997; SUAREZ-ALMAZOR et al., 2001). Bisher wurde Methotrexat nur experimentell bei Hunden mit Arthritis eingesetzt (STEWART et al., 1987).

Des Weiteren kommen in Frage das Antibiotikum Ciclosporin A (ein selektives Immunsuppressivum aus der Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren; es hemmt gezielt das Enzym Calcineurin, das an der Bildung von IL-2 beteiligt ist, und blockiert IL-2-Rezeptoren auf T-Lymphozyten insbesondere bei T-Helfer-Zellen (STREY, 1996)). Ciclosporin kann zur Therapie der Polyarthrit (PA) eingesetzt werden (VADEN, 1995). Die Dosierungsangaben für den Hund schwanken zwischen 5 mg/kg (KOHN u. GIGER, 2001) und 20 mg/kg täglich per os (VADEN, 1995).

Goldverbindungen wie Aurothiomal und Natriumauriothiomal gehören ebenfalls zu den Basistherapeutika. Sie wirken auf das Immunsystem; hier verhindern sie z.B. die Ausschüttung von Botenstoffen aus Entzündungszellen. Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt (MIELE, 2003). Die Dosierung beim Hund beträgt für Aurothiomal 0,05-0,2 mg/kg 2x tägl. per os, maximale Dosis 9 mg/kg/Tag (SERRA u. WHITE, 1989), und für Aurothiomal 0,5 mg/kg i.m. einmal wöchentlich 6 Wochen lang, evtl. Wiederholung nach 2-3 Monaten (MAY u. BENNETT, 1994).

Die ursprünglichen Antimalariamittel Chloroquin und Hydroxychloroquin werden in der Humanmedizin als Dauertherapie gegen die rheumatoide Arthritis eingesetzt; vermutlich verhindern sie wesentliche Schritte der Entzündungsreaktion (MIELE, 2003).

Die Wirkungsweise von Penicillamin (auch zur Behandlung von Schwermetallvergiftungen angewandt) und Sulfasalazin (Salazosulfapyridin) ist ebenfalls ungeklärt. Man nimmt an, daß die Wirkung auf einer Beeinflussung der körpereigenen Abwehr beruht (MIELE, 2003; NUKI, 1995) und durch den Salizylsäureanteil zustande kommt. Es wirkt entzündungshemmend und immunsuppressiv (FORTH u. RUMMEL, 1992). Beim Hund hat es seine Indikation auch bei Fällen mit RA (BENNETT, 1997). BENNETT (1997) gibt eine Dosierung von 25 mg/kg alle 12 Stunden per os an.

1.3.3.2. Biologische DMARDs

T-cell gerichtete Therapien sind schon in klinischen Studien der rheumatoiden Arthritis gelaufen. Die größten therapeutischen Erfolge erzielten monoklonale murine und chimäre Anti-CD4-Antikörper (MORELAND et al., 1993a), der monoklonale Anti-CD5-Toxin-Antikörper (OLSEN et al., 1996) und ein IL-2-Diphtherie-Fusionstoxin (MORELAND et al., 1993b). In klinischen Studien der Humanmedizin wurden allerdings nur wenig zufriedenstellende Ergebnisse erreicht (ELLIOTT u. MAINI, 1994).

Der Gebrauch von Anti-TNF- α monoklonalen Antikörpern zur Blockierung von TNF- α in Synovialkulturen (BRENNAN et al., 1989) gab Einblick in die Vernetzung des Cytokins TNF- α in der Synovia. Dies ließ den Schluß zu, daß der Blockierung des TNF- α durch einen neutralisierenden Anti-TNF- α -Antikörper eine bedeutende Rolle in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis zukommt.

Eingesetzt wurde unter anderem ein chimärer monoklonaler Antikörper, der den konstanten Teil eines humanen IgG1- χ -Antikörpers und den variablen Anteil eines Maus-Antikörpers enthält, wobei letzterer gegen TNF-alpha gerichtet ist.. Bei >70% der Patienten konnte eine Linderung der Symptome festgestellt werden (ELLIOTT et al., 1993).

Dieser monoklonale Antikörper ist heute unter dem Namen Infliximab TM auf dem Markt und gehört zu den gebräuchlichen Basistherapeutika gegen die rheumatoide Arthritis (FELDMANN u. MAINI, 2001).

Bei Etanercept TM handelt es sich um ein echtes Kunstprodukt. Bestimmte Genabschnitte für zwei unterschiedliche Proteine wurden gentechnisch miteinander fusioniert. Entstanden ist ein hybrides Produkt; ein Anteil entspricht dabei der konstanten Domäne eines bestimmten Antikörpers, und der andere Teil entspricht der Domäne eines Rezeptors, der mit dieser Domäne den Tumor-Nekrose-Faktor bindet.

Anakira TM ist ein humaner Interleukin-1-Rezeptorantagonist. Er neutralisiert die biologische Aktivität von IL-1 durch kompetitive Hemmung der Bindung an den IL-1-Rezeptor . In diversen klinischen Studien ist die Reduzierung der Symptome bewiesen worden (COHEN et al., 2004; FLEISCHMANN et al., 2003).

1.3.4. Lokale Therapie

Lokal zu therapieren meint die direkte Applikation von Wirkstoffen, die die entzündlichen und schmerzhaften Prozesse an Gelenken und im Gelenk beeinflussen (HETTENKOEFER, 1989).

Intraartikuläre Glukokortikoidgaben sind in der Veterinärmedizin nur in wenigen Fällen sinnvoll (ALEXANDER et al., 1976). Durch die katabole Wirkung der intraartikulär verabreichten Glukokortikoide besteht nämlich die Gefahr einer Schädigung des Gelenkknorpels (BENNETT, 1993a; SPRENG et al., 1993; UNGEMACH, 1994).

Studien an Hunden mit experimentell induzierter Osteoarthritis zeigten eine Verbesserung der Symptome nach wiederholten Injektionen von Hyaluronsäure (MARSHALL et al., 2000).

BENNETT (1993b) gibt ebenfalls einmalige oder wiederholte intraartikuläre Injektionen von Hyaluronsäure als mögliche Behandlung osteoarthritischer Gelenke bei Hund und Katze an.

Bei schweren Fällen von RA kann eine Synovektomie oder Arthrodeese Erleichterung schaffen (MAY u. BENNETT, 1994).

1.3.5. Physikalische Therapie

Die Physiotherapie beim Hund ist ein sehr wertvolles Hilfsmittel in der Behandlung der RA (ALEXANDER et al., 1976; PRUGNARD, 1979; SPRENG u. SCHWALBACH, 1991).

Die Ziele dieser Therapieform werden von SPRENG et al. (1993) wie folgt gesehen:

- 1.) Vermeidung anatomischer Fehlstellungen,
- 2.) Mobilisierung von in der Beweglichkeit eingeschränkter Gelenke,
- 3.) Vermeidung von Inaktivitätsmuskelathrophie,
- 4.) Vermeidung von traumatischen Zusatzverletzungen im betroffenen Gelenk,
- 5.) Prophylaxe gegen Chondromalazie infolge mangelnder Beanspruchung des Gelenkknorpels.

Alternativ dazu gibt es verschiedene naturheilkundliche Therapieformen (z.B. Weihrauchtherapie), auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

1.4. Canine rheumatoide Arthritis als potentielles Tiermodell

Experimentell hervorgerufene rheumatoide Arthritis bei bisherigen Tiermodellen bietet jeweils nur einen bedingt vergleichbaren Teilaspekt. Daher wäre es von Vorteil, nach einem Tiermodell zu suchen, bei dem die rheumatoide Arthritis natürlich vorkommt.

In dieser Hinsicht wurde der Hund als ein gut geeigneter Kandidat vorgeschlagen (SCHUMACHER et al., 1980).

Canine rheumatoide Arthritis (CRA) ist eine natürlich vorkommende immunbedingte Polyarthritis, die viele klinische sowie pathologische Ähnlichkeiten zur humanen Form der RA aufweist.

Sie präsentiert sich symmetrisch im mittleren Lebensalter mit Pyrexie, Steifheit, Schmerz, Lähmung, Weichteilschwellung und möglichen erosiven Veränderungen. Die

Hauptkrankheitsmerkmale der RA sind chronische Synovitis und, abhängig vom Stadium der Erkrankung, Zerstörung der Gelenkknorpel.

Charakteristisch für die Histopathologie der CRA sind chronische Zeichen der Entzündung mit Hypertrophie und Hyperplasie der Synoviozyten, Fibrinausschüttung, vermehrte Ansammlung der Entzündungszellen wie Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen (SCHUMACHER et al., 1980; BENNETT, 1987b).

Der Synovialerguß beinhaltet eine große Anzahl polymorphkerniger Zellen, des weiteren Pannusbildung und eine massive Lymphozyteninfiltration der Synovialmembran (BENNETT, 1987b).

Hunde wie auch Menschen zeigen die gleichen immunpathologischen Merkmale.

Immunkomplexe und IgM-Rheumafaktoren wurden im Serum und in der Synovialflüssigkeit bestimmt (CARTER et al., 1989). IgA-Rheumafaktoren wurden bei verschiedenen erosiven Erkrankungen ermittelt (BELL et al., 1993), Anti-CollagenII-Antikörper treten vermehrt auf und bilden Immunkomplexe (BARI et al., 1989).

Trotz einer Vielzahl von Methoden blieb die Analyse der Zellkernbestandteile (anti-nukleäre-Antikörper) unbefriedigend (BELL et al., 1997).

Immunhistologische Studien ergaben bestimmte T- und B-Lymphozyten-Bereiche (MAY et al., 1992) in betroffenen synovialen Geweben mit einer Vorherrschaft der CD4⁺-Zellen bei den T-Lymphozyten und MHCII- Antigen-Expression der Synovialzellen (HEWICKER-TRAUTWEIN et al., 1999).

Da außer der Studie von CARTER et al. (1989), die die Messung von TNF- α , IL-1 und IL-6 beinhaltet, bezüglich des Zytokinprofils der Synovia an rheumatoider Arthritis erkrankter Hunde wenig Untersuchungsmaterial vorlag, wurde an unserem Institut das Profil in der Synovia und im Blut bei Hunden untersucht (WONDIMU et al., 2001; HEGEMANN et al., 2002; HEGEMANN et al., 2003). Es wurde mittels RT-PCR die Expression der mRNAs für folgende Zytokine gemessen: TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ und TGF- β 1. Andere Gelenkerkrankungen wie der Kreuzbandriss, der systemische Lupus erythematodes und die Gelenkentzündung aufgrund einer Impfreaktion wurden zum Vergleich herangezogen und ebenfalls untersucht.

Das Ergebnis war, daß die proinflammatorischen Zytokine wie TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 und die Th1-Zytokine IL-2 und IFN- γ dominierten. Die Expression von IL-10 und TGF- β war ebenso vorhanden. Die Abwesenheit des immunregulatorischen Zytokins IL-4 oder dessen lediglich in geringsten Mengen gemessene Konzentration bedeutet einen Mangel an Th2-Zellen in der Synovialflüssigkeit. Das läßt den Schluß zu, daß die rheumatoide Arthritis des Hundes nicht nur klinisch und histopathologisch dem Krankheitsbild beim Menschen sehr ähnlich ist, sondern auch in immunpathologischer Hinsicht.

1.5. Zytokine

Zytokine werden von der Zelle erzeugt und sind membranständige oder über die Zellmembran freigesetzte Peptide oder Proteine. Sie spielen eine wichtige Rolle als Botenstoffe und vermitteln Interaktionen zwischen den einzelnen Zellen. Bisher sind etwa 160 Zytokine analysiert. Die Funktion der Zytokine erfolgt über einen für das Zytokin zuständigen Rezeptor, der für ein Zytokin spezifisch sein, aber auch für mehrere Zytokine vermitteln kann. Durch die Verbindung Zytokin/Rezeptor werden verschiedene Zellvorgänge ausgelöst bzw. inhibiert. Dazu zählen beispielsweise Prozesse der Differenzierung, Apoptose und Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Durch die vielschichtigen Interaktionen zwischen den Rezeptoren und Zytokinen entstehen vielfältige Wechselwirkungen. Allerdings ist davon nur ein Bruchteil bekannt. Vor allem die zellvermittelten Immunantworten benutzen eine Reihe von Zytokinen, die sowohl von Zellen des spezifischen als auch unspezifischen Immunsystems erzeugt werden. Die rheumatoide Arthritis ist durch eine Reihe immunologischer Fehlreaktionen charakterisiert, die nach einem Erregerkontakt oder einer Kaskade mikrobieller Infektionen die T-Zelltoleranz gegen körpereigene Gewebsantigene durchbrechen. Dadurch wird in den Gelenken ein inflammatorischer Pathomechanismus initiiert.

Aus der Gelenkhaut und der Synovialflüssigkeit erkrankter Gelenke wurden durch Makrophagen gebildete proinflammatorische Zytokine wie TNF- α und auch IL-1 isoliert. Beide Zytokine aktivieren Fibroblasten und induzieren die Synthese weiterer Zytokine sowie Entzündungsmediatoren. Zusätzlich wird die Prostaglandinsynthese gesteigert, die als Resultat zur Gelenkschwellung führt.

1.5.1. Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α)

Das pleiotrope Zytokin TNF- α (Cachectin) spielt eine wichtige Rolle bei der Immunregulation und bei Entzündungen (BEUTLER u. CERAMI, 1988; TRACEY u. CERAMI, 1994). Es ist bei vielen rheumatischen Erkrankungen in den betroffenen Gelenken stark erhöht und spielt eine wesentliche Rolle bei der Gelenkzerstörung.

Es bindet an zwei verschiedene Rezeptoren, p55 und p75 (GRAY et al., 1990).

TNF- α ist ein starker Stimulator für die Knochenresorption (LORENZO et al., 1987; STASHENKO et al., 1987; BERTOLINI et al., 1986) und verhindert außerdem die Kollagensynthese des Knochens (BERTOLINI et al., 1986; CENTRELLA et al., 1988).

TNF- α ist ein bedeutendes Zytokin in der Behandlung von rheumatoiden Erkrankungen (MAINI et al., 1993).

1.5.2. Interleukin-1

Interleukin-1 spielt ebenfalls eine Schlüsselrolle bei immunologischen Reaktionen. Es wird produziert von einer Vielzahl an mononukleären Zellen, wobei IL-1 im Knochen hauptsächlich von Makrophagen gebildet wird (LORENZO, 1991).

IL-1 stimuliert die Synthese von Prostaglandinen (PG) der E-Reihe wie z.B. PGE₂ (LORENZO, 1991). Außerdem wird die Collagensynthese und die Aktivität der alkalischen Phosphatase gehemmt, und es kommt ferner zur Vermehrung der Osteoklasten sowie zu einer Vergrößerung der Resorptionsoberflächen (LORENZO, 1991; CAMPBELL et al., 1988).

Etliche Studien haben gezeigt, daß die Konzentration an IL-1 im Serum und in der Synovia von Patienten mit RA erhöht ist (AREND u. DAYER, 1995; KAHLE et al., 1992).

Direkte Applikation von IL-1 in das Gelenk führt zur Degeneration von Proteoglykanen im Knorpel (HENDERSON u. PETTIPHER, 1985).

1.5.3. Interleukin-4

Interleukin-4 ist ein wichtiges Zytokin, das von aktivierten T-Zellen und Mastzellen produziert wird. Es wird weiterhin berichtet, daß IL-4 von eosinophilen Granulozyten und einer spezialisierten Sub-population von T-Zellen (NK1.1+) produziert wird (CHEN u. PAUL, 1997; DUBUCQUOI et al., 1994). 1982 wurde es erstmals erwähnt und zwar im Zusammenhang mit seiner Fähigkeit, murine B-Lymphozyten, costimuliert durch anti-IgM, zur Proliferation zu bewegen, und für seine Fähigkeit, lipopolysaccharidaktivierte B-Lymphozyten zu stimulieren sowie IgG1 zu produzieren (HOWARD et al., 1982). Es spielt außerdem eine entscheidende Rolle bei der späteren Proliferation und Differenzierung von B-Gedächtniszellen (CALLARD, 1991; PAUL, 1991; VAN DER POUW-KRAAN et al., 1992; DEFRANCE et al., 1987). IL-4 stimuliert die Induktion von CD23 auf B-Zellen, um bei humanen Monozyten die Sekretion von IL-1 β , TNF- α und IL-6 zu verhindern (TE VELDE et al., 1990).

Interleukin-4 hat nicht nur einen hemmenden Effekt auf die Produktion von IL-1 β und TNF- α (WOODS et al., 1999), sondern es stimuliert ebenfalls die Synthese von körpereigenem IL-1Ra, das die zellulären Rezeptoren von IL-1 blockiert. Die spontane Produktion von IL-6, TNF, „leukemia-inhibitory-factor“ und Prostaglandin E2 (PGE₂) ist ebenfalls herabgesetzt

(CHOMARAT et al., 1995). Außerdem reguliert IL-4 die Biosynthese und Oberflächenexpression einiger Rezeptoren, insbesondere der IL-1RII- und TNF-Rezeptoren (COLOTTA et al., 1993; COPE et al., 1993). Schließlich haben In-vitro-Studien bewiesen, daß die Freisetzung von IL-4 die Th1-Aktivität herabsetzt, was einen positiven Effekt auf den Abbau der Knorpelmatrix hat (YEH et al., 1995). Ferner ist eines der wichtigsten regulatorischen Effekte von IL-4 die Reduzierung von IFN- γ in TH-1 und CD4⁺-Zellen (MOSMANN et al., 1986).

Interleukin-4 des Hundes ist ein Glykoprotein, das von einem Gen mit 399 Basenpaaren codiert wird und 4 Cysteine und zwei Disulfidbrücken beinhaltet (VAN DER KAAJI et al., 1999). Es stimmt mit dem IL-4 des Menschen zu 40% überein, wobei eine Sequenzhomologie zu der Katze zu 81% und zu der Maus zu 32% besteht (VAN DER KAAJI et al., 1999).

Untersuchungen des Synovialmaterials von RA-Patienten ergaben eine kaum meßbare Konzentration von IL-4, wozu das Ungleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zellen bei der chronischen Form der RA beiträgt (MIOSSEC u. VAN DEN BERG, 1997; HEGEMANN et al., 2002; HEGEMANN et al., 2003).

Aminosäuresequenz IL-4 (WONDIMU et al., 2001):

M	G	L	T	S	Q	L	I	P	T	L	V	C	L	L	A	L	T	S	T
F	V	H	G	H	N	F	N	I	T	I	K	E	I	I	K	M	L	N	I
L	T	A	R	N	D	S	C	M	E	L	T	V	K	D	V	F	T	A	P
K	N	T	S	D	K	E	I	F	C	R	A	A	T	V	L	R	Q	I	Y
T	H	N	C	S	N	R	Y	L	R	G	L	Y	R	N	L	S	S	M	A
N	K	T	C	S	M	N	E	I	K	K	S	T	L	K	D	F	L	E	R
L	K	V	I	M	Q	K	K	Y	Y	R	H	*							

Orange: Signalpeptid (108 AS, 13 kDa)

Gelb: Cysteine

Grün: sechs potentielle Glykosilierungsstellen