

1. Einleitung

1.1. Rheumatoide Arthritis: Vorkommen, Pathogenese und Zytokinmuster

Die rheumatoide Arthritis ist eine häufige chronisch verlaufende entzündlich rheumatische Erkrankung, die in der Regel mit Knorpel- und Gelenkzerstörung einhergeht. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 25. und dem 50. Lebensjahr, Frauen erkranken etwa dreimal häufiger als Männer. Die Prävalenz beträgt 0,5 bis 1,5 %. Sie beginnt in der Regel schleichend, meist polyartikulär und symmetrisch mit Bevorzugung der kleinen Gelenke in der Peripherie. Häufig besteht ein allgemeines Krankheitsgefühl. Synovitische Kapselverdickungen und spindelförmige Gelenkschwellungen finden sich bevorzugt an den Fingergrund- und -mittelgelenken, Hand- sowie Zehengrundgelenken. Die Fingerendgelenke bleiben in der Regel ausgespart. Die Patienten leiden unter nächtlichen Schmerzattacken und morgendlichen Arthralgien mit anhaltender Morgensteifigkeit. Im Verlauf der Erkrankung kommt es insbesondere an den kleinen Gelenken zu deformierenden irreversiblen Veränderungen mit Funktionseinschränkung. Durch Luxation der Streck- bzw. Beugesehnen aus dem entzündlich geschädigten Sehngleitlager entwickeln sich an den Fingern die sogenannten Knopfloch- bzw. Schwanenhalsdeformitäten sowie die Ulnardeviation. Endstadium der Erkrankung ist die bindegewebige und knöcherne Überbrückung der Gelenkkörper. Typisch bei langjährigem therapieresistenten Verlauf ist die Beteiligung der Halswirbelsäule mit destruktiven Veränderungen im Atlantodentalgelenk und Gefahr der Rückenmarkskompression. In 60-80 % der Fälle können Rheumafaktoren im Blut gefunden werden, während 20% auch nach jahrelanger Krankheit „seronegativ“ bleiben. Ein extraartikulärer Befall ist bei Nachweis von Rheumafaktoren häufig, vor allem entstehen derbe bindegewebige Knoten an den Streckseiten der Extremitäten, besonders an den Unterarmen. Viszerale Manifestationen werden durch eine Vaskulitis mit konsekutiver Pleuritis oder Perikarditis hervorgerufen. Andere ebenfalls seltene extraartikuläre Beteiligungen sind Hautvaskulitis, Lungenfibrose, Mitralvitien oder Myokarditis. Charakteristisch sind jedoch der Befall

der Augen mit Skleritis oder Episkleritis sowie ein sekundäres Sjögren-Syndrom. Serologisch zeichnet sich die rheumatoide Arthritis durch ausgeprägte Veränderungen der allgemeinen Entzündungsparameter aus (Erhöhung der BSG und des C-reaktiven Proteins ;CRP). Bei ausgeprägter Aktivität sind eine Anämie und Thrombozytose vorhanden.

Zur Klassifikation des Krankheitsbildes wurde von dem American College of Rheumatology (ACR) ein Katalog von Kriterien entwickelt. Insgesamt vier von sieben Kriterien müssen erfüllt sein (siehe Tabelle 1) (1,2).

Tabelle 1: ACR-Kriterien zur Klassifikation der Rheumatoiden Arthritis

| Kriterium |
|--|
| 1. Morgensteifigkeit |
| 2. Arthritis in drei oder mehr Gelenkbereichen |
| 3. Arthritis der Gelenke der Hand: Handgelenke, MCPs oder PIPs |
| 4. Symmetrische Schwellung (Arthritis) |
| 5. Rheumaknoten |
| 6. Rheumafaktor im Serum |
| 7. Radiologische Veränderungen der rheumatoiden Arthritis |

Die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis ist ungeklärt, es besteht jedoch wenig Zweifel, dass T-Zellen, Makrophagen und die von ihnen produzierten Zytokine maßgeblich zur Synovitis beitragen (3,4).

T-Helfer (TH) Lymphozyten lassen sich auf Grund ihres spezifischen Zytokinmusters in funktionell verschiedene Typen unterteilen, wobei TH1- und TH2-Zytokinmuster jeweils zwei entgegengesetzte Pole darstellen (5,6).

TH1-Zellen spielen eine besondere Rolle bei der Abwehr viraler Infektionen und Infektion mit intrazellulären Erregern aber auch bei Zell-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktionen mit überwiegender Produktion von IFN- γ (5,6).

TH2-Zellen produzieren vor allem Interleukin 4, aber auch IL 5, IL6, IL 10 und IL 13. Sie stimulieren B-Zellen zur Produktion von Immunglobulinen und sind wichtig zur Bekämpfung von Parasiten (5).

Zahlreiche Befunde sprechen dafür, dass bei der rheumatoiden Arthritis in der entzündeten Synovia ein TH1-Muster vorliegt (7,8,9).

Via TH1-Zell-Aktivität werden Makrophagen in der Gelenkflüssigkeit zur Produktion von Zytokinen wie Interleukin 1(IL1) und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α) angeregt. Diese wiederum sind wichtige proinflammatorische Mediatoren bei der RA und werden mitverantwortlich für die Gelenkzerstörung gemacht (10,11).

In-vitro-Experimente an Mensch und Tier konnten zeigen, dass die von TH1-Zellen sezernierten Zytokine zu Gelenkzerstörung führen, während IL4 aus TH2-Zellen die Zerstörung von Gelenkknorpel im Tierversuch aufhalten kann (12,13,14,15).

Atopische Erkrankungen sind mit einer erhöhten TH2-Zell-Aktivität verbunden (16,17,18). Diese TH2-Zell-Aktivität ist durch eine erhöhte IgE-Antwort und eosinophile Zellen charakterisiert. Die Analyse der Zytokinproduktion von T-Lymphozyten von Spendern mit atopischen Erkrankungen zeigt, dass die große Mehrheit der allergenspezifischen T-Zellen einen TH-2-Zell-Phänotyp mit hoher IL4-Produktion und minimaler oder gar keiner IFN γ -Produktion zeigt (19,20).

Zur Differenzierung einer TH-Zelle in Richtung TH2 ist IL-4 notwendig (NK-Zellen/Mastzellen), wohingegen für eine TH1-Differenzierung IL-12 und IFN- γ benötigt werden. TH1- und TH2-Zellen hemmen sich gegenseitig, und so kann eine TH2-Zell-Aktivität die IL1- und TNF α -Produktion durch Makrophagen (TH1-Zell-Aktivität) hemmen (5,6).

Wenn man davon ausgeht, dass die rheumatoide Arthritis eine systemische Erkrankung mit Prädominanz eines TH1-Musters ist, könnte man vermuten, dass auf Grund der reziproken Beeinflussung von TH1 und TH2-Zytokinen bei RA-Patienten Erkrankungen mit einem TH2-Zytokinmuster seltener vorkommen und/oder schwächer ausgeprägt sind. Ein vorherrschendes TH1-Zytokinmuster wie bei der RA könnte also die Prävalenz atopischer Erkrankungen (TH2) beeinflussen.

Andererseits könnte eine ausgeprägte TH2-Zell-Aktivität das Auftreten einer RA oder den Verlauf einer gleichzeitig vorliegenden RA positiv beeinflussen.

Diese Studie sollte daher untersuchen, ob die Prävalenz von atopischen Erkrankungen (TH2-Zytokinmuster) bei Patienten mit RA (TH1-Zytokinmuster) niedriger ist als bei einem Non-RA-Kontrollkollektiv.

Während in einer früheren Studie bei einem sehr kleinen Kollektiv von 40 RA-Patienten kein Unterschied in der Prävalenz von Atopien festgestellt worden war (21), wurde kürzlich von einer holländischen und einer französischen Arbeitsgruppe über das seltenere Auftreten von Heuschnupfen bei Patienten mit RA im Vergleich zu Patienten mit anderen rheumatologischen Erkrankungen (Non-RA-Kollektiv) berichtet (22,23).

Zusätzlich sollte durch einen Vergleich von RA-Patienten mit atopischer Erkrankung zu RA-Patienten ohne atopische Erkrankung untersucht werden, ob der Schweregrad der RA von einer gleichzeitig bestehenden atopischen Erkrankung beeinflusst wird.

1.2. Ankylosierende Spondylitis

Die ankylosierende Spondylitis ist eine chronische entzündliche rheumatische Erkrankung. In der westlichen Welt wird die Prävalenz zwischen 0,2 und 1,4 % angegeben (24,25). Es erkranken überwiegend Jugendliche und junge Erwachsene. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 25. Lebensjahr.

Während man früher davon ausging, dass Männer und Frauen im Verhältnis 9:1 betroffen seien, sprechen neuere Untersuchungen für eine etwas mehr ausgeglichene Erkrankungsverteilung auf Männer und Frauen (etwa 2:1). Bei Frauen verläuft die Erkrankung allerdings durchweg milder (26,27).

Es kommt neben destruierenden auch zu proliferativen Veränderungen an den Iliosakralgelenken und der Wirbelsäule (28). Die Erkrankung ist häufig kombiniert mit Arthritiden stammnaher und peripherer Gelenke sowie Enthesiopathien. An extraartikulären Manifestationen sind die anteriore Uveitis, die Aortitis und die

Lungenbeteiligung bekannt. Das häufigste initiale Symptom ist der entzündliche Rückenschmerz, normalerweise manifestiert in der LWS und im Becken. Die Wirbelsäule wird meist aufsteigend von der LWS zur BWS und HWS mit zunehmender Einsteifung befallen. Eine Enthesitis kann an allen Ansätzen von Sehnen, Bändern und Gelenkkapseln an Knochen auftreten (29). Vorwiegend sind jedoch der Knochenansatz der Achillessehne und Plantarfaszie betroffen, die Ansatzpunkte am Trochanter major und am Beckenrand. In den letzten zwanzig Jahren sind die modifizierten New-York-Kriterien für die Diagnose der ankylosierenden Spondylitis eingeführt worden, die die Diagnose erleichtern (siehe Tabelle 2) (30). Für die Diagnose AS müssen mindestens 1 klinisches Kriterium **und** das radiologische Kriterium erfüllt sein.

Tabelle 2: Modifizierte New-York-Kriterien von 1984 für die Diagnose der ankylosierenden Spondylitis (AS)

Klinische Kriterien:

1. Tiefsitzender Rückenschmerz und Steifigkeit länger als drei Monate, Besserung nach Bewegung , jedoch nicht durch Ruhe
2. Bewegungseinschränkung der LWS in 2 Ebenen (sagittal und lateral)
3. Einschränkung der Thoraxexkursion (gemessen im 4. ICR) in Relation zu Normalwerten (< 3 cm als Richtwert)

Radiologisches Kriterium:

Sakroiliitis Grad 2 bilateral oder Grad 3-4 unilateral

Das HLA-B27-Antigen lässt sich bei 90-95% der Patienten finden (1). Die genaue Funktion von HLA-B27 in der Pathogenese der Ankylosierenden Spondylitis ist nicht bekannt. Nach neueren Untersuchungen könnte für die Entwicklung einer ankylosierenden Spondylitis die Reaktion der molekularen Strukturen des HLA-B27-Antigens mit bakteriellen Substanzen eine wichtige Rolle spielen (31).

Bei der ankylosierenden Spondylitis (AS) ist eine Polarisierung des Zytokinmusters weniger deutlich. Ersten Studien zufolge liegt bei der AS im Gegensatz zur RA nicht ein TH1-, sondern ein TH0- bis TH2-Muster vor (32).

Da über Allergien bei AS-Patienten in der Literatur nichts bekannt ist, sollte untersucht werden, ob das vermutete TH0- bis TH2- Muster der AS mit einer veränderten Prävalenz allergischer Erkrankungen im Vergleich zu Kontrollen einhergeht.