

## **4. Diskussion**

Das Gleichgewicht zwischen TH1- und TH2-Zellen spielt eine wichtige Rolle bei entzündlichen Geschehen und Immunerkrankungen. Unsere Studie zeigt, dass TH2-Erkrankungen bei RA-Patienten seltener sind als bei gesunden Kontrollen. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass eine Atopie (TH2-Erkrankung) vor der Entwicklung einer RA schützen könnte, und die RA bei Vorliegen einer Atopie möglicherweise blander verläuft.

In der vorliegenden Arbeit zeigten RA-Patienten eine signifikant niedrigere Prävalenz (13,1%) an Atopien (Asthma, Heuschnupfen, Neurodermitis) gegenüber 20,7% bei den Kontrollen.

Die Prävalenz von atopischen Erkrankungen bei den Kontrollen entspricht etwa den Häufigkeiten für die Normalbevölkerung, die mit 15% bis 20% angegeben werden (38,39).

Unsere Ergebnisse zeigten Übereinstimmung mit den Daten von Allanore et al. 1998, die ebenfalls eine niedrigere Inzidenz von Atopien bei RA-Patienten fanden (23). Bei ihnen ergab sich eine Prävalenz von Atopien für RA-Patienten von 7,5% gegenüber 18,8% für die Kontrollen.

Bei weiterer Stratifizierung der Atopien zeigte sich auch für Heuschnupfen eine signifikant niedrigere Prävalenz im Vergleich zu Kontrollen (8,6% bei RA-Patienten versus 15,3% bei den Kontrollen).

Die Prävalenz der Kontrollen entsprach etwa der Prävalenz von Heuschnupfen in der allgemeinen Population, die mit 14% angegeben wird (42,43).

Die weitere Auswertung zeigte, dass diese niedrigeren Prävalenzen nicht vom Alter, dem Geschlecht oder der Kortison- bzw. allgemeinen Medikamenteneinnahme der RA-Patienten beeinflusst sein konnten.

Bezüglich des Alters zeigte sich zwar, dass die Allergieprävalenzen sowohl der RA-Patienten als auch der Kontrollen im Alter abnahmen, doch waren die Prävalenzen in den verschiedenen Altersblöcken bei den RA-Patienten noch immer deutlich niedriger als bei den Kontrollen: Beispielsweise bei 45-54-Jährigen 12,7% bei den

RA-Patienten gegenüber 18,5% für das Kontrollkollektiv, bei den 55-64-Jährigen 14,7% im Vergleich zu 16,7% und für über 65-Jährige 9,3% bei den RA-Patienten gegenüber 14,0 % für das Kontrollkollektiv.

Auch bereits die Studie von Weeke et al. zeigte, dass die Allergiehäufigkeiten im Alter abnehmen (44). Wir sahen diese Abnahme der Allergien mit steigendem Alter in unseren Daten bestätigt, konnten jedoch weiterhin feststellen, dass die Prävalenz von Allergien bei RA-Patienten deutlich geringer war als bei Kontrollen, so dass unsere Hypothese bestärkt wurde, daß ein ausgeprägtes TH1-Zytokinmuster wie bei der RA die Prävalenz atopischer Erkrankungen (TH2-Muster) beeinflusst.

Das Geschlecht betreffend zeigten RA-Patienten eine Allergiehäufigkeit von 13,4% bei den Männern im Vergleich zu 13,1% bei den Frauen, die Kontrollen zeigten eine Allergieprävalenz von 18,7% bei den Männern und 21,2% bei den Frauen. Bezüglich des Geschlechts war die Verteilung bei RA-Patienten und Kontrollen für weiblich: männlich gleich 4:1. Somit waren die Allergiehäufigkeiten bei den Männern und Frauen praktisch gleich.

Der Vergleich der Medikamenteneinnahme von RA-Patienten mit Heuschnupfen und RA-Patienten ohne Heuschnupfen zeigte, dass 39,3% der RA-Patienten mit Heuschnupfen gegenüber 43% der RA-Patienten ohne Heuschnupfen Kortison einnahmen (für Nichtsteroidale Antirheumatika waren dies 35,7% in beiden Gruppen). Die Einnahme von Medikamenten mit antientzündlicher oder antiallergischer Wirkung war bei diesen beiden Gruppen somit vergleichbar, so dass die Heuschnupfenprävalenz auch in Bezug auf die Kontrollen nicht durch die Medikamenteneinnahme beeinflusst gewesen sein kann.

Übereinstimmend fanden auch Verhoef et al 1998 eine signifikant niedrigere Prävalenz von Heuschnupfen bei den RA-Patienten (4% versus 8% bei den Kontrollen) bei einem Kollektiv von 304 RA-Patienten und 339 Kontrollen (22).

Die niedrigere Inzidenz bei den RA-Patienten wurde ebenfalls zuvor von O'Driscoll et al. 1985 gefunden (21) . Bei ihnen ergab sich eine Prävalenz der allergischen Rhinitis von 8% für die RA-Patienten und 15 % für die Non-RA-Patienten (alters-

und geschlechtsgematcht). Auf Grund der sehr kleinen Gruppen, je 40 Patienten, war der Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant.

Verschiedene immunologisch vermittelte Krankheiten zeigen eine Dominanz von TH1- oder TH2-Zellen. Die RA ist eine TH1-Erkrankung, bei der T-Zellen in entzündeten Gelenken nur kleine Mengen an Interleukin 4, jedoch größere Mengen an Interferon  $\gamma$  produzieren (8,45).

Die TH1-Zell-Aktivität bei der RA führt dazu, dass Makrophagen in der Gelenkflüssigkeit zur Produktion von IL1 und  $\text{TNF}\alpha$  angeregt werden (10,11), während TH2-Zell-Aktivität via IL4 die Zerstörung von Gelenkknorpel im Tierversuch aufhalten kann (12,13,14,15).

Es ist möglich, dass die Gegenwart einer TH2-Erkrankung vor einer TH1-Erkrankung schützt oder die Entwicklung dieser limitiert. In unserer Studie war der Trend zu sehen, dass die RA-Krankheitsaktivität (gemessen mit dem mHAQ-Test) bei einem bestehenden Heuschnupfen etwas geringer war (der Unterschied war jedoch nicht signifikant). Der nur tendenziell gefundene Unterschied in der Krankheitsaktivität von RA-Patienten mit Heuschnupfen zu RA-Patienten ohne Heuschnupfen könnte darin begründet sein, dass der mHAQ nicht sensitiv genug den Schweregrad der rheumatischen Erkrankung beurteilt.

Auch die Gruppe um Verhoef et al. fand, dass die RA-Krankheitsaktivität (gemessen an ESR, CRP, Thompson joint score) in der RA-Heuschnupfen-Gruppe niedriger war als in der Nicht-Heuschnupfen-Gruppe. Auch in jener Studie waren die Unterschiede in der Krankheitsaktivität allerdings nicht signifikant verschieden, sondern nur tendenziell. Dies spiegelte sich zusätzlich in der Medikamenteneinnahme der beiden Gruppen wider: Kombinationstherapien von antirheumatischen Medikamenten wurden häufiger in der Nicht-Heuschnupfen-Gruppe eingenommen (22).

Weiterhin war von dieser Gruppe festgestellt worden, dass die RA-Patienten mit Heuschnupfen signifikant niedrigere Interferon  $\gamma$ - Spiegel im Blut hatten als RA-Patienten ohne Heuschnupfen.

Mit dem Auftreten von Atopien im Kindes- oder Jugendalter ist der Manifestationszeitpunkt von Atopien früher als der einer RA. Eine mit Atopien verbundene Entwicklung von TH2-Zellen und deren Sekretion von IL-4 und IL-10 könnte das spätere Auftreten oder den Verlauf einer RA positiv beeinflussen. IL4 und IL10 konnten im Tiermodell die Gelenkzerstörung der RA hemmen (14). Bei 39 von unseren 56 Patienten mit Heuschnupfen war die Atopie zeitlich vor der RA-Erkrankung aufgetreten. Für diese fanden wir einen signifikant niedrigeren mHAQ-Wert. Deren RA-Krankheitsaktivität war somit geringer. Damit zeigte sich, dass eine vor der RA-Erkrankung bestehende Atopie einen protektiven Effekt auf die Rheumaerkrankung haben könnte.

Eine positive oder negative Assoziation der ankylosierenden Spondylitis mit Atopien ist bisher nicht bekannt und wurde auch nicht erwartet, da deren Zytokinmuster weniger polarisiert erscheint.

AS-Patienten zeigten in unserer Untersuchung leicht erhöhte Häufigkeiten für Asthma, Heuschnupfen und Neurodermitis gegenüber Kontrollen, es war jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen AS-Patienten im Vergleich zu Kontrollen zu zeigen.

Dies könnte für eine diskrete Th2-Gewichtung der AS-Erkrankung sprechen. Es fällt auf, dass AS-Patienten im jungen Alter (Krankheitsbeginn AS) sowie im höheren Lebensalter tendenziell mehr Allergien als die Kontrollen haben. Dies könnte bedeuten, dass zum Manifestationszeitpunkt der ankylosierenden Spondylitis im jungen Erwachsenenalter ein Th2-Zytokinmuster das Auftreten einer AS fördert.

Es zeigte sich ferner, dass die Kontrollen, bedingt durch die berufliche Exposition, signifikant mehr Handschuhallergien (Latexallergien) aufweisen als die anderen Gruppen. Wir hatten zu 50 % Mitarbeiter aus dem Krankenhauspflegebereich und zu 50% Mitarbeiter aus Verwaltungs- und Technikbereichen angeschrieben.

Mitarbeiter aus Verwaltungs- und Technikbereichen arbeiten erfahrungsgemäß weniger mit Handschuhen. Dies könnte begründen, warum die Häufigkeit in unserer Studie geringer als bei Liss und Sussman ist, die eine Häufigkeit für Latexallergien bei Krankenhauspersonal von 5% bis 12% aus verschiedenen Studien angeben (46).

Das Gleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zell-Aktivität scheint eine entscheidende Funktion in der Kontrolle einer Immunantwort einzunehmen (5,6). Bei verschiedenen immunologisch vermittelten Erkrankungen ist häufig die Dominanz eines Zytokinmusters einer Th1- oder Th2-Erkrankung in der chronischen Krankheitsphase zu beobachten.

Zum Beispiel gibt es gute Anhalte dafür, dass die rheumatoide Arthritis eine Th1-Zell-Erkrankung ist (7,8), während atopische Erkrankungen ein Th2-Muster zeigen (16,17,18,19,20).

Auch in anderen klinischen Situationen beeinflussen sich Th1- und Th2-Zell-Aktivitäten gegenseitig. Es könnte sogar sein, dass die Unterdrückung einer Th1- oder Th2-Erkrankung die entsprechende gegenspielende Erkrankung fördert, oder dass beispielsweise eine Th1-Erkrankung in Teilen eine Th2-Erkrankung beeinflusst oder sogar ausschließt.

Dies könnte mit einem geringeren Auftreten einer Th2-Erkrankung bei einer Population Th1-Erkrankter belegt werden oder umgekehrt.

So zeigte beispielsweise eine andere durch Th1-Zellen verursachte chronische Autoimmunerkrankung, die Multiple Sklerose eine niedrige Prävalenz an IgE verursachten Allergien (4%) (47).

Eine Studie bei Kindern konnte zeigen, dass Kinder mit Atopien (Th2-Erkrankung) ein geringeres Risiko haben, einen Diabetes Typ1 (Th1-Erkrankung) zu entwickeln (48).

Studien über Infektionskrankheiten und Atopien konnten belegen, dass Th1- und Th2-Reaktionen sich gegenseitig beeinflussen, da virale und bakterielle Antigene mit einer Th1-Antwort verbunden sind, während eine allergische Reaktion von einer Th2-Antwort verursacht wird.

Eine Studie von Shirakawa et al. ergab, dass japanische Kinder, die eine Reaktion auf die Tbc-Impfung (starke Tuberkulin-Reaktion) zeigten, signifikant niedrigere Mengen an Th2-Zytokinen (IL-4, IL-10 und IL-13) und höhere Mengen des Th1-Zytokins IFN- $\gamma$  hatten.

Dieses Serum-Zytokin-Profil, welches einer Th1-Zell-Antwort entspricht, korrelierte mit einer niedrigeren Asthmainzidenz dieser Kinder (49).

Epidemiologische Daten aus Guinea-Bissau zeigten, dass eine kindliche Maserninfektion in der Anamnese mit einer 50%-igen Reduktion von Atopien einhergeht (50). Dies könnte damit zusammenhängen, dass durch virale und bakterielle Infektionen Th1-Zellen aktiviert werden, die  $\gamma$ -Interferon produzieren. Dieses  $\gamma$ -Interferon kann die IgE-Produktion durch B-Zellen hemmen.

IgE-Produktion durch B-Zellen ist wiederum Folge der Stimulierung von Th2-Zellen durch Allergene und Parasiten. Daher könnte  $\gamma$ -Interferon indirekt auch die Th2-Wirkung bei Atopien beeinflussen und somit die niedrigere Atopieprävalenz bei Kindern nach Maserninfektion begründen.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass nicht nur RA, MS und der Diabetes Typ I, sondern generell das Vorhandensein einer Th1-Zell-dominierten Erkrankung eine durch Th2-Zellen verursachte Erkrankung wie eine atopische Erkrankung mehr oder weniger beeinflusst.

Es wird also angenommen, dass sich Th1- und Th2- assoziierte Erkrankungen gegenseitig beeinflussen, was einen relativen Schutz vor der Entwicklung einer Th1-Zell-induzierten Erkrankung bedeuten könnte, wenn bereits eine Th2-Zell-Erkrankung vorliegt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützen diese Hypothese.