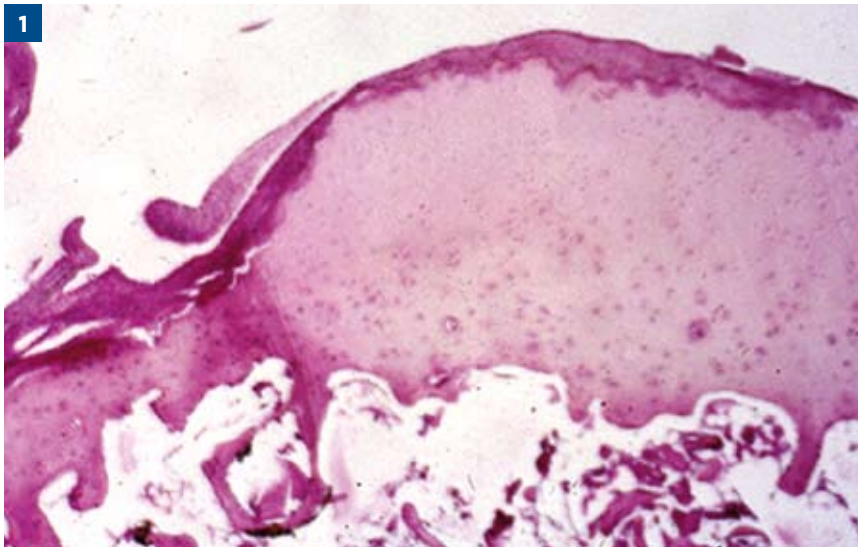


Klinisches Bild der Rheumatoiden Arthritis

Der Krankheitsursache auf der Spur

H. G. FASSBENDER, K. ZORN, C. MEYER-SCHOLTEN

Für das komplexe klinische Bild der Rheumatoiden Arthritis (RA) reicht die Vorstellung einer entzündlichen Erkrankung als Krankheitsauslöser nicht mehr aus. Forscher am Zentrum für Rheuma-Pathologie machen drei verschiedene Mechanismen dafür verantwortlich, deren Kombination erst das klinische Gesamtbild der RA erklärt.



Der Patient mit Rheumatoider Arthritis (RA) leidet nicht nur an schmerzenden Gelenken und Sehnen – vor allem belastet ihn die zunehmend eingeschränkte Beweglichkeit bei fortschreitender Zerstörung dieser Gelenke. Während die RA in den meisten Fällen einen relativ gutartigen Verlauf nimmt und der Gelenkprozess eines Tages ausbrennt, kann die Krankheit durch die Beteiligung von Herz und Gefäßen aber auch eine maligne, unter Umständen tödliche Wendung nehmen: Arterielle Gefäßverschlüsse und sogar „Herzinfarkte“ können bei RA-Patienten ohne entsprechende Risikofaktoren auftreten.

Nun gilt die RA bis heute per definitionem als entzündliche Erkrankung. Man traut der Entzündung also zu, sowohl für Schmerz, Schwellung und Destruktion, als auch für Gefäßverschlüsse und Herzinfarkte verantwortlich zu sein. Dabei wird allerdings nicht berücksichtigt, dass es rheumatische Krankheiten mit weit stärkerer Entzündung gibt, bei denen die Gelenke wohl schmerzhaft schwellen, aber nicht zerstört werden und bei denen niemals Gefäßverschlüsse oder Herzinfarkte auf-

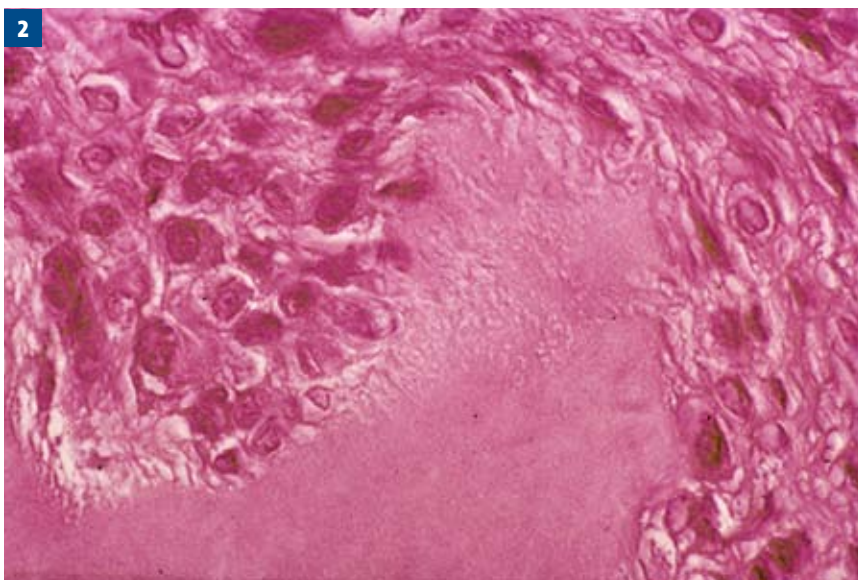


Abbildung 1: Fingergelenk. Übergreifen eines kompakten, synoviogenen Tlp-Zellverbandes auf den Gelenkknorpel.

Abbildung 2: Fingergelenk. Invasion des großzelligen Tlp-Zellverbandes in den Gelenkknorpel.

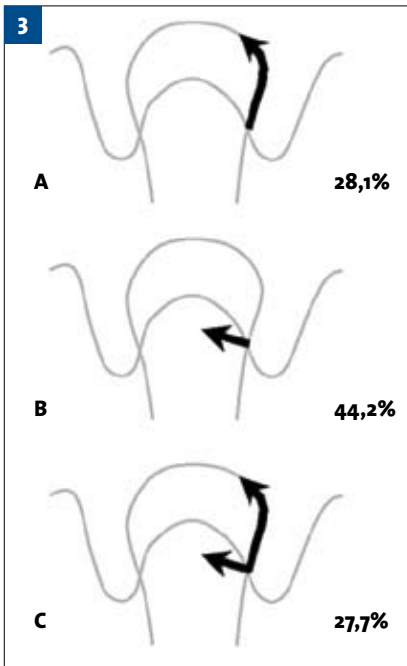
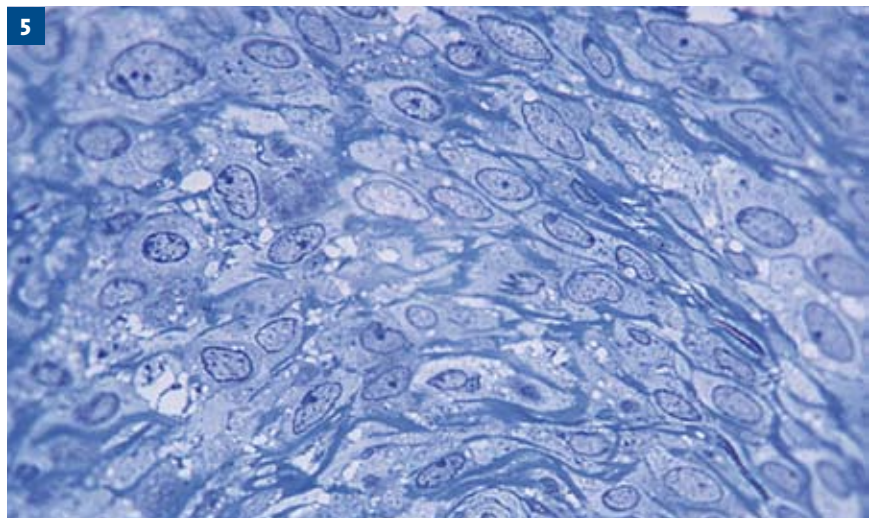
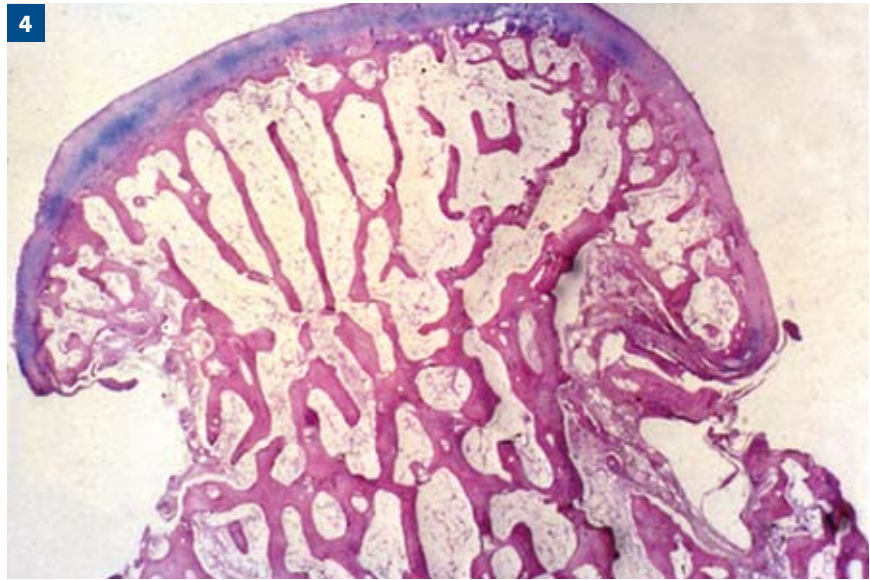


Abbildung 3: Invasionswege des Tlp-Verbandes im Gelenkknorpel und -knochen. Untersuchung an 306 metatarsalen und metakarpalen Gelenkköpfchen von RA-Patienten.

Abbildung 4: Zerstörung des gelenknahen Knochens nach abgelaufener Invasion der tlp-Verbände.

Abbildung 5: Kompakter Verband von Tlp-Zellen mit großen, bläschenförmigen Kernen und ein bis zwei Nukleolen. Einige Zellen sind doppelkernig.



treten. Welche Mechanismen stecken also hinter diesem komplexen klinischen Bild der RA?

Analyse der RA-Mechanismen

Es bleibt der Grundlagenforschung vorbehalten, die umfassenden Krankheitsmechanismen der RA aufzudecken, um sie einer effektiven Therapie zugänglich zu machen. Momentbilder, wie sie vereinzelte Untersuchungen ergeben, können jedoch keinen Einblick in die Mechanismen verschaffen, die den Prozesscharakter dieser Erkrankung prägen. Denn der RA liegt ein jahrzehntelanger, schleicher Prozess zugrunde.

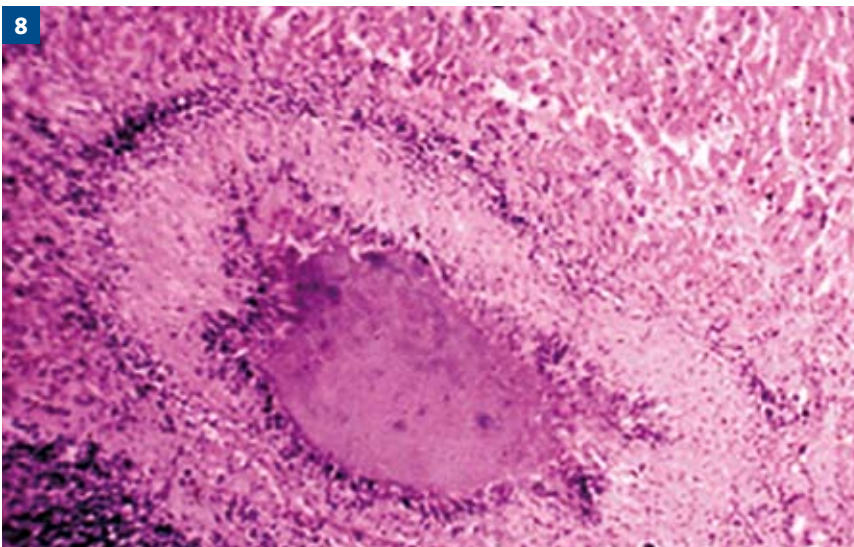
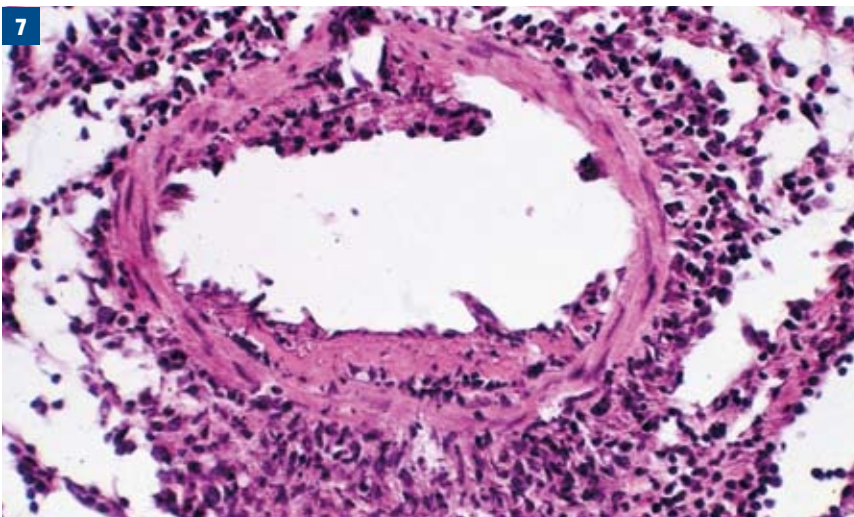
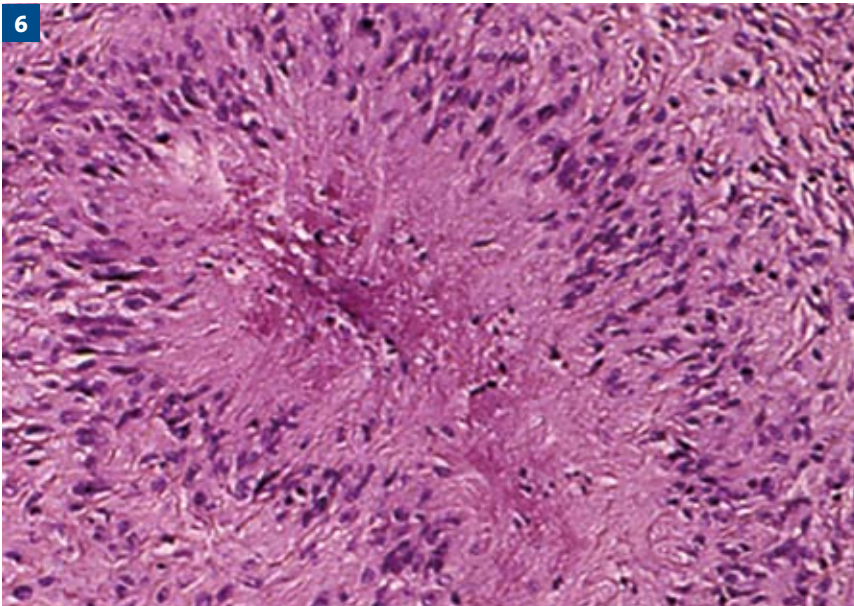
Das Zentrum für Rheuma-Pathologie (ZRP) hat sich die Analyse der

RA-Mechanismen zur Hauptaufgabe gemacht. Seit Jahren ist es als einzige Institution weltweit ausschließlich auf die strukturelle Erforschung rheumatischer Erkrankungen spezialisiert und hat dafür auch den Auftrag der WHO erhalten. Damit aus Momentbildern ein ganzer Film entsteht, der die Krankheitsmechanismen aufdeckt, hat das Zentrum für Rheuma-Pathologie eine große Menge an Gewebematerial gesammelt. Um diese Gewebebasis zu gewinnen, hat das ZRP seine Untersuchungen jahrelang kostenlos, aber mit ausführliche Dokumentation durchgeführt. Auf diese Weise erhielt man klinisch gut fundiertes Material von Kliniken und nieergelassenen Orthopäden aus Finn-

land, Deutschland, Österreich und der Schweiz. Das ZRP verfügt heute über Gewebe von rund 90.000 Patienten mit unterschiedlichen rheumatischen Erkrankungen und über die zugehörige klinische Dokumentation (<http://www.klinik.uni-mainz.de/ZRP/>).

Der immunologische Entzündungsprozess

Die immunologische Entzündung, die die RA charakterisiert, spielt sich im Synovialgewebe in Form einer sterilen, abakteriellen Synovitis ab. Die klinischen Symptome dieser Synovitis sind Schmerz, Schwellung und Steifigkeit, zunächst vor allem in den kleinen Gelenken der Hände und Füße. Der dra-



matische Akzent liegt jedoch nicht in der Schmerzsymptomatik, sondern in der Zerstörung der Gelenke, wobei alle Gelenke befallen werden können.

Ausgehend von der klinischen Symptomatik liegt es nahe, die Schuld an der Gelenkdestruktion ebenfalls diesem Entzündungsprozess zuzuschreiben. Die Vorstellung ist allerdings nicht mit der Tatsache vereinbar, dass nach den langjährigen Beobachtungen des ZRP Gelenkkrankheiten mit weit schwererem Entzündungsprozess (z.B. rheumatisches Fieber oder reaktiver Arthritis) die Gelenkfläche nicht zerstören. Die Ursache dafür liegt darin, dass der Gelenkknorpel durch eine Reihe von Inhibitoren (z.B. TIMP, freie Rezeptoren oder α 2-Makroglobulin) gegen die Einwirkung von Proteasen, aber auch gegen Zytokine (z. B. TNF-alpha und Interleukin 1) geschützt ist. Wie also kommt die schwere Zerstörung der Gelenke bei RA zustande?

Der onkologische Prozess

Erst nachdem das ZRP Gelenkgewebe von etwa 5.000 Patienten mit RA untersucht hatte, stieß es auf einen überraschenden Prozess: Entgegen der herrschenden Vorstellung fanden die Forscher eine kompakte, tumorartige Wucherung großer Zellen, die dem Synovialgewebe entstammen. Das Verhängnisvolle dabei ist, dass diese Zellverbände die Gelenkinnenhaut verlassen und auf den Knorpel übergreifen (Abb. 1 und 2). Sie dringen nicht nur zerstörend in den Gelenkknorpel, sondern auch in den benachbarten Knochen ein (Abb. 3 und 4). Diese vom Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg als „tumorige Proliferation“ bezeichneten, aggressiven Zellverbände sind mit einer Reihe von proteolytischen Enzymen (Kollage-

Abbildung 6: Sehne. Rheumatoide Nekrose, umgeben von zentral gerichteter Zellpalisade.

Abbildung 7: Nekrose einer Arterienwand, umgeben von der charakteristischen Zellpalisade.

Abbildung 8: Ältere rheumatoide Nekrose im Herzmuskel.

nasen, Stromelysin, Kathepsin B, L und K) ausgerüstet, die sowohl Knorpel- als auch Knochenmatrix in einem sehr kurzen Zeitraum auflösen. In dieser Destruktionsphase ist der aggressive Zellverband kompakt und homogen (Abb. 5). Weder Entzündungszellen noch Osteoklasten sind zu finden. Diese treten erst später in der anschließenden Reparaturphase auf, die zum verbleibenden Pannus überleitet und für den Knorpel keine Gefahr mehr darstellt.

Damit hatte man definitiv den Prozess entdeckt, der nicht für die Schmerzen, sondern für die Zerstörung der Gelenke verantwortlich ist. Nachdem der „Film“ des Gelenkprozesses an vielen tausenden „Einzelbildern“ analysiert wurde und sowohl die Entwicklung als auch das Absterben des Gelenkknorpels dokumentiert wurde, konnte man die Lebensdauer der aggressiven Zellen und damit die Destruktionsphase auf wenige Tage abschätzen. Das erklärt, warum der „tumor-like“ Prozess, der sich im Laufe der Krankheit sogar wiederholen kann, in kleineren Untersuchungsreihen nicht anzutreffen war. Eine Frage jedoch bleibt noch offen: Wie kommt es zu den schweren, oft tödlichen Erkrankungen von Herz und Gefäßen?

Der primär nekrotisierende Prozess

Die Analyse des Gewebematerials ergab, dass es neben der immunologischen Entzündung und onkologischen Destruktion noch einen dritten Mechanismus gibt, der für den malignen, unter Umständen sogar tödlichen Verlauf der RA verantwortlich ist. Dabei handelt es sich um einen primär nekrotisierenden Prozess, der nach den Beobachtungen des ZRP ausschließlich bei RA-Patienten auftritt, bei denen der IgM-Rheumafaktor nachweisbar ist (cave: nicht mit dem harmlosen Granuloma anulare der Haut verwechseln!). Diese rheumatoiden Nekrosen sind als „Rheumaknoten“ der Unterhaut bekannt (Abb. 6) und zerstören gefäßarme, kollagene Strukturen. In Sehnen führen sie zur Sehnenruptur, im Auge befallen sie die Sklera. Damit ist das Auge verloren. Die rheumatoiden Nekrosen können sogar die Wandung von Arterien zerstören und damit zum Absterben von Glied-

Fazit

Die Analysen des Zentrums für Rheuma-Pathologie (ZRP) zeigen: Die Vorstellung einer für das komplexe klinische Bild der Rheumatoiden Arthritis verantwortlichen entzündlichen Erkrankung, wie es der Name suggeriert, ist unzutreffend! Vielmehr haben die Untersuchungen drei scheinbar voneinander unabhängige Mechanismen dokumentiert, deren Kombination erst das klinische Gesamtbild der Rheumatoiden Arthritis erklärt:

1. die *immunologische Synovitis*: verantwortlich für Schmerz, Steifigkeit, Schwellung,
2. der *onkologische Prozess* („tumor-like proliferation“), verantwortlich für die Destruktion der Gelenke und
3. der *primär nekrotisierende Prozess*, verantwortlich für die unter Umständen tödlichen Zerstörungen in Herz und Gefäßen.

Wie sich gezeigt hat, liegen der Rheumatoiden Arthritis wesentlich kompliziertere Prozesse zugrunde, als anhand klinisch-immunologisch fassbarer Phänomene zu vermuten war. Sie fordern eine aufwendige Analyse mit Mitteln der strukturellen Forschung. Um in Zukunft entscheidende Fortschritte in der Therapie der Rheumatoiden Arthritis zu erwarten, sind die Kenntnis ihrer komplexen Pathogenese und die Abkehr vom monokausalen Entzündungskonzept unerlässliche Voraussetzungen.

maßen führen (Abb. 7). Sie kennzeichnen den malignen Verlauf der Rheumatoiden Arthritis.

Die Forscher fanden diese rheumatoiden Nekrosen auch im Herzen von seropositiven RA-Patienten (Abb. 8). Dabei werden größere Areale der Herzmuskulatur vom kollagenen Herzskelett ausgehend zerstört, was das klinische Bild eines tödlichen Herzinfarktes auslöst. Darüber hinaus sah man die rheumatoiden Nekrosen auch in Perikard und Herzklappe. Als Ursache des Gewebetodes konnte nachgewiesen werden, dass der Nekrose eine Ansammlung plasmareicher, großkerniger Zellen vorausgeht,

die dann durch die Ausschüttung von Kollagenasen das Gewebe enzymatisch zerstören. Dennoch bleibt der primär nekrotisierende Prozess bei RA rätselhaft.

Prof. Dr. Hans Georg Fassbender

Dipl. Psych. Kati Zorn

Dr. med. Carola Meyer-Scholten

Zentrum für Rheuma-Pathologie
der Johannes-Gutenberg-
Universitätskliniken Mainz
WHO-Centre
Breidenbacherstr. 13
55116 Mainz

Buchtipps

Das Verständnis von Pathologie und Pathobiologie aller Veränderungen bei rheumatischen Erkrankungen ist die Grundlage für eine ausführliche Diagnostik und die anschließende Therapie. Dieses Buch in seiner zweiten Auflage beschreibt alle rheumatischen Erkrankungen. Durch den instruktiven Text und die zahlreichen Abbildungen ist es zugleich Lehrbuch und wertvolles Nachschlagewerk.

Fassbender HG,
**Pathology and Pathobiology of
Rheumatic diseases**, Springer 2002;
ISBN 3-540-62942-4

