

Kongreßbericht

Fortschritte auf dem Gebiet des chronisch-entzündlichen Gelenkrheumatismus

13. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Fortschritte auf dem Gebiet der Inneren Medizin. Freiburg/Breisgau, November 1975. Wissenschaftliche Leitung: Hans Franke. Herausgegeben von H. J. Holtmeier und H. Franke, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977.

Die Referate des Symposiums sind in Buchform erschienen. In ihnen sind Pathogenese, Immunologie, Klinik, Pharmakologie und Therapie des chronisch-entzündlichen Gelenkrheumatismus mit seinen Sonderformen behandelt. Wegen der Systematik der Darstellung und der Aktualität der Berichte hat das Symposium auf längere Zeit hinaus einen bleibenden Wert zur Information über alles Wissenswerte zur Diagnose und Therapie chronisch-entzündlicher Gelenkkrankheiten. Einige Vorträge werden daher an dieser Stelle referiert.

I. Zur Pathologie und Pathogenese des chronisch-entzündlichen Gelenkrheumatismus

H. G. Faßbender, Zentrum für Rheuma-Pathologie, Mainz.

Zusammenfassend wird hier festgestellt, daß der chronischen Polyarthritis zwei unterschiedliche Mechanismen zugrundeliegen:

1. ein exsudativ-proliferativ-entzündlicher Prozeß, der sich an den Oberflächen der Gelenke, Sehnenscheiden, Bursen und serösen Häute abspielt;
2. ein primär nekrotisierender Prozeß, dem Strukturen in der Tiefe unterschiedlicher Gewebe zum Opfer fallen.

Diesen nekrotisierenden Prozessen liegt keine Entzündung zugrunde. Sie kommen vielmehr dadurch zustande, daß sich Immunkomplexe und Komplement in die Strukturen einlagern und das Gewebe zum Absterben bringen.

II. Zur Immunologie des chronisch-entzündlichen Gelenkrheumatismus

K. O. Vorlaender, Immunologische Laboratorien, Berlin.

Immunologische Prozesse können durch bestimmte Parameter charakterisiert sein, deren Messung die rich-

tige Einordnung des Prozesses und die Beurteilung des Aktivitätsgrades ermöglicht.

Vorlaender nennt zunächst allgemeine Kriterien der entzündlichen Phase, die zur Beurteilung herangezogen werden können. Diese sind unspezifisch und sind nur dann Parameter entzündlicher Aktivität, wenn sie lokalen Gelenksymptomen und den klinischen Allgemeiner-scheinungen zuzuordnen sind.

Tab. 1:

Kriterien entzündlicher und immunpathologischer Vorgänge

Kriterien der akut entzündlichen Phase	BSG Dysproteinämie mit Vermehrung der alpha-2-Globuline Absinken des Serumeisens Anstieg des Serumkupfers Anstieg des Coeruloplasmin Leukozytenanstieg Entwicklung einer Anämie C reaktives Protein + alpha-1-Glykoprotein erhöht
Kriterien der immunpathologischen Vorgänge	19-S- und 7-S-Antigammaglobulinfaktoren (Rheumafaktoren) Komplementbestimmung in Serum und Synovia

Immunpathogenetische Zusammenhänge werden in diesem Kapitel ausführlich dargestellt und in Abbildungen wiedergegeben (Abb. 1 und 2). Aus der Übersicht ergibt sich, daß die Synovialmembran bei der chronisch-rheumatischen Polyarthritis zu immunologischen Reaktionen neigt, die sich als Immunkomplexbildung, Komplementaktivierung und zelluläre Immunreaktion manifestieren. Als Ursache ist nach dem heutigen Stand eine induzierte Antigenwirkung in der Synovia anzunehmen, die sich bei entsprechender Disposition mit der

Bildung besonderer Reaktionsformen auswirken kann. Ein Virus als Antigen, das möglicherweise entsprechend einer „slow Virusinfektion“ antigene Wirksamkeit erlangt, konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Es ist aber denkbar, daß zusätzliche Aktivatoren eine latente Virusinfektion aktivieren und damit antigenetische Wirkungen in der Synoviazelle auslösen können.

In der Abwehr dieser primären Antigenwirkung werden humorale Immunreaktionen provoziert: Antikörperab-

wehr gegen das Antigen durch Bildung von 7-S-Immunglobulinen, später von 19-S-Immunglobulinen. Diese Antigammaglobulinfaktoren konnten in den Plasmazellen der Synovia sichtbar gemacht werden. Das histomorphologische Substrat dieser Programmierung in der Synovia ist eine fokale Ansammlung von Lymphozyten und kleinen Plasmazellen.

In die lokal entstehenden Immunkomplexe wird Komplement eingebaut. Es kommt zur Komplementaktivierung. Der Komplementspiegel in der Synovia sinkt ab. Die nicht durch eine Basalmembran geschützten Gefäße der Synovia sind dem Zugriff dieser Immunkomplexe ausgesetzt: es erfolgt eine akut-exsudative Entzündung mit Fibrinaustritt, als deren unspezifische Spätfolgen mesenchymale Proliferation und nachfolgende Gelenkdestruktion auftreten (Abb. 1).

Immunkomplexbildungen und Komplementaktivierung üben daher eine für die Krankheitsentwicklung entscheidende, aber begrenzte Starterfunktion aus, die von unspezifischen Spätfolgen ersetzt wird. Erst in späteren Stadien setzt die zelluläre Immunantwort ein. Es erfolgt eine Stimulierung immunreaktionsfähiger Lymphozyten zur Eliminierung langfristiger Antigenwirkungen (Abb. 2).

Die Aktivierung der zellulären Abwehrreaktion geht mit Remissionsphasen und einer Abnahme der Immunkomplexbildung einher.

Die Differentialdiagnose der rheumatischen Polyarthrit

M. Franke, Staatliches Rheumakrankenhaus Landesbad, Baden-Baden. Der Referent weist darauf hin, daß der Schwerpunkt differentialdiagnostischer Probleme bei diesem Krankheitsbild in der Initialphase liegt. In dieser Phase gehen daher alle Bemühungen daraufhin, diagnostische Informationen vor dem Auftreten typischer röntgenologischer Zeichen zu erhalten. Es wird auf die Möglichkeit der Analyse aus dem Gelenkpunktat hingewiesen.

Untersuchungen aus dem Gelenkpunktat

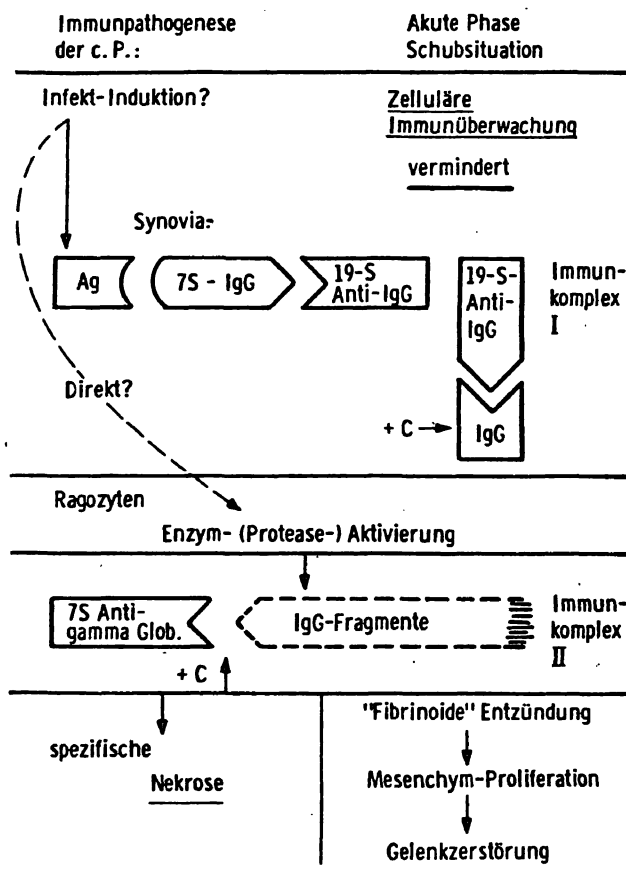
Rheumafaktornachweis
Leukozytenzahl
Ragozytenzahl

Der Nachweis des Rheumafaktors, der Leukozytenzahl und der Ragozytenzahl erlaubt eine Unterscheidung zwischen rheumatoider Arthritis, ankylosierender Spondylitis und Gicht. Leukozytenwerte im Punktat (Tab. 1 auf Seite W + F 123).

Eine hohe Wertigkeit in der Differentialdiagnose zwischen rheumatischer Arthritis und ankylosierender Spondylitis hat die Bestimmung des HLA B 27 (Tab. 2).

Abb. 1:

Immunpathogenese der Rheumatoiden Polyarthrit. Infolge der Immunabwehr eines (infekt-induzierten?) Primär-Antigens der Synovia werden Immunkomplexe durch 19-S-Antigammaglobulinfaktoren gebildet. Infolge proteolytischer Einwirkung auf IgG-Globuline werden Immunkomplexe durch 7-S-Antigammaglobulinfaktoren gebildet. Die nicht durch Basalmembran geschützten Gefäße der Synovia sind dem Zugriff dieser Immunkomplexe ausgesetzt: Nach Komplementaktivierung folgt eine akut-exsudative Entzündung mit Fibrinaustritt. Mesenchymale Proliferation und nachfolgende Gelenkdestruktion sind krankheitsprägende, dennoch unspezifische Spätfolgen dieses Primärvorgangs. Immunkomplexbildungen und Komplementaktivierung üben also eine für die Krankheitsentwicklung zwar entscheidende, dennoch begrenzte Starterfunktion aus. Immunaggreagat aus 7-S-Antigammaglobulinfaktoren und Komplement sind zugleich in c.P.-Nekrosen nachgewiesen. Es besteht daher eine gesicherte Korrelation zwischen dem als krankheitsspezifisch gültigen Gewebssubstrat und der bisher ebenfalls ausschließlich im Verlauf der c.P. erwiesenen Komplementaktivierung durch 7-S-Antigammaglobulinfaktoren.



Pharmakologische Grundlagen zur Basistherapie des chronisch-entzündlichen Gelenkrheumatismus

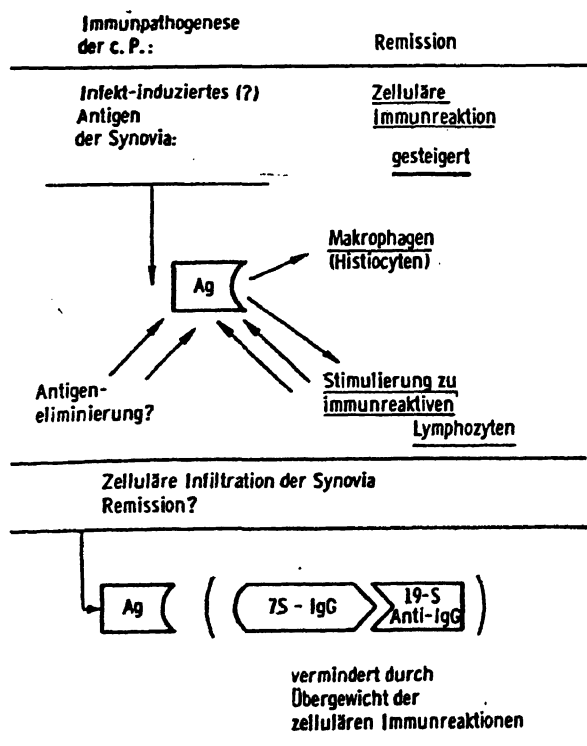
H. Kaller, Institut für Pharmakinetik der Bayer AG, Wuppertal.

Der Wirkungsmechanismus einiger bewährter Therapieformen wird diskutiert:

Inhibition lysosomaler Enzyme	Gold, Chloroquin
Stabilisierung des Kollagen	Gold
Hemmung der Antikörper-Produktion	Chloroquin

Abb. 2:

Immunpathogenese der rheumatoiden Polyarthrit. Der (genetisch bedingten?) Verminderung der zellulären Immunüberwachung in den Frühstadien der c.P. steht eine Stimulierung immunreaktiver Lymphocyten in den Spätstadien zur Eliminierung langfristiger Antigenwirkungen in der Synovia entgegen. Beziehungen zur Progressionstendenz der Entzündung sind fraglich. Zunehmende zelluläre Infiltration korreliert zu klinischen Remissionsphasen und bedingt zugleich eine verminderte Bildung zirkulierender Immunkomplexe.



Hemmung der Immunkomplexbildung	Chloroquin
Hemmung der Kollagensynthese	Chloroquin
Hemmung der Kollagenquervernetzung	Penicillamin

Der Referent führt aus, daß der Kollagenstoffwechsel einer der wichtigsten Angriffspunkte der Gold- und Penicillamintherapie ist. Goldsalze verhindern durch Kollagenstabilisierung die Entstehung von Antigen-wirksamen Spaltprodukten des Kollagenabbaus. Unter Penicillamin dagegen wird das im Verlauf eines normalen Kollagen-Turnover abgebaute Kollagen durch Vernetzungshemmung gar nicht wieder ersetzt.

Die medikamentöse Behandlung des chronisch-entzündlichen Gelenkrheumatismus aus klinischer Sicht

W. Hartl, Rheumaklinik Landesbad und Rheumaforschungsinstitut Aachen der Landesversicherungsanstalt Rheinprovinz.

Voruntersuchungen

Die Verbesserungen der Laboratoriumsdiagnostik haben wesentliche Fortschritte im Hinblick auf die Sicherheit der medikamentösen Rheumatherapie gebracht.

Tab. 2:

HLA-Antigene bei verschiedenen Krankheiten (nach Bertrams 1976)

Krankheit	Antigen	kombiniertes relatives Risiko
Spondylitis ankylosans	HLA-B27	120,9
Reiter-Syndrom	HLA-B27	40,3
Arthritis psoriatica	HLA-B17, B13	4,8; 4,3*
Spondylitis psoriatica	HLA-B27	4,7
Morbus Still	keine Assoziation	
Gicht	keine Assoziation	
Lupus erythematoses	keine Assoziation	
Myasthenia gravis	HLA-B8	4,45
Multiple Sklerose	HLA-A3, B7, B18, DW2	1,77; 1,49; 1,78; 5,0
Psoriasis vulgaris	HLA-B13, B17	4,3; 4,8
Dermatitis herpetiformis	HLA-B8	4,3
Iridocyclitis acuta	HLA-B27	30,7
Diabetes mellitus chronisch	HLA-B8, BW15	2,1; 3,0
aggressive Hepatitis	HLA-B8	3,6
chronisch persistierende Hepatitis	HLA-B18	3,08

* Seignalet et al. 1975

Die Labordiagnostik vor Einsetzen einer Langzeitmedikation verhindert mit großer Sicherheit, daß bei bestehenden Organschäden oder Zweitkrankheiten eine mit hohen Risiken belastete Therapie eingeleitet wird. Die Nebenwirkungen der wichtigsten Basistherapeutika sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Die Tabelle zeigt, daß eine Voruntersuchung und Überwachung der Leber-, Nieren- und Knochenmarksfunktion vor und im Verlauf der Therapie durch Labormethoden unerlässlich ist. Besondere diagnostische Maßnahmen sind vor und während der Durchführung einer Glukokortikoid-Langzeittherapie zu treffen (Tabelle 3).

Tab. 3:

Nebenwirkungen der Glukokortikoid-Langzeittherapie bei rheumatoider Arthritis

Iatrogenes *Hypercortisonismus* („Cushing“-Syndrom mit Vollmondgesicht, Stammfettsucht, roten Striae, Büffelnacken, Atrophie der Subcutis, Sugillationen der Haut)

Peptische *Ulcerationen* im Bereich des Magen-Darm-Traktes (Blutungen, Perforationsperitonitis)

Steroid-*Osteoporose* (Spontanfrakturen – Wirbelsäule)

Herabgesetzte Glukosetoleranz (*Steroid-Diabetes*)

Natriumretention mit *Oedemen*, Hypokaliämie, Hypertonie und Herzinsuffizienz

Infektiöse Komplikationen (bakteriell, mykotisch, viral)

Funktioneller Ausfall der Nebennierenrinde (NNR-Insuffizienz bei Stress: Operationen, Unfällen etc.)

Steroidabhängigkeit („Steroidentzugs-Syndrom“: Fieber, Muskelschwäche, Erbrechen, psychische Ausfälle bei Absetzen einer langfristigen Steroidtherapie)

Avasculäre Nekrosen (Femur-Humeruskopf)

Psychosen (psychische Ausfälle: Schlafstörungen, Unruhe, Euphorie, Depressionen, Agitiertheit)

Neurologische Komplikationen (zentral, peripher)

Steroid-Myopathien („Muskelwasting“)

Steroid-Katarakt an der Linse, Glaukom

Thrombotische Komplikationen

Tab. 4:

Übersicht über die wichtigsten nicht-steroidalen Antirheumatika

	Tagesdosis mg	Nebenwirkungen
Salizylate		
Natrium-Salizylat	8000–10000	Salizylismus: Nausea, Vomitus, Hypertonie, Gastrointestinale Blutungen, Leberschäden, Thrombozytopenie, allergische Erscheinungen
Azetylsalizylsäure (Aspirin, Colfarit)	4000–5000	
Phenylbutazon		
(Butazolidin, Elmedal; Kombinationspräparate Irgaprin, Tomanol)	200–600	Peptische Magen-Darm-Ulcerationen, Knochenmarkschäden (Agranulozytose), allergische Exantheme, „drug interactions“ mit Antikoagulantien und Antidiabetika
Oxyphenbutazon (Tanderil)		
Bumadizon (Eumotol)	220–330	

Übersicht über die wichtigsten nicht-steroidalen Antirheumatika

	Tagesdosis mg	Nebenwirkungen
Indometacin (Amuno, Indocid)	100–300	Kopfschmerzen, Nausea, Schwindel, peptische Magen-Darm-Ulzera
Flufenaminsäure (Arlef)	400–600	Magenunverträglichkeit, allergische Exantheme und seltene, bislang nur unzureichend untersuchte Nebenwirkungen
Azapropazon (Prolixan 300)	1200–1800	
Nifluminsäure (Actol)	500–750	
Ibuprofen (Brufen)	800–1200	Magenunverträglichkeit, allergische Exantheme und seltene, bislang nur unzureichend untersuchte Nebenwirkungen
Alclofenac (Neoston)	1200–1500	
Benorylat (Benortan)	2000	
Diclofenacnatrium (Voltaren)	75–150	Magenunverträglichkeit, bislang nur unzureichend untersuchte Nebenwirkungen
Ketoprofen (Alrheumen, Orudis)	100–150	
Clofezon (Perclusone)	1–3 × 200	Peptische Magen-Darm-Geschwüre, Ödembildung, Knochenmarkschäden
Tolmetin (Tolectin)	400–800	Magenunverträglichkeit, -ulzera, Ödeme
Sulindac (Imbaral)	200–400	Magen-Darm-Unverträglichkeit, Schwindel, Exanthem
Naproxen (Proxen, Naprosyn)	500–1000	

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit!

Differentialdiagnose

Unklare Polyarthritidenfälle müssen einer verfeinerten Diagnostik durch moderne klinische, röntgenologische, aber vor allem labordiagnostische Untersuchungsverfahren unterzogen werden, um zu verhindern, daß nutzlose, teilweise gefährliche Therapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Unter den Therapieformen unterscheidet der Referent eine Soforttherapie mit rasch einsetzender entzündlich-analgetischer Wirkung mit Hilfe von nicht-steroidalen Antirheumatika. Darüber hinaus müssen bei der rheumatoiden Arthritis wegen der Progredienz des Destruktionsprozesses langfristig anzuwendende Basistherapeutika verabreicht werden. Diese benötigen bis zur Wirkung eine Anlaufzeit von Wochen bis Monaten, sind daher schon von Anfang an langfristig einzusetzen. Der Referent empfiehlt bei sehr frühen mäßig aktiven Prozessen Resochin, bei stärker entzündlich ausgeprägten Krankheitsbildern Goldsalze und D-Penicillamin. Nur bei Ineffektivität einer vorausgegangenen Basistherapie mit Resochin, Goldsalzen und D-Penicillamin wird eine Cytostatikatherapie diskutiert. Hierfür wird in der Regel

das Azathioprin (Imurek), seltener Alkylantien, z.B. Leukeran) verwendet.

Tab. 5:

Diagnostische Maßnahmen zur Differentialdiagnose unklarer Formen der Polyarthritis (seronegativ)

Morbus Bechterew	Szintigraphie mit ^{99m}Tc -Technetium-Pyrophosphat Nachweis des HLA B27
Lupus erythematoses	antinukleäre Antikörper Antikörper gegen doppelsträngige native DNS immunhistologische Untersuchungen
Immunkomplex-Polyarthritis bei infektiöser Hepatitis	Enzymstatus Australia-Antigen
Polyarthritis bei Hämochromatose	Serumeisen, EBK, Desferal-Test
Polyarthritis bei Sarkoidose Boeck	Elektrophorese Immunglobuline Histologie, ggf. Arthroskopie

Zur Dauer der Therapie werden Vorschläge gemacht, die auf eigenen Erfahrungen beruhen:

Chloroquin (Resochin) Goldpräparate	mindestens 1 Jahr zunächst wöchentlich, dann 14tägig, später 4wöchentlich bis zu einer Dosis von 1 g Gold
Azathioprin (Imurek)	Erhaltungsdosis mit tgl. 50 mg Azathioprin über Jahre
Glukokortikosteroide	nur zusammen mit der übrigen Medikation in niedriger Tagesdosis (7,5 bis 10 mg Prednisonäquivalent).

Durch eine frühzeitig eingeleitete sorgfältig überwachte Therapie gelingt es in einem hohen Prozentsatz der Fälle, die entzündlichen Gelenkerscheinungen unter Kontrolle zu bringen.

Sämtliche Vorträge sind in einem Band „Fortschritte auf dem Gebiet des chronisch-entzündlichen Gelenkrheumatismus“ (nähere Angaben s.o.) veröffentlicht. Der Band enthält noch Kapitel, die an dieser Stelle nicht referiert werden konnten, z.B. über die Röntgendiagnostik, nuklearmedizinische Untersuchungen, über therapeutische Erfahrungen mit neuen Antirheumatika, über hydrotherapeutische Maßnahmen und operative Behandlungsmöglichkeiten. Diese sollten im Original gelesen werden.

E. A. ☐

Kurzreferate*

Differentialdiagnose der akuten und chronischen hepatischen Porphyrrien durch Konstellationsanalytik exkretorischer Porphyrin-Biochemogramme

M. Doss

Abteilung für Klinische Biochemie im FB Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

Hepatische Porphyrrien werden in akute und chronische differenziert: Akute hepatische Porphyrrien (AHP) und chronische hepatische Porphyrrien (CHP). Erstere sind immer angeboren, letztere können sowohl angeboren sein als auch erworben werden und sind regelmäßig mit einem chronischen Leberschaden assoziiert. Bei den AHP ist ein Leberschaden nicht obligat.

Charakteristische Konstellationen der Porphyrin-Biochemogramme in Urin und Stuhl sowie auch unter der klinisch-manifesten Phase im Plasma reflektieren den der Porphyrrie zugrundeliegenden Enzymdefekt entlang der Porphyrinogen- und Hämsynthese.

Bei den AHP wird die Konstellation durch eine hepatische Kompensation und Gegenregulation zum Enzymdefekt kompliziert. Demzufolge sind die Übergänge zwischen den drei klassischen Formen der AHP, die durch eine simultane Analytik der Exkretionsprofile in Urin und Stuhl im Zusammenhang mit der erythrozytären Uroporphyrinogen-Synthase-Aktivität differenziert werden müssen (1), fließend.

Da die drei AHP (AIP, Variegata und Koproporphyrrie) „intermittierend“ das akute Porphyrrie-Syndrom mit einem analogen Phasenverlauf entwickeln können, sollte die übergeordnete und kennzeichnendere Diagnose „akute hepatische Porphyrrie“ im Vordergrund klinischer und laboratoriumsmedizinischer Anstrengungen stehen. Während bei den AHP Porphyrinverläufer und Porphyrine in charakteristischer Konstellationen im Urin ansteigen, wird die erhöhte Ausscheidung von Uro- und Heptacarboxyporphyrin im Urin sowie von Iso-Koproporphyrinen im Stuhl zum Leitbefund bei den CHP, die enzymologisch durch einen Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Defekt verursacht werden.

Eine akute intermittierende Porphyrrie muß gegenüber einer Bleivergiftung abgegrenzt werden: Die akute Bleivergiftung ist eine toxische akute Porphyrrie mit wichtigen klinischen und pathobiochemischen Analogien zu den AHP.

Weiterhin muß eine Porphyrinurie bei Alkohol-Leber-Syndromen, Arzneimittel-Leberschäden, Intoxikatio-

* Nach Vorträgen, gehalten auf dem Kongreß für Laboratoriumsmedizin, Berlin 30. 4. – 3. 5. 1979.