

Immunologie rheumatischer Erkrankungen

Immunology of Rheumatic Diseases

H. H. Peter, B. Lang, M. Schlesier

Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Med. Univ.-Klinik Freiburg

Zusammenfassung:

Ausgehend von der Klinik und dem makroskopischen und mikroskopischen Gelenkaufbau werden neuere immunpathologische Konzepte zur Entstehung entzündlich rheumatischer Erkrankungen vorgestellt. Neben der immungenetischen Disposition durch bestimmte MHC-Haplotypen (B27, DR4) wird den gelenkinfiltrierenden T-Helferzellen eine besondere Bedeutung zugemessen. Die Unterteilung in naive (CD45R+) und Memory-T-Helferzellen (CDw29+) wird im Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen diskutiert. Zur Auslösung einer chronisch entzündlichen Gelenkerkrankung sind T-Zell stimulierende arthritogene Strukturen erforderlich. Eine Reihe dieser potentiell arthritogenen Antigene zeigt eine überraschende Strukturhomologie mit bakteriellen und viralen Proteinen („molecular mimicry“).

Schlüsselwörter:

ARA-Kriterien – Gelenkaufbau – MHC und Krankheitsassoziation – T-Helferzell-Subpopulationen – „molecular mimicry“

Summary:

Based on clinical findings and joint morphology recent immunopathologic concepts of the development of inflammatory joint diseases are discussed. Besides an immunogenetic predisposition (B27, DR4) joint infiltrating helper T cells are thought to play a major pathogenetic role. The distinction of naïve (CD45R+) and memory helper T cells (CDw29+) is discussed in the context of rheumatic joint disease. To initiate a rheumatic joint disease arthritogenic structures capable of stimulating helper T cells are required. Surprisingly a considerable number of these potentially arthritogenic antigens exhibit a structural homology with several bacterial and viral proteins („molecular mimicry“).

Keywords:

ARA criteria – joint morphology – helper T cell subsets – MHC and disease associations – molecular mimicry

Einleitung

Die immunologische Forschung hat in den letzten Jahren eine Fülle neuer Leukozytenrezeptoren und Zytokine entdeckt. Das Puzzle der Immunreaktion und ihrer Störungen wurde dadurch in einigen Bereichen klarer, in anderen traten neue Unschärfen auf. Mit Blick auf die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, speziell die rheumatoide Arthritis (RA) stellt sich die Frage, was gilt als gesichert in der Immunpathogenese und in welche Richtungen orientieren sich heute immunologische Hypothesen und die Grundlagenforschung..

Klinik

Leitsymptome der RA sind schmerzhafte, chronische Gelenkschwellungen mit Überwärmung, Morgensteifigkeit, Anlaufschmerz und Funktionseinschränkung. Histologisch stehen eine lymphoidzellige Infiltration der Synovialmembran und ein zellreiches Exsudat im Gelenkklumen im Vordergrund. Mit Fortschreiten der rheumatischen Entzündung werden Gelenknorpel, Band- und Kapselapparat sowie angrenzender Knochen geschädigt. Es entstehen die gefürchteten chronisch erosiven und destruierenden Gelenkdeformationen (4).

Tab. 1: Entzündliche Gelenkerkrankungen

Typ I: Positiver Erregernachweis: Septische Arthritis Bakterien, Myobakterien, Fungi, Viren
Typ II: Negativer Erregernachweis, jedoch Zusammenhang mit bestehender oder vorausgegangener Infektion: Reaktive Arthritis Reiter-Syndrom (Salmonellen, Shigellen, Yersinien), Venöse Erkrankungen (Chlamydien, Gonokokken), M. Bechterew (Klebsiellen) Bakterielle Endokarditis (diverse Erreger) Rheumatisches Fieber (β -hämol. Streptokokken) Hepatitis (HBV, HAV, EBV u. a.) Lyme-Arthritis (Borrelia) M. Whipple u. a. m.
Typ III: Negativer Erregernachweis ohne offensichtlichen Zusammenhang mit Infektionen: Autoimmune Arthritis Rheumatoide Arthritis SLE, MCTD Dermato-Polymyositis Progressive Systemsklerose Sjögren-Syndrom Primäre Vaskulitiden
Typ IV: Negativer Erregernachweis, jedoch positiver Kristallnachweis: Kristall-Arthropathie Gicht Pseudogicht

Aufgrund klinischer, infektiologischer und serologischer Besonderheiten lassen sich verschiedene Entitäten innerhalb des entzündlich-rheumatischen Formenkreises unterscheiden (Tab. 1).

Die diagnostischen Kriterien der RA wurden von der American Rheumatology Association (ARA) 1956 festgelegt und später zur noch heute geltenden Form revidiert (2, 33) (Tab. 2). Trotz veränderter Therapiestrategien bildden diese einfachen Parameter nach wie vor ein sicheres Instrument zur Diagnose einer RA.

Ungünstige prognostische Symptome sind rasche Entwicklung von Erosionen, persistierende Krankheitsaktivität, Rheumaknoten, Nachweis von Rheumafaktoren, HLA-DR4-Positivität, Vaskulitis und sonstige extraartikuläre Mitbeteiligung, z. B. Episkleritis, Felty-Syndrom und Auftreten von hochtitrigen ANAs (Tab. 3).

Serologisch sind die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gekennzeichnet durch erhöhte Entzündungsparameter. Bei einem Teil der Patienten sind zusätzlich Rheumafaktoren (RF) nachweisbar. Hierbei handelt es sich um IgM-Autoantikörper gegen den Fc-Teil von IgG (8).

Es war ein besonderer wissenschaftlicher Glücksfall, als gezeigt werden konnte, daß sich die verschiedenen rheumatischen Erkrankungen auch immungenetisch, d. h. aufgrund unterschiedlicher HLA-Assoziationen, voneinander abgrenzen lassen (Tab. 4) (30, 46).

Was nun veranlaßt die Entstehung einer rheumatischen Gelenkerkrankung, und wie kommt es zu ihrer chronischen Perpetuation? Zur Beantwortung dieser Frage sind einige Vorbemerkungen zur Organisation und Funktion des Immunsystems und zum morphologischen Gelenkaufbau erforderlich.

Gelenkaufbau

Knorpel, angrenzender Knochen, seitlich umfassende Gelenkkapsel mit straffem Bandapparat und die nach innen ausgerichtete Synovialmembran bilden die morphologischen Teile eines Gelenkes. Fibroblasten, Chondroblasten, Osteoblasten, Synoviozyten und Gefäßendothelien sind seine zellulären Bausteine. Diese Zellen synthetisieren verschiedene Kollagentypen und Proteoglykane und garantieren dadurch die ständige Strukturierung und Erneuerung der extrazellulären Matrix (Tab. 5).

Von zentraler Bedeutung für die Gelenkfunktion ist der hyaline Knorpel. Im Gitternetz von Kollagen-Typ II-Fibrillen sind hochmolekulare Proteoglykane eingewängt, die reichlich H₂O-Moleküle gebunden haben und dadurch die hohe Elastizität des Gelenkknorpels garantieren.

Der gefäßlose hyaline Knorpel besteht zu 65% aus Wasser, zu je 15% aus Kollagen-Typ II und Proteoglykanen, sowie zu 5% aus Chondrozyten. Versorgt wird der Knorpel über die Synovia, eine hoch visköse, praktisch zellfreie Flüssigkeit, reich an Hyaluronat und Proteinen; sie wird kontinuierlich von der Synovialmembran synthetisiert und reabsorbiert. Die Synovialis besteht aus lockarem, z. T. fettzellhaltigem Bindegewebe mit zahlreichen Blutgefäßen. Die zur Gelenkhöhle hingelegten Kapillaren weisen ein gefenstertes Endothel auf, durch welches Flüssigkeit und Eiweiße rasch in den Synovialraum treten können. Aus den tiefer gelegenen Blutgefäßen migrieren vorzugsweise Entzündungszellen in die Synovialis. Die Matrix der Synovialis besteht aus Kollagenfasern vom Typ I und III, Fibronectin und Proteoglykan. Ihre zelluläre Abdeckung bilden die Synoviozyten, die ohne Basalmembran ein- bis zweischichtig über das lockere Bin-

degewebe hinwegziehen und entzündliches Exsudat rasch zum Gelenklumen hin durchströmen lassen. Bei den Synovialdeckzellen unterscheidet man drei Typen (9) (Tab. 6).

Tab. 2: ARA-Kriterien für die rheumatoide Arthritis (RA)

1. Morgensteifigkeit
2. Bewegungsschmerz eines Gelenkes
3. Weiche Schwellung eines Gelenkes (Erguß oder Synovitis)
4. Weiche Schwellung mindestens eines weiteren Gelenkes
5. Symmetrische Gelenkschwellungen
6. Rheumaknoten (subkutan, streckseitig)
7. Radiologische Veränderungen (gelenknahe Osteoporose u. a.)
8. Rheumafaktor-Nachweis in Blut oder Synovia
9. Pathologischer Mucin-Test in der Synovia
10. Synovialis-Histologie
11. Rheumaknoten-Histologie

Tab. 3: Prognostisch ungünstige rheumatoide Arthritis

Rasche Erosionen	Hochtitriger RF
Rheumaknoten	Hohe Akutphase
Vaskulitis	Hochtitrige ANAs
Episkleritis	DR4+ (Dw4, Dw14)
Schwerer HWS-Befall	Thrombopenie
Felty Syndrom	Leukopenie
Amyloidose	Proteinurie

Tab. 4: MHC-Association rheumatischer Erkrankungen

Krankheitsbild	HLA	Häufigkeit (%)	
		Patienten	Kontrollen
Rheumatoide Arthritis	DR4 (Dw4, DW14) DR1 (DR4 neg.)	70 50	25 18
Spondylarthritiden			
M. Bechterew	B27	90	9
M. Reiter	B27	79	9
Psoriasis-Spondylitis	B27	57	8
Post-Enteritis Arthritis	B27	70	9
Psoriasis-Arthritis	B38	23	4
Lyme-Arthritis	DR4	63	25
Juvenile Arthritis	DR5	50	16
Sjögren Syndrom mit RA	DR4	64	27
Sjögren Syndrom ohne RA	DR3	78	26
SLE	B8, DR3 DR2	70 46	28 25

Tab. 5: Gelenzkellen und Kollagen-Typen

Produzenten	Lokalisation	Kollagen-Typ	Funktion
Fibroblasten	Synovialis, Kapsel, Sehnen u. a.	I, III, IV, V	Strukturgebung
Chondroblasten	Knorpel	II	Knorpelfasernetz
Osteoblasten	Knochen	Osteoid	Knochentrabekel
Synoviozyten	Synovialis	I, III	Synoviabildung
Endothelien	Gefäße	IV	Schleuse für Zellen u. Serum

Tab. 6: Synoviozyten und Ihre Funktionen

Typ I: Monozyten/Makrophagen	PGE, IL-1, TNF, IL-6
Typ II: Dendritische Zellen	IL-1, Ag-Präsentation
Typ III: Fibroblasten	Fibronectin, Kollagen

Immunologie der rheumatischen Entzündung

Rheumatische Entzündungen beginnen stets in der Tiefe der Synovialis durch eine perivaskuläre, lymphozytäre Infiltration, die bis zur Bildung von Keimzentren führen kann (22) (Abb. 1). T-Helferzellen (CD4+) überwiegen und finden sich in engem Kontakt mit antigen-präsentierenden dendritischen Zellen. Innerhalb der CD4+ Zellen wird bevorzugt eine Subpopulation gefunden, die den Fibronectin-Rezeptor CDw29 in hoher Dichte trägt und funktionell T-Helfer-Inducer und „memory“ Eigenschaften aufweist (Abb. 2). Diese Zellen wurden irgendwann früher bereits mit Antigen stimuliert und lassen sich antigen-spezifisch gut restimulieren. Im Gegensatz hierzu stehen die „naiven“ T-Helferzellen, die Suppressor-Inducer Funktionen ausüben, den CDw29-Marker in geringer und den CD45R-Marker in hoher Dichte exprimieren und durch Recall-Antigene nicht zu stimulieren sind (35). Dieser Zelltyp findet sich kaum im rheumatischen Gelenk (6). Zwischen beiden T-Zell-Subsets gibt es noch eine Reihe weiterer funktioneller Unterschiede, die in Tab. 7 aufgelistet sind. Die Tatsache, daß CD4+CDw29+ Th-Zellen etwa 2–3mal häufiger im rheumatischen Gelenk als im peripheren Blut (ca. 40% beim Erwachsenen) angetroffen werden, hat zur Vermutung einer zugrundeliegenden T-Zell-Dysregulation geführt. Allerdings könnte die Vermehrung von CDw29+ Th-Zellen im rheumatischen Gelenk auch durch eine lokale Antigen-Persistenz mit chronischer T-Zell-Stimulation und Proliferation bedingt sein. Auch ein lokaler Verlust von T-Zell-Suppression würde zum gleichen Ergebnis führen.

Neben aktivierte T-Zellen (3, 5) finden sich im rheumatischen Gelenk vor allem noch aktivierte Makrophagen, die reichlich IL-1, TNF, IL-6 und Prostaglandine produzieren

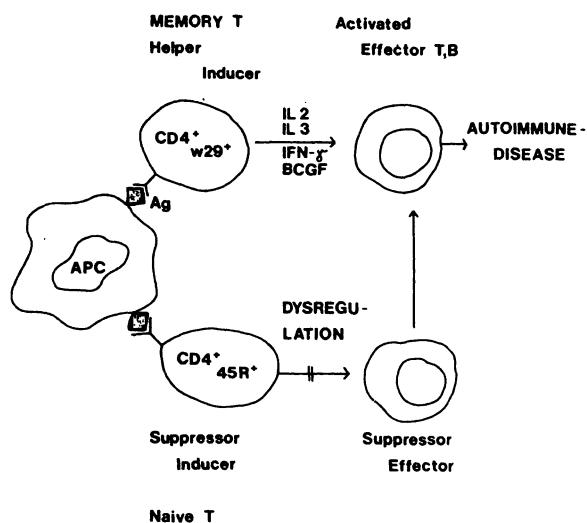


Abb. 2: Mögliche Interaktionen von naiven („T suppressor inducer“, CD45R+) und memory T-Zellen („T helper inducer“, CDw29+) beim Zustandekommen einer T-zellabhängigen Autoimmunreaktion, z. B. im Rahmen eines synovialitisch veränderten Gelenkes.

(7) (Abb. 3). Zusammen mit den Lymphokinen der aktivierte Th-Zellen wird die lokale Inflammation angeheizt (Abb. 1 und 3). Synoviadeckzellen proliferieren und bilden den sog. Pannus. Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten verlassen die Kapillaren der Synovialis und migrieren in die Synovialflüssigkeit. Es entsteht ein typisches zell- und proteasenreiches, knorpelaggressives inflammatorisches Exsudat (Gelenkschwellung, Erguß). Neben Knorpelabbau (Gelenkspaltverschmälerung) werden durch IL-1, Prostaglandine und TNF-alpha Osteoklasten aktiviert (gelenknahe Osteoporose). Rheumafaktor (RF) produzierende B-Zellen reifen bei der RA in der Synovialis in großer Zahl zu Plasmazellen heran (8, 27). B-Zell-Wachstums- und Differenzierungsfaktoren (IL-4, IL-6) können in der Synovia gemessen werden (18), wohingegen

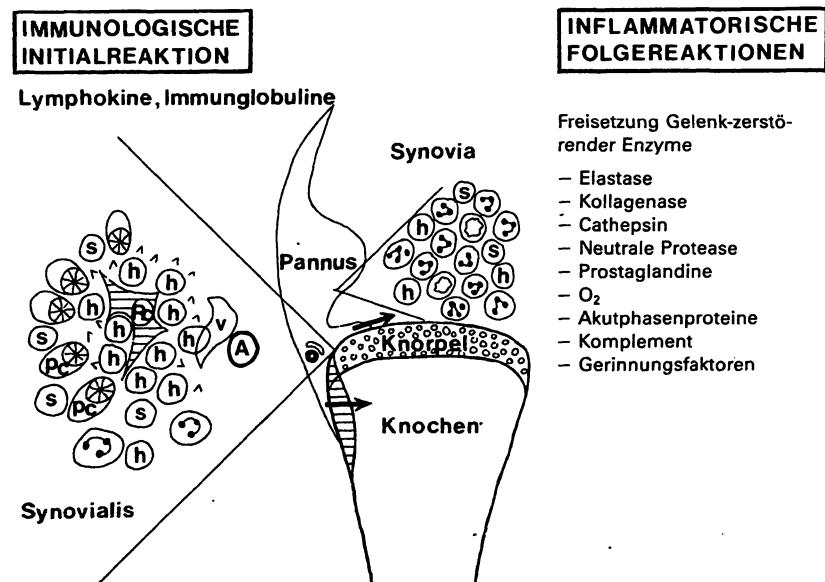


Abb. 1: Schematische Darstellung der entzündlichen Gelenkreaktion bei rheumatoider Arthritis. Links die immunologische Initialreaktion mit T-Helferzell-Agglomeraten (h) um antigenpräsentierende Retikulumzellen (Rc); etwas entfernt finden sich vereinzelt T-Suppressorzellen (s) und Plasmazellen (Pc). Über massive Mediatorproduktion kommt es zur inflammatorischen Folgereaktion (rechts), die letztendlich den Knorpel zerstört.

ein überzeugender Nachweis von freiem IL-2 und IFN-gamma bisher noch nicht gelang. Dies mag bedingt sein durch einen erheblichen „IL-2-Hunger“, der die zahlreichen aktivierten T- und B-Lymphozyten im Gelenk auszeichnet (24). Das Fehlen von IFN-gamma könnte auf die oben erwähnte Dysregulation der CD4+ Subpopulationen zurückzuführen sein.

Durch die lokale Bildung von rheumafaktorhaltigen Immunkomplexen wird das Complementsystem z. T. massiv aktiviert und trägt zur Perpetuation der rheumatischen Entzündung bei (38). Für die Initiation einer RA wird den RF keine entscheidende Rolle zugeschrieben, da rheumatische Gelenkentzündungen auch bei Patienten mit Agammaglobulinämie auftreten können (10) und in Tiermodellen die RA wohl durch lymphoide Zellen, nicht aber durch Immunglobuline übertragbar ist (32).

Die Aktivierung von T-Zellen – das zentrale immunpathologische Ereignis in der rheumatischen Synovialis – ist heute in vielen Details gut untersucht. Entscheidend ist die Erkennung von Antigen im Kontext mit autologen MHC-Molekülen: Hierfür besitzt die T-Zelle einen antigenspezifischen T-Zellrezeptor (CD3-Ti), der Peptidantigen erkennt, das in Makrophagen prozessiert wurde und zusammen mit den MHC-Molekülen an die Zelloberfläche zur Antigenpräsentation gelangte (1). Innerhalb des MHC-Moleküls liegt das Peptidantigen eingebettet in eine kleine Mulde und bildet zusammen mit den polymorphen Abschnitten des MHC-Moleküls den MHC-Antigen-Komplex (31); dieser wird vom TcR erkannt. Die enorme Bedeutung des MHC-Moleküls beim Zustandekommen einer rheumatischen Entzündung ist daran erkennbar, daß bereits minimale Veränderungen in funktionell wichtigen Regionen der MHC-Genprodukte (z. B. der Austausch von Aminosäuren an Position 71 oder 86 in der 3. hypervariablen Region der DR-beta-1-Kette) ausreichen, um eine andere Krankheits-Prädisposition zu bewirken (14, 25, 30).

Flankierende Hilfestellung bei Antigenerkennung leisten eine Reihe weiterer Oberflächenmoleküle, die fast alle in die Gruppe der sog. Ig-Supergenfamilie gehören und in der Phylogenetese durch Genduplikation entstanden sind (1, 19). Die intrazelluläre Signalübertragung erfolgt über den CD3-Komplex und involviert Ca++-Influx und Aktivierung der Protein-Kinase-C. Neben der sog. „klassischen T-Zell-Aktivierung“ über den α/β-TcR gibt es einen antigen-unabhängigen, „alternativen Aktivierungsweg“ über CD2/LFA-3, dem besonders im Thymus eine wichtige Rolle zugeschrieben wird (26). Unter pathologischen Bedingungen könnte dieser Mechanismus auch in der Peripherie wieder wirksam werden und zur Perpetuation einer chronischen Entzündung beitragen. Neben den α/β TcR tragenden T-Zellen des Phänotyps CD3+CD4+ oder CD3+CD8+ wurde in letzter Zeit noch ein CD3+CD4-CD8-T-Zelltyp entdeckt, der einen γ/δ TcR trägt. Aktivierungsbedingungen und biologische Rolle dieser T-Zellpopulation sind noch unklar. Holoshitz et al. (20) konnten jetzt zeigen, daß Synovia-Lymphozyten dieses Typs mykobakterielle Antigene ohne MHC-Restriktion erkennen können.

Für Initiation und Perpetuation der rheumatischen Gelenkerkrankung ergeben sich eine Reihe von immunologischen Fragen, die derzeit in vielen Labors intensiv forscht werden (Tab. 8).

Ad 1. Erregerpersistenz in der Synovialis trifft mit großer Wahrscheinlichkeit als ein Mechanismus der Borrelien-Ar-

Tab. 7: Naive- und Memory-T-Helferzellen (nach Sanders et al.)

Funktion	Naive CD45R high	Memory CDw29 high
Frühere Antigen-Stimulation	nein	ja
Vorkommen im Nabelschnurblut	++++	+
Vorkommen in Geweben	+	++++
Vorkommen in RA Synovia		
u. MS CNS	+	++++
Marker:		
CD3+	1	1
CD2+	1	3
LFA-3	1	> 8
LFA-1	1	3
UCHL1 (low m. w. CD45)	1	30
2H4 (high m. w. CD45)	10	1
Proliferation auf:		
Recall Antigene	+	++++
PHA/ConA	++++	++
Allogene Zellen	++++	++++
Autologe Zellen	++++	+
Low dose anti-CD3	+	++++
Hilfe für spezifische u. polyklonale Ig-Produktion	+	++++
Suppression polyklonaliger Ig-Produktion	++++	+
Lymphokin Sekretion:		
IL-2 u. BCGF	++++	++++
IL-3	+	++++
IFN-Gamma	+	++++

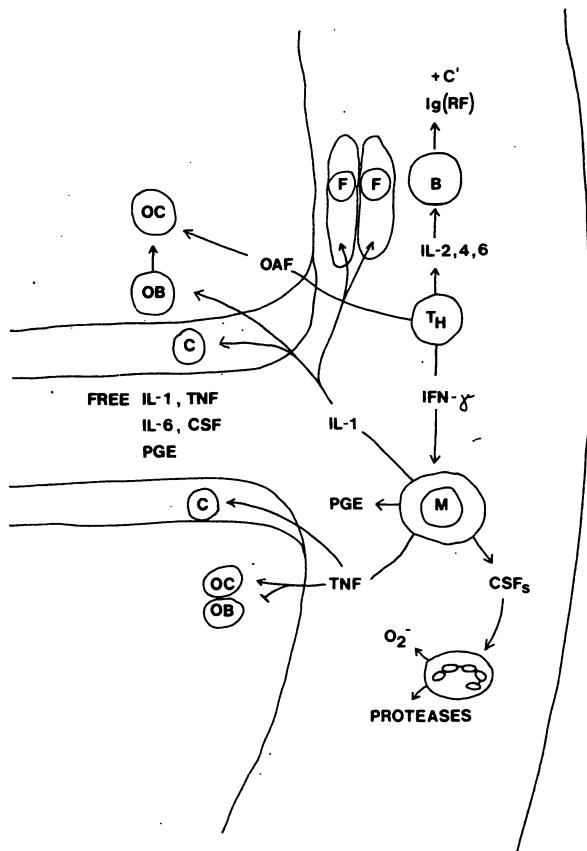


Abb. 3: Zytokin-Netzwerk im rheumatisch entzündeten Gelenk. IL-1 und Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) stehen im Vordergrund. Osteoklasten (OC) und Fibroblasten (F) werden aktiviert. T-Zellen produzieren neben H-2, 4, 6 auch Interferon-gamma, ein potenter Makrophagenstimulus. Komplementkomponenten führen zur Verstärkung der inflammatorischen Reaktionen.

thritis-Induktion zu (43). Antibiotika-Therapie hilft recht zuverlässig im Frühstadium der Erkrankung, allerdings kaum mehr im chronischen Stadium. Für die Yersinien- und Chlamydien-Arthritis konnte in jüngster Zeit ebenfalls avirulenten Antigen in Synovia Granulozyten und Makrophagen nachgewiesen werden (12, 23, 40).

Ad 2. u. 3. Die Möglichkeit, daß ein Erreger zwar nicht mehr nachweisbar ist, aber immunologische Fußspuren hinterlassen hat, ist eine heute vielfach favorisierte Erklärung für Autoimmunität („hit and run“ Theorie). Molekulare Ähnlichkeit zwischen Erreger-Proteinen und körpereigenen Peptiden könnte eine Erklärung liefern für die Perpetuation einer einmal angestoßenen T-Zell-Stimulation. Zahlreiche Beispiele für „molecular mimicry“ sind inzwischen bekannt (29, 39), einige davon mit Relevanz für rheumatische Erkrankungen sind in Tab. 9 zusammengestellt.

Weiterhin spricht manches dafür, daß Collagen-Typ II und Proteoglykane potentielle arthritogene Epitope besitzen, die eine funktionelle Kreuzreaktivität mit dem 65 kD Protein von Mykobakterien und Hitzeschock-Proteinen aufweisen (Tab. 9) (11, 34, 41, 44).

Ad. 4. Eine Reduktion der ConA-induzierbaren T-Zell-Suppression und eine verminderte autologe gemischte Lymphozyten-Reaktion (AMLR) werden seit langem als Ausdruck eines Suppressionsverlustes bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen gewertet (15, 16). In „limiting dilution“ Kulturen autoreaktiver T-Zellen von RA und Borreliose-Patienten fanden sich mit Synovia Lymphocyten stets „single hit“ Kinetiken, was auf fehlende Suppression hindeutet (28, 37). Im peripheren Blut zeigten sich indessen oft komplexe Kurvenverläufe mit Hinweis auf Suppression von T-Zell-Wachstum bei höheren Zellkonzentrationen.

Der Möglichkeit, daß sich in den RA-Gelenken eine AMLR gegen autologe MHC-Determinanten abspielt, gingen wir durch Analyse der Häufigkeit autoreaktiver T-Zellen in Blut und Synovia von RA-Patienten nach. Es fanden sich bei RA-Patienten nicht nur ca. 10mal mehr mit IL-2 spontan wachsende T-Zell-Kolonien (1 in 300) auch die Häufigkeit der autoreaktiven T-Zellen (1 in 3000) lag um eine Zehnerpotenz höher als bei gesunden Kontrollen (36). Interessanterweise waren die meisten der autoreaktiven T-Zell-Klonen und Linien nicht nur auto-, sondern auch alloreaktiv, was auf eine bisher unbekannte Antigenspezifität der T-Linien hinweist (die Reaktion gegen allogene MHC-Determinanten entspricht einer Reaktion gegen autologe MHC-Genprodukte plus Antigen) (37).

Der Frage, ob bestimmte V-beta oder V-alpha Gene des TcR bei autoreaktiven T-Zellen bevorzugt benutzt werden, wird gegenwärtig in mehreren Labors nachgegangen (17). Ein Trend zeichnet sich noch nicht ab. Eindeutigere Verhältnisse bestehen dagegen auf der Seite der antigen-präsentierenden Zellen. Hier finden sich hoch signifikante Begünstigungen für die Entstehung rheumatischer Erkrankungen bei Vorliegen bestimmter MHC-Haplotypen (z. B. HLA-DR4Dw4,14 oder HLA-B27; siehe Tab. 4). Der Austausch von ein bis zwei Aminosäuren in der 3. hypervariablen Region der DR-beta-1-Kette genügt, um Krankheitsempfänglichkeit oder Resistenz zu begünstigen (14).

Abnorme Lymphokinproduktion am Ort der Entzündung (21) oder eine verstärkte T-Zell-Aktivierung über den „alternativen T-Zell-Aktivierungsweg“ sind weitere mögliche Mechanismen, über die eine prolonierte T-Zell-Aktivierung in rheumatischen Gelenken entstehen kann. Auch die chronische Aktivierung von TcR gamma/delta T-Zellen könnte im rheumatischen Gelenk von Bedeutung sein (20). Schließlich spielen bisher noch weitgehend unverstandene hormonelle Einflüsse und Umweltfaktoren in der Pathogenese der RA eine wichtige Rolle (41).

Tab. 8: Fragen zur Immunpathogenese der rheumatoïden Arthritis

1. Führt Erregerpersistenz im Gelenk zur chronischen T-Zell-Stimulation?
2. Sind molekulare Ähnlichkeit zwischen Erregerpeptiden und körpereigenen Proteinen für eine Toleranzbrechung verantwortlich (molecular mimicry)?
3. Welche Autoantigene kommen für eine potentielle Autoimmunogenese der RA in Frage?
4. Führen genetisch bedingte Störungen der Immunregulation zur chronisch-rheumatischen Entzündung?
 - Verlust von suppressiven Mechanismen?
 - Vermehrung von autoreaktiven T- und B-Zellen?
 - Begünstigende Rolle von bestimmten MHC-Haplotypen?
 - Präferentielle Benutzung von bestimmten V-Genen?
 - Störungen in der Lymphokin-Produktion?
 - Aberrante „Alternative T-Zell-Aktivierung“ (CD2/LFA3)?
 - Rolle von T-Zellen mit γ/δ -Rezeptor?
5. Welche Rolle spielen hormonelle Einflüsse, Ernährung, Umwelt u. a. m.?

Tab. 9: Molekulare Ähnlichkeit („Molecular Mimicry“, Oldstone 1987)

Protein	Ab Position	Sequenz
HLA-B27	70	KAQTDREDL
K.pneumoniae Nitrogenase	186	SRQTDREDE
U1-snRNP (70 kD Protein)	369–378	LGGGLGGTTR
Adenovirus 2 (C-168 Protein)	36–45	GGGGGGGTRR
U1-snRNP (70 kD Protein)	437–446	RDRRRRSRSR
Hepatitis (core)	170–179	SPRRRRSQR
EBV (BLFR-2 Protein)	142–151	ATTRARSRSR
HIV (TAT Protein)	39–48	RNRRLRWRR
HLA-DR	60	VTELGRPDAE
CMV (IE2)	79	PDPGLRPDED
Human-IgG (constant region)	466	GVEETTPS
HIV (p24)	160	GVEETTPS
Acetylcholinrezeptor	176	TVIKESRGTK
Poliiovirus E2	70	STTKESGRRTT

Tab. 10: Nachgewiesene Strukturhomologien

- 65 kD Protein von Mykobakterien
- Heat Shock Proteine
- Proteoglykan Core und Link Protein
- Lymphocyte Homing Receptor (CD44)

ORIGINAL IKA®

Spitzenqualität aus dem Schwarzwald

Beispiel:

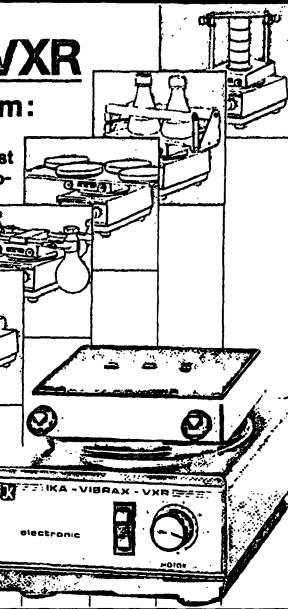
IKA-VIBRAX® VXR

Acht Schüttler in Einem:

Mit diesem einen Basisschüttler VIBRAX®-VXR können Sie zumindest acht verschiedene Schütteloperationen durchführen.

Entscheiden Sie sich anhand Ihres Anwendungsfalles und wählen den oder die richtigen aus dem großen IKA-Schüttler Aufsatzprogramm aus.

IKA® denkt für seine Kunden.



Beratung und Lieferung durch den Fachhandel oder direkt durch:



JANKE & KUNKEL GMBH & CO. KG - IKA-WERKSTAUFEN
D-7613 Staufen • Tel. 07633/831-0 • Teletex 763317 - IkaSta

Schrifttum:

1. ANDERSON, P., MORIMOTO, CH., BREITMEYER, J. B., SCHLOSSMAN, S. F.: Regulatory interactions between members of the immunoglobulin superfamily. *Immunology Today* 9, 199–203 (1988).
2. ARNETT, F. C., EDWORTHY, S. M., BLOCK, D. A., et al.: The 1987 revised American Rheumatism Association criteria for classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31, 315–324 (1988).
3. BURMESTER, G. R., YU, D. T. Y., IRANI, A. M., KUNKEL, H. G., WINCHESTER, R. J.: Ig-a T-cells in synovial fluid and tissues of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 24, 1370–1376 (1981).
4. COHEN, A. S., BENNETT, J. C.: *Rheumatology and Immunology* 2nd Edition, Grune & Stratton Publ. (1986).
5. DUCLOS, M., ZEIDLER, H., LIMAN, W., PICHLER, W. J., RIEBER, P., PETER, H. H.: Characterisation of blood and synovial fluid lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis and other joint diseases by monoclonal antibodies (OKT series) and acid alpha-naphthyl esterase staining. *Rheumatol. Int.* 2, 75–82 (1982).
6. EMERY, P., GENTRY, K. C., MACKAY, I. R., MUIRDEN, K. D., ROWLEY, M.: Deficiency of the suppressor inducer subset of T-lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 30, 849–856 (1987).
7. EMERY, P., WILLIAMSON, D. J., MACKAY, I. R.: Role of cytokines in rheumatological inflammation. *Concepts Immunopathol.* (S. Karger) 4, 171–199 (1987).
8. FONG, S., CARSON, D. A., VAUGHAN, J. H.: Rheumatoid factor. In: „*Immunology of rheumatic disease*“ Eds. S. GUPTA, N. TALAL, Plenum Med. Book Comp. 167–196 (1985).
9. GAY, S., O'SULLIVAN, F.: Collagen biochemistry. In: „*Rheumatology and Immunology*“ Eds. A. S. COHN, BENNETT, J. C., Grune & Stratton Publ. 43–49 (1986).
10. GOOD, R. A., RÖTSTEIN, J., MAZZITELLO, W. F.: The simultaneous occurrence of rheumatoid arthritis and agammaglobulinemia. *J. Lab. Clin. Med.* 49, 343 (1957).
11. GOLDSTEIN, L. A., ZHOU, D. F. H., PICKER, L. J., MINTY, C. N., BARGATZ, R. F., DING, J. F., BUTCHER, E. C.: A human lymphocyte homing receptor, the Hermes Antigen, is related to cartilage proteoglycan core and link proteins. *Cell* 56, 1063–1072 (1989).
12. GRANFORS, K., JALKANEN, S., v. ESSEN, R., et al.: Yersinia antigens in synovial fluid cells from patients with reactive arthritis. *New Engl. J. Med.* 216 (1989).
13. GREGERSEN, P. K., SHEN, M., SONG, Q. L., et al.: Molecular diversity of HLA-DR4 haplotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 2842 (1986).
14. GREGERSEN, P. K., SILVER, J., WINCHESTER, R. J.: Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis and human leukocyte antigen class II polymorphism. *Amer. J. Med.* 85 (Suppl. 6A) 17–21 (1988).
15. GUPTA, S.: The autologous mixed lymphocyte reaction. In: „*Immunology of rheumatic diseases*“ Eds. S. GUPTA, N. TALAL, Plenum Med. Book Comp. 85–103 (1985).
16. GUPTA, S.: Lymphocyte subpopulations. Phenotypic expression and functions in health and rheumatic disease. In: „*Immunology of rheumatic diseases*“ Eds. S. GUPTA, N. TALAL, Plenum Med. Book Comp. 21–83 (1985).
17. HINKANEN, A., STEIMLE, V., SCHLESIER, M., PETER, H. H., EPPLER, J. T.: The antigen receptor of an autoreactive T-cell clone from human rheumatic synovia. *Immunogenetics*, 29, 131–133 (1989).
18. HIRANO, T., MATSUDA, T., TURNER, M., MIYASAKA, N., BUCHAN, G., TANG, B., SATO, K., SHIMIZU, M., MAINI, R., FELDMAN, M., KISHIMOTO, T.: Excessive interleukin-6B cellstimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol.* 18, 1797–1801 (1988).
19. HOGG, N.: The leukocyte integrins. *Immunology Today* 10, 11–114 (1989).
20. HOLOSHITZ, J., KONING, F., COLIGAN, J. E., DE BRYUN, J., STROBER, S.: Isolation of CD4+ CD8+ mycobacteria-reactive T lymphocyte clones from rheumatoid arthritis synovial fluid. *Nature*, 339, 226–229 (1989).
21. JACOB, C. O., HOLOSHITZ, J., VAN DER HEIDE, P., STROBER, S., McDEVITT, H. O.: Heterogeneous effects of IFN-γ in adjuvant arthritis. *J. Immunol.* 142, 1500–1505 (1989).
22. JANOSY, G., PANAYI, G., DUKE, O., BOFILL, M., POULTER, L. W., GOLDSTEIN, G.: Rheumatoid arthritis: a disease of T lymphocyte/macrophage immunoregulation. *Lancet* 2, 839–842 (1981).
23. KEAT, A., DIXEY, J., SONNEX, C., THOMAS, B., OSBORN, M., TAYLOR-ROBINSON, D.: Chlamydia trachomatis and reactive arthritis: Themissing link. *The Lancet*, 72–74 (1987).
24. KNOBLACH, C., SCHLESIER, M., DRÄGER, R., GÄRTNER, M., PETER, H. H.: Quantitative absorption of interleukin-2 by peripheral blood and synovial fluid lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 5, 133–139 (1985).
25. LANG, B., LOGALBO, P. R., SANchez, B., WINCHESTER, R.: HLA-Dw14 and HLA-DR3 Haplotypes share a functional determinant recognized by a human alloreactive T-cell clone. *Human Immunology* 23, 59–70 (1988).
26. MEUER, S., HAUER, M., DEUSCH, K., MOEBIUS, U., MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K. H.: Two pathways of T-cell activation. *Behring Inst. Mitt.* 81, 15–30 (1987).
27. MUNTHE, E., NATIVIG, J. B.: Complement fixing intracellular complexes of IgG rheumatoid factor in rheumatoid plasma cells. *Scand. J. Immunol.* 1, 217–229 (1972).
28. NEUMANN, A., SCHLESIER, M., SCHNEIDER, H., VOGT, A., PETER, H. H.: Frequencies of Borrelia burgdorferi-reactive T-lymphocytes in lyme arthritis. *Rheumatol. Int.* (1989) (In Druck).
29. OLDSTONE, M. B. A.: Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 50, 819–820 (1987).
30. OLLIER, W., CARTHY, D., CUTBUSH, S., OKOYE, R., FIEDLER, A., SILMAN, A., FESSENSTEIN, H.: HLA-DR4 associated Dwtypes in rheumatoid arthritis. *Tissue antigens*. 33, 30–37 (1988).
31. PARHAM, P.: Histocompatibility typing-Mac is back in town. *Immunology Today* 9, 127–130 (1988).
32. PEARSON, C. M., WOOD, F. D.: Passive transfer of adjuvant arthritis by lymph node spleen cells. *J. exp. Med.* 120, 547 (1964).
33. ROPES, M. W., BENNETT, G. A., COBB, S., JACOB, R. F., JESSAR, R. A.: Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull. Rheum. Dis.* 9, 175–176 (1959).
34. POLLA, B.: A role for heat shock proteins in inflammation. *Immunology Today* 9, 134–137 (1988).
35. SANDERS, M. E., MAKGOBA, M. W., SHAW, S.: Human naive and memory T-cells: Reinterpretation of helper-inducer and suppressor-inducer subsets. *Immunology Today* 9, 195–199 (1988).
36. SCHLESIER, M., HAAS, G., WOLFF-VORBECK, G., MELCHERS, I., PETER, H. H.: Autoreactive T-cells in rheumatic disease: I. Analysis of growth frequencies and autoreactivity of T-cells from patients with rheumatoid arthritis and lyme disease. *J. Autoimmun.* 2, 31–49 (1989).
37. SCHLESIER, M., RAMB-LINDAUER, C., DRÄGER, R., URLACHER, A., ROBIN-WINN, M., PETER, H. H.: Autoreactive T-cells in rheumatic disease: II. Function and specificity of an autoreactive T helper cell clone established from a HLA-B27+ reactive arthritis. *Immunobiology*, 177, 420–437 (1988).
38. SCHUR, P. H.: Complement components in rheumatic disease. In: „*Immunology of rheumatic diseases*“ Eds. S. GUPTA, N. TALAL, Plenum Med. Book Comp. 563–580 (1985).
39. SCHWIMMBECK, P. L., YU, D. T. Y., OLDSTONE, M. B. A.: Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA-B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. *J. exp. Med.* 166, 173–181 (1987).
40. SCHUMACHER, H. R., MAGGE, S., CHERIAN, P. V., SLECKMAN, J., ROTHFUSS, S., G. CLAYBURNE, SIECK, M.: Light and electron microscopic studies on the synovial membrane in Reiter's syndrome. *Arthritis Rheumat.* 31, 937 (1988).
41. SHOENFELD, Y., ISENBERG, D. A.: Mycobacteria and autoimmunity. *Immunology Today* 9, 178–182 (1988).
42. SHOENFELD, Y., ISENBERG, D. A.: The mosaic of autoimmunity. *Immunology Today* 10, 123–126 (1989).
43. STEERE, A. C., DURAY, P. H., BUTCHER, E. C.: Spirochetal antigens and lymphoid cell surface markers in lyme synovitis. Comparison with rheumatoid synovium and tonsilar lymphoid tissue. *Arthritis Rheumat.* 31, 487–495 (1988).
44. VAN EDEN, W., THOLE, J. E. R., VAN DER ZEE, R., NOORDZIJ, A., VAN EMBDEN, J. D. A., HENSEN, E. J., COHEN, I. R.: Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T-lymphocytes in adjuvant arthritis. *Nature* 331, 171–173 (1988).
45. VAN EDEN, W., HOLOSHITZ, J., COHEN, I. R.: Antigenic mimicry between mycobacteria and cartilage proteoglycans: The model of adjuvant arthritis. *Concepts Immunobiol.* 4, 144–170 (S. KARGER) (1987).
46. WINCHESTER, R. J.: The major Histocompatibility complex. In: „*Textbook of rheumatology*“ 3rd edition, Ed. W. N. Kelley, 101–137 (1989).
47. ZIFF, M.: Emigration if lymphocytes in rheumatoid synovitis. *Adv. Inflammation Research* (Raven Press N. Y.), 12, 1–9 (1988).

Anschrift für die Verfasser:

Prof. Dr. H. H. Peter
Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität
Abt. für Rheumatologie und Klin. Immunologie
Hugstetter Straße 55
7800 Freiburg