Rheumatoide Arthritis: Pathogenese und Pathologie

J. Bernhard, P. M. Villiger

Einleitung

Spricht man von rheumatischen Erkrankungen, so denkt man an das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis (früher chronische Polyarthritis genannt). Es handelt sich dabei um die häufigste systemische Autoimmunerkrankung, welche in der Regel mit einem Befall der peripheren Gelenke beginnt, im Verlauf aber verschiedene andere Organe einbeziehen kann. Je nach Ausprägung der Krankheit ist die Prognose ernst. Statistisch gesehen ist die Lebenserwartung der rheumatoiden Arthritis im Vergleich zur Normalbevölkerung um 5–10 Jahre vermindert. Verantwortlich für die erhöhte Mortalität sind Infekte, Nieren-, Atemwegs- und Magen-Darm-Erkrankungen. Diese wiederum sind verursacht durch die Grundkrankheit und/oder Folgen der notwendigen therapeutischen Immunsuppression.

Bei einer Prävalenz von 1% leiden in der Schweiz etwa 70 000 Menschen an einer rheumatoiden Arthritis. Die Inzidenz ist im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt am höchsten. Das heisst, die rheumatoide Arthritis trifft die Patienten meist in einem für Beruf und Familie entscheidenden Zeitpunkt und kann – je nach Ausprägung der Erkrankung und durchgeführter Therapie – neben persönlichen Folgen auch volkswirtschaftlich bedeutsam sein. Neuere Daten zeigen, dass die Gesamtkosten für einen Patienten mit rheumatoider Arthritis pro Jahr in den industrialisierten Ländern um 15 000 Dollar liegen. Davon entfallen 1/3 auf direkte und 2/3 auf indirekte Kosten.

Die rheumatoide Arthritis gilt als Paradigma einer systemischen Autoimmunerkrankung. Eine Vielzahl genetischer und nicht-genetischer Faktoren spielt in der Auslösung, aber auch der Chronifizierung eine Rolle. Nach wie vor geht man davon aus, dass ein unbekanntes Antigen die Krankheit auslöst. Verschiedene Prozesse sowohl der unspezifischen wie auch der spezifischen Immunantwort führen schliesslich zum klinischen Bild der rheumatoiden Arthritis und potentiell zur Zerstörung v.a. von Gelenken.

Im folgenden werden wir aus der komplexen Ätio-Pathogenese der rheumatoiden Arthritis einige Aspekte herausgreifen und versuchen, damit einerseits den Krankheitsprozess besser verständlich zu machen und andererseits die Strategien der neuen Therapien zu erläutern. Mehrere immunologisch wichtige Aspekte werden bewusst nicht tangiert.

Korrespondenz:
Prof. Peter Villiger
Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie/Allergologie
Inselspital
CH-3010 Bern

E-mail: peter.villiger@insel.ch

Tabelle 1.

	Monozygote Zwillinge Krankheitskonkordanz in %	Dizygote Zwillinge Krankheitskonkordanz in %
Grossbritannien	30%	7,5%
Finnland	12,3%	3%

Krankheitskonkordanz = Wahrscheinlichkeit für einen Zwilling, eine rheumatoide Arthritis zu entwickeln, wenn sein Zwilling eine rheumatoide Arthritis hat. Eine 100prozentige Krankheitskonkordanz bei Monozygoten würde für ausschliesslich genetische Faktoren sprechen (gleicher genetischer Hintergrund). Demgegenüber würde eine identische Konkordanz für Mono- und Dizygote für ausschliesslich Umweltfaktoren sprechen (unterschiedlicher genetischer Hintergrund).

Pathogenese

Das Zusammenspiel genetischer und nicht-genetischer Faktoren wird am anschaulichsten durch Zwillingsstudien belegt (Tabelle 1).

Antigenpräsentation

Die gängige Arbeitshypothese besagt, dass ein unbekanntes Antigen mit einem Tropismus für Gelenke auf dem Blutweg in die Synovialis gelangt und durch Antigen-präsentierende Zellen (APC) den T-Lymphozyten präsentiert wird (Abbildung 1). Die Interaktion zwischen den APC und dem passenden Rezeptor der T-Lymphozyten (TCR) führt zu einer Zellaktivierung. Dadurch kommt es zu einer klonalen Expansion von spezifischen T-Lymphozyten und zur Auslösung einer komplexen Sequenz von immunologischen und entzündlichen Phänomenen.

Die Tatsache, dass die Prävalenz in verschiedenen Bevölkerungen rund um den Globus gleich ist und keine jahreszeitliche und keine geographische Häufung vorliegt, spricht gegen ein einziges Agens als Antigen. Dementsprechend schlugen sero-epidemiologische Studien und Versuche, gehäuft Gensequenzen von bestimmten Erregern nachzuweisen, fehl. Immerhin gibt es aber Hinweise, dass beispielsweise EBV und andere Viren krankheitsauslösend sein könnten. Zusammenfassend nimmt man heute an, dass je nach genetischem Hintergrund virale oder bakterielle Antigene, eventuell auch Xenobiotika als Auslöser der rheumatoiden Arthritis dienen können.

Das Antigen wird von den APC mit Hilfe von

HLA-Molekülen den T-Lymphozyten präsentiert. Dabei binden die T-Lymphozyten nicht nur via TCR, sondern zusätzlich mit dem CD4-Rezeptor (Abbildung 1). Die Struktur der HLA-Moleküle scheint für die Entstehung und Ausprägung der rheumatoiden Arthritis eine Rolle zu spielen. So sind die Allele HLA-DRB1*0401 und HLA-DRB1*0404 bei Kaukasiern sehr stark mit dem Auftreten der rheumatoiden Arthritis assoziiert. Analysen haben gezeigt, dass ein kleiner Abschnitt der mit rheumatoider Arthritis assoziierten HLA-Moleküle sehr ähnliche Aminosäuresequenzen aufweisen, was im Begriff des «shared epitope» zum Ausdruck gebracht wird. Das Allel HLA-DRB1*04 ist jedoch bei etwa 30% unserer Bevölkerung vorhanden, die Prävalenz für die rheumatoide Arthritis liegt wie erwähnt bei 1%. Mit anderen Worten erkranken also längst nicht alle Individuen mit obengenanntem Allel an einer rheumatoiden Arthritis.

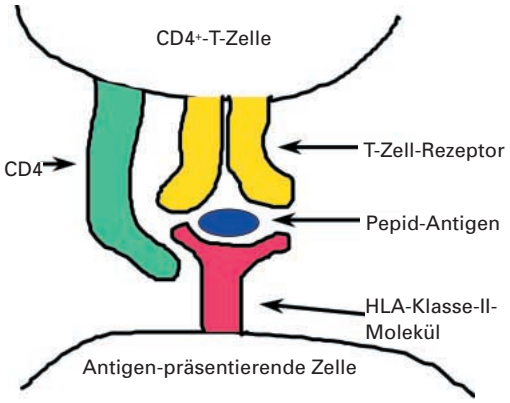


Abbildung 1.
Interaktion T-Zelle mit Antigen-präsentierender Zelle.

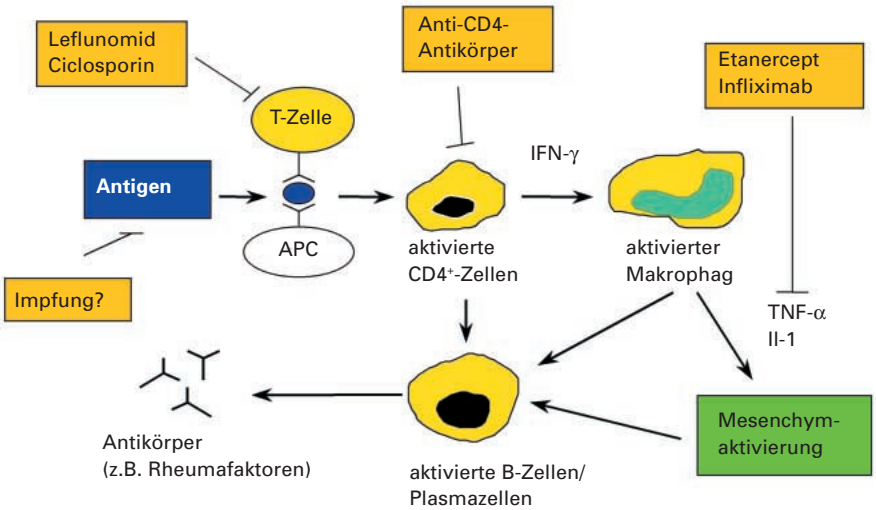


Abbildung 2.
Antigenpräsentation, zelluläre Interaktionen und therapeutische Ansätze.

Zusammenfassend können wir festhalten, dass bei der rheumatoiden Arthritis ein exogenes Agens bei einem genetisch empfindlichen (passenden) Individuum zu einer antigenabhängigen Stimulation von CD4+-T-Zellen führt.

Als Folge dieser Initialreaktion kommt es via Oberflächenmoleküle und von der T-Zelle freigesetzte Zytokine zur B-Zell-Proliferation und Antikörperbildung sowie zur Monozytenaktivierung (Abbildung 2). Die Bedeutung der T-Zellen in dieser Phase der Erkrankung für die Stimulierung der die Entzündungsmediatoren produzierenden Zellen konnte tierexperimentell gezeigt werden. So führt ein Verlust der T-Zellen beispielsweise zur Abnahme des von den Makrophagen und Synovialzellen produzierten Zytokins Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α) um etwa 85%. Auch gewebedestruierende Enzyme (Metalloproteinasen) werden um etwa 75% reduziert.
Diese Erkenntnisse haben Anlass zur Entwicklung neuer Therapiestrategien gegeben und sie bilden die Grundlage für den Einsatz gewisser Basismedikamente. Mit der Verabreichung von monoklonalen Antikörpern gegen CD4+-Lymphozyten kann ein klinisch günstiger Effekt auf die rheumatoide Arthritis erreicht werden. Ferner hemmen die beiden Basismedikamente Ciclosporin (Sandimmun®) und Leflunomid (Arava®) die T-Zell-Proliferation. Während Ciclosporin vor allem via Hemmung des wichtigen T-Zell-Wachstumfaktors Interleukin-(IL-)2 eingreift, vermag Leflunomid via Inhibition der Pyrimidin-Synthese die Proliferation der aktivierten T-Lymphozyten zu hemmen.

Zellmigration und Mesenchymaktivierung

Wie wir aus histologischen Untersuchungen wissen, finden sich bei einer rheumatoiden Arthritis im Gelenk sämtliche Entzündungszellen, d.h. Granulozyten, aktivierte Monozyten/Makrophagen, B-Lymphozyten und T-Lymphozyten. Es stellt sich die Frage, wie diese Zellen an den Ort des Geschehens kommen. Untersuchungen der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass dies durch verschiedene lösliche Mediatoren (Zytokine, Chemokine) zustande kommt. Diese lokal freigesetzten Mediatoren bewirken eine Sequenz von Ereignissen, mit dem Resultat einer gezielten Migration der Entzündungszellen ins Gelenkkompartiment (Abbildung 3). Interferon-γ, freigesetzt von aktivierten CD4+-Zellen, führt zur Stimulierung von Monozyten/Makrophagen. Diese sezernieren ihrerseits TNF-α und Il-1, zwei Zytokine mit potenten proinflammatorischen Wirkungen. TNF-α und Il-1 stimulieren unter anderem mesenchymale Zellen wie Synovialzellen, Endothelzellen, Fibro-

blasten und Osteoklasten. Die ortsständigen Zellen setzen darauf ihrerseits Enzyme und weitere Zytokine frei, wodurch der Entzündungsprozess amplifiziert wird und es schliesslich zu den typischen klinischen Zeichen der rheumatoiden Arthritis kommt (Abbildung 4).

Zusammenfassend führt die initiale Immunreaktion via Synthese diverser Mediatoren (Zytokine) zur Akkumulation von Entzündungszellen im Gelenk und zur Aktivierung von ortsständigen Zellen. Die klinischen Folgen davon sind die klassischen Entzündungszeichen wie Dolor, Tumor und Functio laesa.

Wie eine Vielzahl von Untersuchungen in vitro und in vivo belegt haben, spielt in dieser Phase der Entzündung der TNF eine zentrale Rolle. Es war daher naheliegend, Therapiestrategien zu entwickeln, welche den TNF biologisch inaktivieren. Die kürzlich eingeführten TNF-Hemmer Etanercept (Enbrel®) und Infliximab (Remicade®) vermögen den TNF zu blockieren. Labormässig resultiert diese therapeutische Intervention in einer unmittelbaren Senkung oder gar Normalisierung des CRP, oft klinisch gefolgt von einer eindrücklichen Symptomlinderung.

Abbildung 3.
Leukozytenmigration.
(*Monocyte ohemoattractant protein)

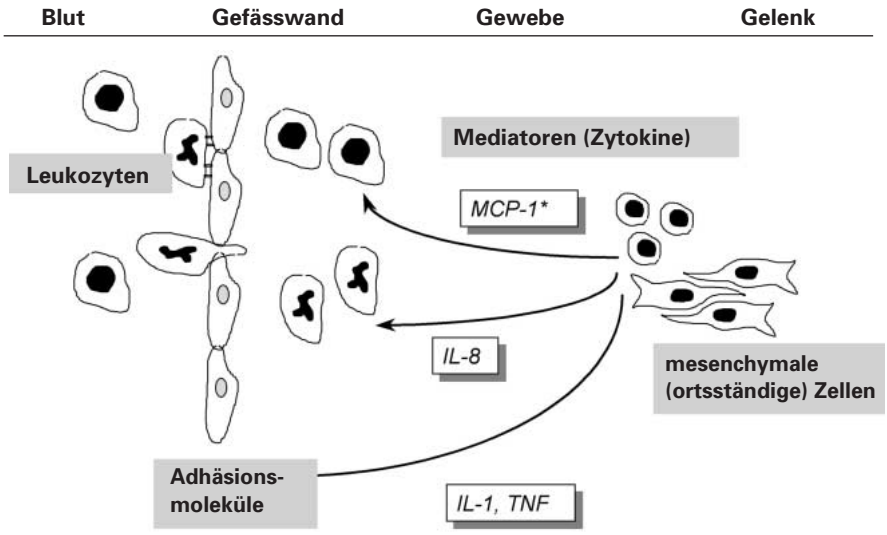
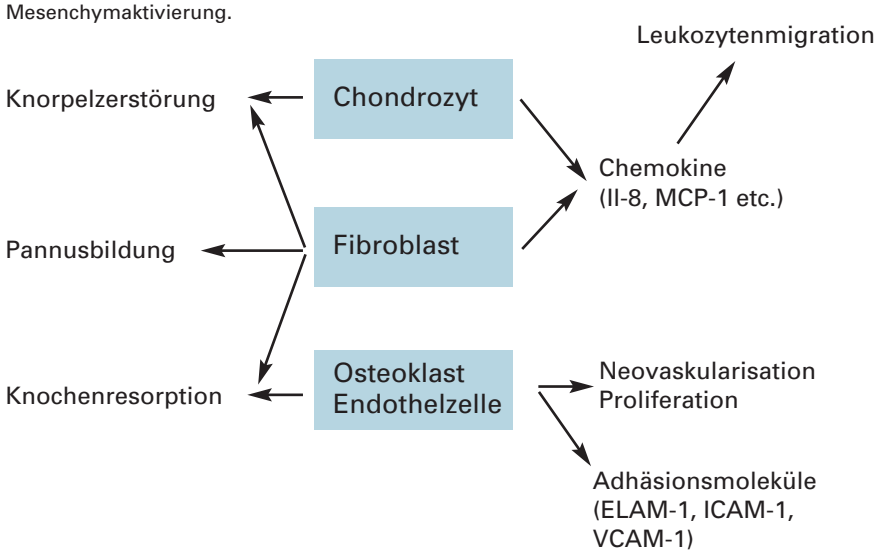


Abbildung 4.
Mesenchymaktivierung.



(Chronifizierung und) Gelenkzerstörung

In der Synovialmembran kommt es im Rahmen der chronischen Entzündung zur Ausbildung eines sogenannten Pannus. Die Pannozyten sind metabolisch hochaktiv und sezernieren grosse Mengen kataboler Enzyme (Metalloproteinasen). Interessanterweise zeigen die Pannozyten eine Autonomie, d.h., sie stehen nicht mehr unter der Kontrolle des spezifischen Immunsystems. Im Insertionsbereich der Gelenkkapsel, einem Bereich, in dem der Knochen nicht durch Knorpel überdeckt und dadurch geschützt ist, kommt es durch invasiv-destruktives Wachstum der Pannozyten zu Knochenerosionen. Die gleichzeitige Aktivierung von Chondrozyten im hyalinen Knorpel resultiert in einer Hemmung der Kollagen- und Proteoglykansynthese und einer Zunahme der Sekretion von Metalloproteinasen. Die Stimulation der gelenknahen Osteoklasten bewirkt schliesslich einen Knochenabbau und letztlich eine lokale Osteoporose.
Für den Kliniker werden diese Vorgänge am besten im konventionellen Röntgenbild erkennbar, nämlich als typische Knochenerosionen (Pannus), als Knorpelraumverschmälerung (Knorpeldestruktion) und in Form einer gelenknahen Knochendemineralisation (Osteoklastenaktivität) (Abbildung 5).
Was bewirkt die Chronifizierung der Entzündung und determiniert die Aggressivität der Krankheit? Verschiedene Prozesse wurden als Faktoren der Chronifizierung identifiziert oder vorgeschlagen. Es wird die Möglichkeit der Persistenz des Antigens in der Synovialis (analog zur Lyme-Arthritis) postuliert. Diese Arbeitshypothese erklärt die hohe Zahl von T-Lymphozyten in der Synovialmembran, die vermehrte HLA-DR-Expression auf den Synovialzellen und den APC sowie die B-Lymphozyten-Aktivierung mit Produktion autoreaktiver Antikörper. Der klassische Autoantikörper, der sogenannte Rheumafaktor, führt zur Komplementaktivierung und Entzündungsverstärkung. Das Modell eines viralen Infektes postuliert die lokale Freisetzung von Interferon-γ, welches die Expression von HLA-Klasse-II-Molekülen an der Zelloberfläche von Nicht-APC induziert.

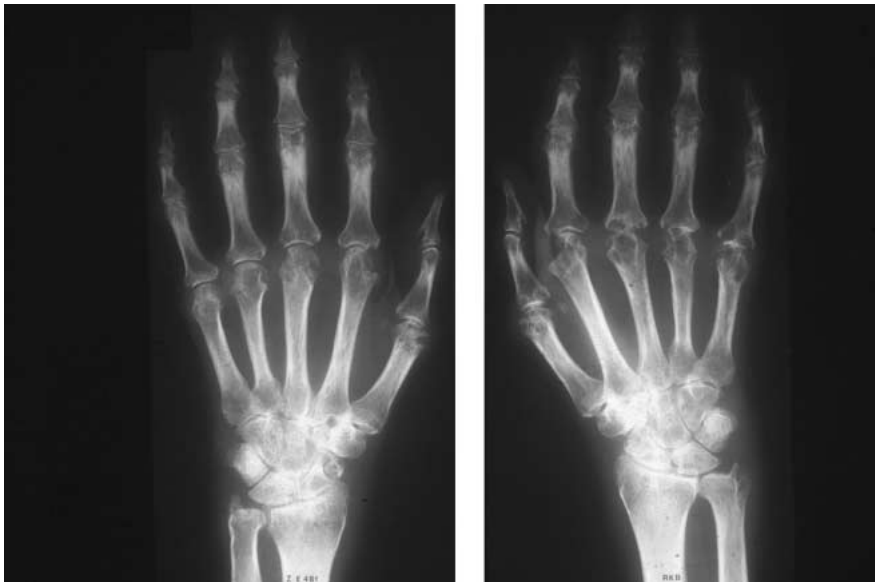


Abbildung 5.
Gelenknahe Osteoporose, erosive Veränderungen im Karpus und an den Fingergelenken.

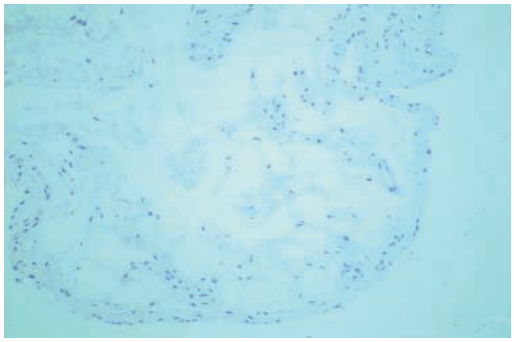


Abbildung 6.
Normale Synovialschleimhaut.

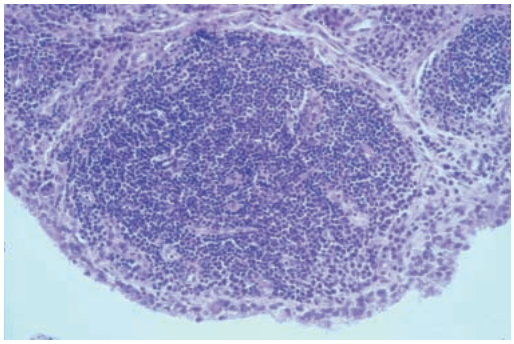


Abbildung 7.
Massiv verdickte Synovialis mit zellreichem Infiltrat.

Diese Zellen können nun ihrerseits zu Zielobjekten der Immunabwehr werden, indem es zu Kreuzreaktionen kommen kann. Durch die Entzündungsvorgänge kommt es zur Exposition von versteckten Antigenen («hidden antigens»), welche weitere T-Zellen ins Gelenk rekrutieren und aktivieren («epitope spreading»). Die Zytokine können die Expression von Proto-Onkogen anregen. Diese fehlgeleitete Regulation führt zu einer Störung des programmierten Zelltodes (Apoptose).

Zusammenfassend führen eine Vielzahl von Immunreaktionen (Interaktionen zwischen Antigenen und T-Lymphozyten, B-Zell-Stimulation mit Produktion von Autoantikörpern) und Entzündungsvorgängen (Freisetzung von löslichen Mediatoren wie Prostaglandinen, Zytokinen, Neuropeptiden), aber auch direkte Zell-Zell-Interaktionen zu einer Chronifizierung des Prozesses. Als pathognomonisches Endprodukt kommt es bei der rheumatoiden Arthritis zur Ausbildung eines metabolisch hochaktiven und autonomen Pannus mit der charakteristischen Destruktion der Gelenkmatrix.

Auch andere Faktoren wie Alter und Geschlecht spielen in der Pathogenese und im Verlauf der rheumatoiden Arthritis eine Rolle. Die Tatsache, dass in jüngerem Alter Frauen sechs Mal häufiger betroffen sind als Männer, ist auf hormonelle Einflüsse zurückzuführen. Dafür spricht auch die Tatsache, dass eine rheumatoide Arthritis im Rahmen einer Schwangerschaft oft abklingt. Auch die mechanische Belastung der Gelenke kann sich proinflammatorisch auswirken.

Quintessenz

- Die rheumatoide Arthritis wird durch ein (nach wie vor unbekanntes) exogenes Antigen und einem dazu passenden genetischen Hintergrund ausgelöst.
- Die initiale Immunreaktion ist gefolgt von einer komplexen Kaskade entzündlicher Vorgänge, welche in den klassischen lokalen und systemischen Symptomen resultieren.
- Charakteristisch für die rheumatoide Arthritis ist die Entwicklung eines sogenannten Pannus, eines metabolisch hochaktiven Gewebes, welcher weitgehend autonom Knorpel und Knochen zerstört und zu den radiologisch diagnostischen erosiv-destruktiven Veränderungen führt.
- Die Erkenntnisse der vergangenen Jahre haben zu rationalen Therapiestrategien geführt, welche es erlauben, den immuno-inflammatorischen Prozess an verschiedenen Orten zu inhibieren.

Pathologie

Die Synovialmembran wird gelenkseits durch eine 1–2 Zellen dicke Schicht begrenzt. Die Synovialzellen lassen sich aufgrund ihrer Oberflächenmarker und ihres Zellinhaltes in Synovialzellen Typ A (makrophagenähnlich) und

Typ B (fibroblastenähnlich) unterscheiden. Unterhalb dieser Zellschicht – in der Subintima – findet sich ein zellarmes Bindegewebe (Abbildung 6). Im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis kommt es zur Ausbildung eines Ödems und oft auch zu Fibrindepots. Es folgt eine Hyperplasie der Synovialzellen (v.a. der Zellen Typ A, bis etwa 10 Zellagen). Die Subintima wird durch Makrophagen, Plasmazellen und B- und T-Lymphozyten infiltriert (Abbildung 7). Ein charakteristisches histologisches Merkmal der rheumatoiden Arthritis ist die Ausbildung eines Pannus. Es handelt sich um einen dichten Zellverband aus fibroblastenähnlichen Zellen (sogenannte Pannozyten). Die hohe metabolische Aktivität verleiht den Pannozyten die oben erwähnten invasiv-destruktiven Eigenschaften. Bei diagnostisch klaren Fällen wird in der Regel keine Synovialisbiopsie durchgeführt, sie ist hingegen hilfreich bei diagnostischer Unsicherheit.

Literatur

Pathogenese

- Gerber NJ. Rheumatoide Arthritis. In: Gerber NJ, et al. (Hrsg.). Rheumatologie in Kürze. Stuttgart, New York: Thieme; 1998. S. 73-87.
- Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis: epidemiology, pathology, pathogenesis. In: Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL (editors). Primer on the rheumatic diseases. 11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 1997. p. 155-161.
- Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. Activation of synoviocytes. Curr Opin Rheumatol 2000;12:186-94.
- Villiger PM. Zytokine und rheumatische Erkrankungen. Bern: Huber; 1998.
- Weyand CM. New insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000;39(Suppl1): 3-8.

Pathologie

- Firestein GS. Rheumatoid synovitis and pannus. In: Klippel JH, Dieppe PA (editors). Rheumatology. 2nd ed. London: Mosby; 1998. p. 5.13.1-24.