

Aus der Klinik für Orthopädie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Krauspe

Interleukin 6 und Lipopolysaccharid-Bindendes-Protein als
diagnostische Parameter zur Klärung der Ursache eines unklaren
Gelenkergusses

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Mona Isabel Drost

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Axel Baltzer

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Rotem Shlomo Lanzman

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	6
1.1. Übersicht	6
1.2. Fragestellung und Ziel der Arbeit	7
2. Hintergrund	8
2.1. Reaktive Arthritis	8
2.1.1. Übersicht und Epidemiologie	8
2.1.2. Pathogenese	11
2.1.3. Symptomatik	15
2.1.4. Diagnostik	17
2.1.5. Therapie und Prognose	19
2.2. Rheumatoide Arthritis	21
2.2.1. Übersicht und Epidemiologie	21
2.2.2. Pathogenese	22
2.2.3. Symptomatik	26
2.2.4. Diagnostik	28
2.2.5. Therapie und Prognose	31
2.3. Das Immunsystem	34
2.3.1. Übersicht	34
2.3.2. Das angeborenen Immunsystem	36
2.3.3. Das erworbene Immunsystem	39
2.3.3.1. Übersicht	39
2.3.3.2. Der B-Zell-Rezeptor	41
2.3.3.3. Der T-Zell-Rezeptor und dessen Antigenerkennung	43

2.3.3.4. Die T-Zell vermittelte Immunität	46
2.3.3.5. Die B-Zell vermittelte Immunität	48
2.4. Das Interleukin-6 und das Lipopolysaccharid-Bindende-Protein	50
2.4.1. Das Interleukin-6	50
2.4.2. Das Lipopolysaccharid	52
2.4.3. Das Lipopolysaccharid-Bindende-Protein	54
3. Material und Methode	56
3.1. Patienten	56
3.2. Blutentnahme und Blutprobe	57
3.3. Geräte und Messmethodik	58
3.4. Methodik der statistische Auswertung	61
3.4.1. Stichprobenbeschreibung	61
3.4.2. Inhaltliche statistische Auswertung	65
4. Ergebnisse	66
4.1. Gemessene Parameter zur Diagnostik der Gelenkerkrankung	66
4.2. Häufigkeitsverteilung der Ergebniswerte der untersuchten Parameter	68
4.3. Auswertung zur diagnostischen Aussagefähigkeit von IL-6 und LBP	72
4.3.1. Unterschiede in den Werten des IL-6 und LBP zwischen den vier Diagnose-Gruppen	72
4.3.2. Die Vorhersagegüte des IL-6 und LBP	74
4.3.3. Klassifikationsergebnisse	76
4.3.4. Zwischenergebnis	77

4.4. Auswertung zur diagnostischen Aussagefähigkeit des CRP und der Leukozytenzahl	78
4.4.1. Unterschiede in den Werten des CRP und der Leukozyten zwischen den drei Diagnose-Gruppen	79
4.4.2. Die Vorhersagegüte des CRP und der Leukozyten	81
4.4.3. Klassifikationsergebnisse	82
4.4.4. Zwischenergebnis	83
4.5. Vergleich der diagnostischen Aussagefähigkeit des IL-6 und LBP einerseits mit der diagnostischen Aussagefähigkeit des CRP und der Leukozyten andererseits	84
4.6. Auswertung zur diagnostischen Aussagefähigkeit auf Basis aller drei zur Verfügung stehender Variablen, IL-6, LBP, CRP und Leukozyten	87
4.6.1. Unterschiede in den Werten von IL-6, LBP, CRP und Leukozyten zwischen den drei Diagnose-Gruppen	88
4.6.2. Die Vorhersagegüte des IL-6, LBP, CRP und der Leukozyten	90
4.6.3. Klassifikationsergebnisse	92
4.7. Schlussfazit	93
5. Diskussion	94
5.1. Allgemeine Diskussion	94
5.2. Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse	96
5.3. Inhaltliche Diskussion und Einordnung in die aktuelle Studienlage	99
5.4. Ausblick und Anspruch der molekularen Orthopädie	104
5.5. Schlussfolgerung	108

6. Zusammenfassung	108
7. Anhang	109
7.1. Patienteninformation	109
8. Literaturverzeichnis	111
9. Danksagung	140

1. Einleitung

1.1. Übersicht

Diese Arbeit thematisiert die Diagnostik von diagnostisch primär ungeklärten Gelenkergüssen. Als Gelenkerguss wird eine pathologisch erhöhte Flüssigkeitsansammlung im Gelenkinnenraum bezeichnet. Die Ursachen eines solchen Ergusses sind vielfältig und können beispielsweise durch eine Arthritis, welche aus rheumatoiden oder degenerativen Gelenkerkrankungen resultiert, begründet werden. Des Weiteren können auch Traumata, Tumoren oder Infektionen einen Gelenkerguss hervorrufen (Paetz & Benzinger-König, 2004).

Grundsätzlich setzt deren Diagnostik eine gründliche Anamnese voraus, um die möglichen Ursachen primär einschränken zu können. Die gängigen Methoden zur Diagnosestellung umfassen unterschiedliche bildgebende Verfahren sowie die Untersuchung der Ergussflüssigkeit nach Gelenkpunktion, welche makroskopisch und mikroskopisch auf Auffälligkeiten analysiert wird, und schliesslich auch die Arthroskopie. Ferner werden sowohl bakteriologische als auch laborchemische Untersuchungen durchgeführt.

Im Rahmen der Laboruntersuchung werden unter anderem die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, der Leukozytenkonzentration und des C-reaktiven-Proteins herangezogen. Diese gelten als Routineparameter bei diversen Erkrankungen, die von entzündlichen Prozessen begleitet werden. Diese Parameter sind jedoch weder sensitiv noch spezifisch für die Differentialdiagnose von Gelenkergüssen.

Ist der Grund eines Gelenkergusses anhand der aufgeführten Untersuchung nicht eindeutig diagnostizierbar, kann eine immunologische Analyse von Nutzen sein. Immunologische Parameter finden sich im Serum in gleicher Konzentration wie im Gelenkpunktat, und können somit für eine Untersuchung herangezogen werden (Imhoff, 2001; Lingg & Schorn, 2006).

1.2. Fragestellung und Ziel der Arbeit

Aus bereits durchgeführten Untersuchungen konnte eine erhöhte Konzentration des Zytokins Interleukin-6 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nachgewiesen werden (Tamura et al., 1993). Diese Arbeit beschäftigt sich weiterführend mit der Frage, inwieweit die Bestimmung der immunologischen Parameter, Interleukin-6 und Lipopolysaccharid-Bindendes-Protein, einen diagnostischen Wert besitzen, und somit zur Klärung der Ursache eines unklaren Gelenkergusses einen validen Beitrag leisten können. Es soll also evaluiert werden, ob eine Gleichwertigkeit oder sogar Überlegenheit hinsichtlich der Aussagefähigkeit des Interleukin-6 und des Lipopolysaccharid-Bindendes-Protein gegenüber klassischen Parametern wie der Leukozytenkonzentration beziehungsweise dem C-Reaktiven-Protein in Bezug auf die Differentialdiagnose bei Gelenkergüssen möglich ist.

Dies kann explizit bei einem reaktiv bedingtem Gelenkerguss, welcher durch eine systemische Infektion verursacht werden kann, hilfreich sein. Bei dieser sogenannten reaktiven Arthritis weist oft die Bakterienkultur ein negatives Ergebnis auf, so dass eine zuverlässige Diagnostik sehr erschwert wird und somit lange und umständlich nach dem Grund für einen Gelenkerguss gesucht werden muss. Zudem erfordert diese Diagnostik eine interdisziplinäre Zusammenarbeit unter anderem aus dem orthopädischen, dem mikrobiologischen sowie dem pathologischen Fachbereich. Die möglichst rasche Diagnose und Therapie von reaktiv bedingten Gelenkinfektionen ist allerdings essentiell, um einer Gelenkdestruktion entgegenzuwirken (Kriegsmann et al., 2014). Die diagnostische Wertigkeit der beiden Parameter, Interleukin-6 und Lipopolysaccharid-Bindendes-Protein wird in dieser Arbeit anhand einer Patientengruppe mit zunächst vorliegendem unklarem Gelenkerguss untersucht.

2. Hintergrund

2.1. Reaktive Arthritis

2.1.1. Übersicht und Epidemiologie

Die Bezeichnung „Reaktive Arthritis“ (ReA) wurde erstmals 1969 eingeführt. Es wurde eine Arthritis definiert, welche sich kurzfristig nach oder auch während einer nicht gelenkassoziierten Infektion im Körper entwickelt, und bei welcher die ursächlichen Mikroorganismen im betroffenen Gelenk nicht detektierbar sind (Ahvonen, Sievers, & Aho, 1968; Yu, Sieper, & Romain, 2015).

Gemäß aktueller Konzepte handelt es sich bei der ReA um eine Immunreaktions-vermittelte Arthritis, welche aus einer bakteriellen Infektion resultiert. Zudem ist sie durch die intraartikuläre Persistenz von lebensfähigen, nicht kultivierbaren Bakterien beziehungsweise von Antigenen, welche durch sich im Gelenk und/oder im Körper befindlichen Bakterien synthetisiert werden, gekennzeichnet. Die komplexen Mechanismen, welche zur ReA führen, basieren also auf einer Interaktion zwischen einem Erreger und einem Wirt, wobei die Art und Weise der Wirtsreaktion auf die Invasion von fakultativ intrazellulären Bakterien die entscheidende Kausalität bei der Entstehung einer ReA darstellen (Colmegna, Cuchacovich, & Espinoza, 2004; Kuipers et al., 1998; P. Toivanen, 2001).

Ist die Arthritis vergesellschaftet mit einer Urethritis und Konjunktivitis, so bedient man sich des Terminus des klassischen „Reiter Syndrom“; die genannten Symptome können hierbei isoliert oder auch gemeinsam auftreten. Die Mehrheit der betroffenen Patienten weist allerdings diese klassische Trias nicht auf (Carter & Hudson, 2009).

Die ReA, typischerweise als asymmetrische entzündliche Oligoarthritis (weniger als fünf Gelenke befallen) oder Monoarthritis der unteren Extremitäten, lässt sich in die Gruppe der seronegativen Spondyloarthropathien einordnen. Hierunter versteht man Erkrankungen, welche zu entzündlichen Veränderungen im gesamten Körper führen können, wobei die Wirbelsäule besonders häufig befallen ist. Selten weisen die Patienten auch andere begleitende (systemische) Krankheitsbilder auf, wie beispielsweise eine Iritis, Ulzera der Mundhöhle, oder auch neurologische und kardiale Erscheinungen (Kingsley & Sieper, 1996). Aufgrund der Tatsache, dass sich 50% aller Patienten mit einer frühen Arthritis dem Arzt mit einem vergleichbaren klinischen Erscheinungsbild präsentieren, stellt die reaktive Arthritis grundsätzlich eine be-

deutliche Differentialdiagnose in der alltäglichen klinischen Praxis dar (El-Gabalawy et al., 1999).

Bei der reaktiven Arthritis ist mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 3 bis 6 Monaten zu rechnen. Bei bis zu 20 % der Patienten kann allerdings die klinische Symptomatik auch länger als 12 Monate bestehen bleiben. Lediglich eine Minderheit der Patienten weist ein chronisches oder rezidivierendes Beschwerdebild auf (Kingsley & Sieper, 1996).

Unter allen Erkrankten mit einer Variante aus der Gruppe der Spondyloarthropathien stellen die Patienten mit reaktiver Arthritis nur eine kleine Entität dar. Gemäß einer 2007 veröffentlichten Studie ist von einem Anteil von 1,2% auszugehen. Reaktive Arthritiden kommen insbesondere bei jungen Erwachsenen vor, wobei die Geschlechterverteilung relativ ausgeglichen ist. Mit einer Prävalenz von etwa 30 bis 40 von 100 000 gesunden Erwachsenen, sowie einer jährlichen Inzidenz von circa 5 bis 13 von 100 000 gesunden Erwachsenen stellt die reaktive Arthritis eine eher seltene Erkrankung dar (Collantes et al., 2007; Weisman, van der Heijde, & Reveille, 2006).

Eine Untereinschätzung der ReA-Fälle wird primär durch zwei Gründe gegeben: zum Einen ist eine klare Differenzierung unter den Spondyloarthropathien insbesondere in frühen Stadien aufgrund sich überlappender klinischer Charakteristika oft nicht möglich, so dass bis zu 36% aller ReA-Patienten nicht korrekt identifiziert werden können (Boyer et al., 1997; Kvien et al., 1994). Zum Anderen liegt dies an der Problematik, dass bis zu 36% der venerisch bedingten und bis zu 26% der enteral verursachten reaktiven Arthritiden durch eine asymptomatisch ablaufende Infektion getriggert werden (Wollenhaupt & Zeidler, 1998). Erstere kommt vornehmlich in Industriestaaten vor, letztere wird überwiegend in Entwicklungsländern diagnostiziert (Khan, 2002).

Bezüglich des Terminus der reaktiven Arthritis, sowie den Kriterien ihrer Klassifikation und Diagnostik existierte lange Unklarheit und Uneinigkeit. Daher wurden diverse Vorschläge unterbreitet, welche eine Optimierung jener Problematik erzielen sollten. Die Richtigkeit beziehungsweise Gültigkeit jener Vorschläge konnte durch keinerlei Studien verifiziert werden. Auch wurden sie nicht durch die wissenschaftliche Gemeinschaft akzeptiert. Daher gilt, streng genommen, dass es sich bei der reaktiven Arthritis eher um ein sich entwickelndes Konzept handelt, als um ein Krankheitsbild mit gesicherten und stichhaltigen Charakteristika.

Bedingt durch diese Problematik gestaltet sich die ReA im klinischen Alltag zu einer diagnostischen Herausforderung (Hannu, Inman, Granfors, & Leirisalo-Repo, 2006; Yu et al., 2015). Mitunter abgeleitet aus dem Bericht zum vierten internationalen Workshop zur reaktiven Arthritis (Braun, Kingsley, van der Heijde, & Sieper, 2000) können folgende Parameter als sinnvoll angesehen werden, um Patienten mit einer reaktiven Arthritis zu identifizieren:

- Es liegen die klassischen kausalen Pathogene der reaktiven Arthritis zu Grunde: Chlamydia trachomatis, Yersinia, Salmonella, Shigella und Campylobacter, Borrelien, Streptokokken der Gruppe A, sowie unter Umständen Clostridium difficile und Chlamydia pneumoniae.
- Das Intervall zwischen der vorhergehenden symptomatischen Infektion und dem Beginn der Arthritis sollte nicht kürzer als einige Tage und nicht länger als einige Wochen andauern.
- Die reaktive Arthritis findet unter einem ihr typischen Beschwerdebild ab; das heißt, dass eine asymmetrische Mono- oder Oligoarthritis vorliegt, welche vorwiegend die untere Extremität befällt
- Es kann grundsätzlich zwischen einer akuten und chronischen Variante differenziert werden, wobei letztere ab einer Krankheitsdauer von mehr als sechs Monaten diagnostiziert werden kann (Braun et al., 2000; Yu et al., 2015).

2.1.2. Pathogenese

Im Gegensatz zu den meisten Arthritis-Formen gilt es bezüglich der reaktiven Arthritis als gesichert, dass ein exogener Trigger für die Pathogenese verantwortlich ist.

In den meisten Fällen können zwei Arten von Bakterien für die Auslösung einer reaktive Arthritis verantwortlich gemacht werden. Zum einen sind dies Enterobakterien nach einer Infektion des Darms; zum anderen kann es nach einer Infektion des Urogenitaltraktes mit *Chlamydia trachomatis* zur Gelenkinfektion kommen.

Explizit werden folgende Enterobakterien verantwortlich gemacht:

- Salmonellen verschiedener Variationen
- Shigellen, insbesondere *Shigella flexneri*; jedoch auch *Shigella dysenteriae* und *sonnei*
- Yersinien, mit *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia pseudotuberculosis*
- *Campylobacter*, insbesondere *Campylobacter jejuni*
- *Clostridium difficile*

Yersinien und Salmonellen machen hierbei 52% der kausalen Pathogene aus, wobei zweidrittel davon Salmonellen sind. Yersinien spielen vornehmlich in Kontinentaleuropa eine Rolle als triggerndes Bakterium (Fendler et al., 2001).

Das einzige Bakterium, welches nach einer Infektion des Urogenitaltraktes als verantwortlich für eine nachfolgende reaktive Arthritis akzeptiert wird, ist *Chlamydia trachomatis* (*C.trachomatis*). Die Übertragung findet hierbei vornehmlich sexuell statt (National Insititute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, 2013).

Grundsätzlich resultieren primär die klassischen Symptome Diarrhö und/oder Urethritis. Bemerkenswert ist zudem, dass die Möglichkeit gegeben ist, dass es bei Patienten mit einer durch Enterobakterien bedingten reaktiven Arthritis auch zu einer aseptischen Urethritis kommen kann. Es ist wiederum auch nicht unwahrscheinlich, dass die ursächliche Infektion gänzlich asymptomatisch von statten geht (Carter & Hudson, 2009).

Liegt eine Tonsilitis als Primärerkrankung zu Grunde, so können Streptokokken der Gruppe A verantwortlich für das Erkranken an einer ReA gemacht werden, was allerdings selten der Fall ist. Durch Bestimmung des sogenannten Antistreptolysintiter, welcher auch als ASL-Test bezeichnet wird, können Antikörper gegen dieses Bakterium nachgewiesen werden.

Eine Borrelieninfektion als Primärerkrankung gilt als Sonderfall einer ReA und wird durch Zecken über das Bakterium *Borrelia burgdorferi* übertragen. Hierbei kommt es zunächst zum sogenannten Erythema migrans. Ist diese Hautveränderung mit einer später eintretenden Schwellung mehrerer Gelenke vergesellschaftet, so spricht man von der sogenannten Lyme Arthritis. Diese Erkrankung wird in der Regel erfolgreich durch eine antibiotische Therapie behandelt (Detert, 2006; Langer, 2012).

Es wurde über diverse andere Pathogene diskutiert, die als verantwortlich für die Genese einer reaktiven Arthritis angenommen wurden. Darunter fallen unter anderem *Mykoplasma genitalium* und *Neisseria gonorrhoea*; jedoch auch Viren sowie einige Lebendimpfstoffe. Auch wenn es als gesichert gilt, dass jene Organismen eine Arthritis generieren können, so werden sie dennoch nicht den Pathogenen beigezählt, welche explizit eine reaktive Arthritis respektive eine den Spondyloarthritiden zuzuordnenden Erkrankungen herbeiführen können (Yu et al., 2015).

Die Entstehung einer ReA ist allerdings nicht alleine durch die reine Anwesenheit einer relevanten Bakterienspezies gegeben; weitere zentrale Aspekte sind die Bakteriums-Wirt-Interaktion, sowie die lokale Immunantwort, welche gegen das Pathogen gerichtet ist. Die Bakterien müssen in der Lage sein, -unter Umgehung von körpereigenen Abwehrreaktionen- den Gelenkinnenraum zu erreichen (J. Sieper, Braun, & Kingsley, 2000; Yli-Kerttula et al., 2003).

Der Beweis der Existenz von *Chlamydia trachomatis* in Gelenken der an ReA leidenden Patienten gelang hierbei durch direkte Immunofluoreszenz, wie auch durch die Polymerase Kettenreaktion (PCR). So konnten das Antigen als solches, sowie DNA-, mRNA- und rRNA-Fragmente nachgewiesen werden, wodurch ein indirekter Beleg für die aktive Vermehrung des Bakteriums im Gelenkinnenraum gegeben ist (Bas et al., 1995; Gérard, Branigan, Schumacher, & Hudson, 1998; Taylor-Robinson, Gilroy, Thomas, & Keat, 1992). Mithilfe der PCR war es zudem möglich *C. trachomatis* in den Zellen des Blutes von Patienten mit früher Chlamydial induzierter reaktiver Arthritis zu identifizieren, wodurch es wahrscheinlich ist,

dass Monocyten als Vehikel involviert sind, welche das Bakterium vom Epithel des Urogenitaltraktes bis zur Synovia transportieren (Kuipers et al., 1998; Nanagara, Li, Beutler, Hudson, & Schumacher, 1995).

Im Zuge einer Bakteriämie oder auch via Monocyten als Vehikel gelangt *C. trachomatis* in den Gelenkinnenraum. Durch diverse Mechanismen ist es dem Bakterium möglich, einerseits die ReA als Infektionskrankheit zu generieren, sowie andererseits einer populationsschädigenden Immunantwort des Wirtsorganismus zu entkommen. Das charakteristischerweise intrazellulär residierende Bakterium erreicht dies beispielsweise durch eine Down-Regulierung der Genexpression von Antigen präsentierender Moleküle, was mit einer Art Unsichtbarmachen gleichzusetzen ist (Beatty, Morrison, & Byrne, 1995; Gérard et al., 1998; Kuipers et al., 1998). *C. trachomatis* ist zudem in der Lage, das Ausschleusen des mitochondrialen Cytochrom c ins Zytosol zu inhibieren, was einer Hemmung der Apoptose der Wirtszelle gleichkommt. Selbiges wird durch Ausschalten der für den TNF(Tumor Nekrose Faktor)-Rezeptor kodierenden Gene erreicht (Fan et al., 1998; Yli-Kerttula et al., 2003). Des Weiteren ist es Chlamydia-infizierten Monozyten zu eigen, TNF-alpha freizusetzen, wodurch die Apoptose von T-Lymphozyten induziert wird. Folglich greift das Bakterium durch die Beeinflussung der Aktivierung von T-Lymphozyten und Makrophagen in das Potential der Immunantwort des Wirtsorganismus ein, was dem Ausbruch einer Infektion zugute kommt (Fan et al., 1998; Ruckdeschel et al., 1998; Yli-Kerttula et al., 2003).

Andererseits stimuliert *C. trachomatis* infizierte Wirtszellen in so fern, als dass diese die Synthese und Freisetzung von proinflammatorischen beziehungsweise immunstimulierenden Botenstoffen erhöhen. Hierzu zählen TNF-alpha, Interleukin 1 (IL-1) sowie IL-6 (Van Voorhis, Barrett, Sweeney, Kuo, & Patton, 1996).

Der Beweis der Existenz von Enterobakterien in betroffenen Gelenken gelang weder auf direktem Wege, noch durch den Nachweis von bakterieller DNA in aussagekräftigem Umfang (Hammer, Zeidler, Klimsa, & Heesemann, 1990; Sibilina & Limbach, 2002). Durch immunhistochemische Methoden ist es jedoch gelungen, Lipopolysaccharide (LPS) der entsprechenden Bakterien aus Gewebs- beziehungsweise Synoviaprobe der infizierten Gelenke zu identifizieren. Ebenfalls gilt dies für das LPS von *C. trachomatis* (Granfors et al., 1989, 1990; Jendro et al., 2000). Da es Enterobakterien nicht zu eigen ist, als Pathogene in den Gelenkinnenraum zu gelangen, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass diese Bakterien

primär extraartikulär persistieren (Granfors et al., 1998). Explizit sind dies die Mukosa des Gastro-Intestinalen-Traktes, sowie die regionären Lymphknoten, wobei Monozyten als Vehikel fungieren, welche die Pathogene in das Gelenk transportieren (Kirveskari et al., 1999; Kirveskari, Jalkanen, Mäki-Ikola, & Granfors, 1998). Es ist ferner anzuführen, dass 50% der Betroffenen HLA-B27 positiv sind. Bei HLA-B27 handelt es sich um ein Allel des humanen Proteinkomplexes Human-Leukocyte-Antigen-B (HLA-B). HLA-B gehört zu den MHC-Klasse-I-Proteinkomplexen, also den Haupthistokompatibilitätskomplexen (major histocompatibility complex, MHC). Diese sind auf der Oberfläche jeder kernhaltigen Zelle des menschlichen Organismus lokalisiert. Sie präsentieren Proteinfragmente, welche im Zytosol lokalisiert sind, so dass diese als körpereigen beziehungsweise als körperfremd identifiziert werden können (Mahlke, Murphy, Travers, & Walport, 2009, S. 165, 251, 672). Die Erkennung erfolgt durch das CD8-Zelloberflächenprotein zytotoxischer T-Lymphozyten. In Abhängigkeit des präsentierten Proteinfragmentes werden jene MHC-I-tragenden Zellen folglich ignoriert oder lysiert (Reveille, Ball, & Khan, 2001).

2.1.3. Symptomatik

Klinisch ist die ReA durch eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome gekennzeichnet. Es lassen sich muskuloskelettale von extramuskuloskelettalen Symptomen differenzieren. Erstere umfassen einerseits Krankheitsbilder, welche den Arthritiden zuzuordnen sind, sowie andererseits solche Erkrankungen, die den Enthesiopathien zugehörig sind (Yu et al., 2015).

Die Arthritis äußert sich dabei, wie zuvor bereits erläutert, in einer asymmetrischen Mono- oder Oligoarthritis vornehmlich der unteren Extremitäten. In 15%-30% der Fälle liegt eine chronisch-rezidivierende Arthritis vor. Zudem kann es zu entzündlichen Veränderungen entlang der gesamten Wirbelsäule kommen, was zu Schmerzen und teils zur Steifheit des Rückens und/oder des Nackens führen kann (Yu et al., 2015). Zu den relevanten Enthesopathien zählen eine schmerzhafte Schwellung der Fersen, eine Tendinitis der Achillsehne, Schmerz im Bereich des Schienbeinkopfes sowie wurstartig geschwollene Finger.

Die extramuskuloskelettale Beteiligungen der ReA manifestieren sich auf unterschiedliche Art und Weise, von denen nachfolgend einige relevante Erscheinungen benannt werden:

Im Bereich des Auges tritt bei 35% der Patienten eine Konjunktivitis, bei fünf Prozent eine Iritis auf. Den Urogenitaltrakt betreffend kann es zur Urethritis, in 80% der Fälle zu einer Prostatitis, oder auch zu einer Entzündung des Gebärmutterhalses kommen. Gastrointestinal resultieren durch eine Infektion unter anderem Diarrhö, sowie bei einer Vielzahl der betroffenen endoskopisch nachweisbare Darmverletzungen. Dermatologisch kommt es bei bis zu einem Drittel der Patienten an den Handflächen und/oder Fußsohlen zur Keratoderma blennorrhagica; des Weiteren können ein Erythema nodosum, eine Hyperkeratose der Nägel, oder auch bei bis zu 10% aller Patienten Ulcera der Mundhöhle auftreten. Das Kardiovaskuläre System betreffend sind Erkrankungen der Aorta sowie Störungen der elektrischen Überleitung des Herzens mit Rhythmusstörungen als Konsequenz mögliche Symptome der ReA. Des Weiteren treten gelegentlich Lähmungen zentraler beziehungsweise peripherer Nerven auf, was mit motorischen Ausfällen assoziiert sein kann. Auch ist es möglich, dass die Niere mitbetroffen ist, was sich unter anderem durch eine Proteinurie, eine Mikrohämaturie oder durch eine Glomerulonephritis äußern kann (Amor, 1998; Barth & Segal, 1999; Colmegna et al., 2004; Huhtinen et al., 2002; Khan, 2002).

Zur labormedizinisch ermittelbaren Symptomatik gehören eine milde normozytäre Anämie, eine neutrophile Leukozytose, sowie eine Erhöhung der BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit), des CRP- (C-reaktives Protein) und der Komplementfaktoren-Konzentration im Blut. Liegt eine Urethritis zu Grunde, so ist es möglich, dass es zur Pyurie kommt (Locht, Peen, & Skogh, 1995; Stoffel, Csernok, & Gross, 1996).

Äquivalent zur labortechnisch evaluierbaren Symptomatik, existieren auch keinerlei radiologisch nachweisbare Erscheinungen, welche spezifisch für die ReA sind (Yu et al., 2015). Es ist unter anderem zu beobachten, dass es zu einer reaktiven Proliferation von Knochen kommt, zu einer subchondralen Sklerose oder auch zur Ankylose vornehmlich kleinerer Gelenke (Olivieri et al., 1998).

2.1.4. Diagnostik

Aufgrund der Umstände, dass es zum Zeitpunkt des Ausbruchs einer ReA häufig nicht mehr möglich ist, das triggernde Pathogen nachzuweisen beziehungsweise, dass die ursächliche Infektion asymptomatisch verlaufen kann, gestaltet sich die Diagnostik der ReA nicht selten als schwierig. Daher wird in solchen Situationen oftmals eher die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer ReA anhand eines algorithmischen Vorgehens ermittelt, als dass eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann (Yu et al., 2015). Da jedoch bis heute kein „Goldstandard“ zur Diagnostik vorliegt, kann die Expertenmeinung diesbezüglich im Detail variieren.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 40% wird dabei davon ausgegangen, dass sowohl eine Mono- oder Oligoarthritis vorliegt, sowie andere Erkrankungen wie beispielsweise eine Arthrose oder eine traumatisch bedingte Arthritis ausgeschlossen werden können. Bei circa 60% aller Patienten kann eine vorhergehende relevante Infektionskrankheit nachgewiesen werden, was als das wichtigste Kriterium zur Diagnostik einer ReA angesehen wird (Kim, Klausmeier, & Orr, 2009; Joachim Sieper, Rudwaleit, Braun, & van der Heijde, 2002; Weisman et al., 2006). Liegen bei Betrachtung der Krankengeschichte eines Patienten einige symptomatisch stattgefunden Infektionen mit *C. trachomatis* vor, so steigt die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um eine ReA handelt auf 90%. Ist es möglich ReA-triggernde Bakterien aus Stuhlproben eines Patienten nachzuweisen, wird von einer 70%-igen Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer ReA ausgegangen. Da die prädisponierenden Infektionen asymptomatisch verlaufen können, gilt es grundsätzlich als empfehlenswert bei einem Verdacht auf ReA nach Chlamydia im Urin, sowie in Urethra und Zervix zu suchen. Respektive sollten von Patienten mit aktuellen oder auch kurz zurückliegenden Magen-Darm Beschwerden stets Stuhlproben genommen werden, um nach potentiellen Pathogenen zur Auslösung einer ReA zu suchen (J Braun et al., 2000; Hamdulay, Glynn, & Keat, 2006).

Es existiert allerdings kein international anerkannter, standardisierter serologischer Test zur Diagnostik einer ReA, beziehungsweise liegen keinerlei standardisierten und/oder spezifischen Parameter vor, anhand welcher eine systematische Diagnostik durchgeführt werden soll. Es lässt sich beispielsweise –wie zuvor bereits beschrieben– eine Erhöhung des CRP sowie der BSG ermitteln (Kim et al., 2009). Wird der Patient positiv auf HLA-B27 getestet, so steigt die Wahrscheinlichkeit, dass eine ReA vorliegt; wobei auch dieser Wert nicht als siche-

res Diagnostikkriterium herangezogen werden kann, da die Sensivität bei 50% und die Spezifität bei 85% liegt (J Braun et al., 2000; El-Gabalawy et al., 1999; Jochen Sieper, Kingsley, & Märker-Hermann, 1996). Bildgebende Verfahren sind ebenfalls unspezifisch und dienen lediglich der Differentialdiagnostik (Hamdulay et al., 2006; Weisman et al., 2006).

Da die oben aufgeführten Wahrscheinlichkeiten zur Diagnostik einer ReA primär auf der Interpretation von Symptomen sowie aus den Ergebnissen klinischer Studien basieren, resultiert ein Bedarf nach klaren Kriterien, anhand derer ein diagnostizierender Behandler vorgehen kann (Sieper et al., 2002).

2.1.5. Therapie und Prognose

Für die ReA existiert keine spezifische kurative Therapie, da mitunter der komplexe Prozess ihrer Pathogenese noch nicht vollständig aufgeklärt worden ist. Die Behandlung soll –wie bei jeder anderen Gelenkerkrankung– die Ziele verfolgen, die Gelenkfunktion zu erhalten, Destruktionen und Deformationen der Gelenkstrukturen zu verhindern beziehungsweise zu beheben, sowie Schmerzen zu lindern.

Das nichtmedikamentöse Vorgehen beinhaltet zunächst eine gründliche Patientenaufklärung mit Augenmerk auf die potentiellen triggernden Infektionen, sowie auf Verhaltensweisen, diese zu vermeiden. Des Weiteren kann eine Physiotherapie indiziert sein (Colmegna et al., 2004; A. Toivanen, 2000).

Die symptomatische medikamentöse Therapie basiert im akuten Stadium der ReA auf der Anwendung von NSAIDs (nichtsteroidale Antirheumatika), wobei COX-1- und COX-2-Hemmer eingesetzt werden. Dabei soll eine antiinflammatorische Dosis über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen zur Schmerzlinderung verabreicht werden, bevor alternative Pharmaka angewandt werden. Es liegen allerdings keinerlei Nachweise vor, die belegen, dass der Einsatz von NSAIDs einen Einfluss auf die Krankheitsdauer oder den Krankheitsverlauf nehmen.

Die intraartikuläre Injektion mit Glukocortikoiden ist eine weitere Therapiemethode zur Linderung von Schmerz und Schwellungen. Bei besonders schweren akuten Zuständen kann auch die systemische Gabe indiziert sein.

Setzt keine zufriedenstellende Reaktion sowohl nach der Gabe von NSAIDs als auch nach der Injektion mit Glukocortikoiden ein, ist die Verabreichung von DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) indiziert. Dabei wird explizit empfohlen, Sulfasalazin als Höchstdosis für drei bis maximal sechs Monate einzunehmen (Crowe, 2013; Yu et al., 2015).

Der Einsatz von Antibiotika zur Therapie einer ReA wird kontrovers diskutiert. Es herrscht jedoch Konsens darüber, dass eine antimikrobielle Therapie bei Patienten mit einer akuten Infektion mit *C. trachomatis* des Urogenitaltraktes indiziert ist. Dies ist insbesondere der Fall bei Patienten, deren Krankengeschichte vorhergehende bakterielle Entzündungen des Urogenitaltraktes und Arthritiden aufweist, um den Ausbruch einer ReA zu verhindern. Des weite-

ren besteht Einigkeit darüber, dass eine Langzeittherapie mit Antibiotika zur Behandlung einer etablierten ReA nicht sinnvoll ist (A. Toivanen, 2000; Yu et al., 2015).

Die Prognose und der Verlauf der Krankheit sind grundsätzlich gut und hängen vermutlich auch vom triggernden Pathogen, der genetischen Disposition, sowie von der Erfahrung des behandelnden Arztes ab.

Bei den meisten Patienten ist ein (fast) vollständiges Abklingen der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten zu beobachten. Dies geschieht in der Regel spontan oder unter der Gabe von NSAIDs.

Persistiert die ReA über einen längeren Zeitraum und nimmt somit einen chronischen Verlauf an, so ist dies nur bei einer Minderheit der Betroffenen zu beobachten. Dann besteht allerdings auch die Möglichkeit, dass zusätzlich andere Symptome der den Spondyloarthritiden zuzuordnenden Erkrankungen auftreten, was im Besonderen bei HLA-B27-positiven Patienten der Fall sein kann (Kvien et al., 2004; Leirisalo-Repo & Suoranta, 1988; Weisman et al., 2006; Yu et al., 2015).

2.2. Rheumatoide Arthritis

2.2.1. Übersicht und Epidemiologie

Die Rheumatoide Arthritis (RA) bezeichnet die häufigste entzündliche rheumatische Erkrankung. Es handelt sich um eine systemische Autoimmunerkrankung, wobei es durch den Befall der Gelenke zu einer symmetrischen peripheren Polyarthritiden kommt. Die RA hat weltweit eine Prävalenz von einem Prozent; die jährliche Inzidenz liegt etwa bei 30 pro 100.000. Die Erkrankung kann in jedem Alter eintreten, der Gipfel der Neuerkrankungen liegt im Alter zwischen 50 und 75 Jahren. Frauen sind grundsätzlich doppelt bis dreifach so oft betroffen wie Männer. Entsprechend beträgt das Risiko, an einer RA zu erkranken bei Frauen bei 3,6 % bei Männern hingegen lediglich bei 1,7 %. In Deutschland wird derzeit von circa 800.000 Erkrankten ausgegangen. Die Ätiologie der RA ist bis heute unklar (Roche, 2014; Schneider et al., 2011; P. Schur & Crowson, 2014; Venables & Maini, 2014).

Bei insuffizienter beziehungsweise zu spät einsetzender Therapie führen Entzündungsprozesse und Gelenkdestruktionen zu Funktionseinschränkungen des Bewegungsapparates und zu chronischen Schmerzen, was charakteristisch häufig dazu hinleitet, dass Patienten ihren alltäglichen Aktivitäten und Aufgaben nur noch beschränkt nachgehen können, wodurch in der Regel berufliche als auch soziale Probleme entstehen. Ferner stellt der resultierende Verlust finanzieller Eigenständigkeit für die Betroffenen eine nicht unerhebliche Belastung dar. Die einst übliche Methode einer eher langsam ansteigenden medikamentösen Therapieform ist obsolet. Aktuell verfolgt man von Anfang an das Ziel, die Krankheitsaktivität zu kontrollieren und somit eine Remission der Erkrankung zu generieren, was der Gelenkzerstörung entgegenwirkt. Eine zentrale Rolle nimmt hierbei allerdings die frühzeitige Kenntnis und Diagnosesicherung der RA ein. Das Erkennen richtungsweisender Symptome sowie deren korrekte Zuordnung ist jedoch gerade bei frühen Formen der RA erschwert, da sich die Manifestationen der betroffenen Gelenke in diesen Stadien nicht eindeutig von anderen entzündlichen Polyarthritiden abgrenzen lassen. Vor dem Hintergrund, dass also der Zeitpunkt der Diagnosesicherung beziehungsweise des Behandlungsbeginns ausschlaggebend für den lebenslangen Krankheitsverlauf ist, besteht bei dem Management der frühen rheumatoiden Arthritis noch Optimierungspotential (Schneider et al., 2011; Venables & Maini, 2015).

2.2.2. Pathogenese

Die RA als systemische Autoimmunerkrankung ist bedingt durch Prozesse, welche sich sowohl im spezifischen als auch unspezifischen Immunsystem abspielen, wobei diesen genetische sowie umweltbedingte Gegebenheiten zu Grunde liegen. Während die Ätiologie ungeklärt ist, so wird bezüglich der kausalen Pathogenese davon ausgegangen, dass Antigene mit Tropismus, dessen genaue Natur bis dato unbekannt sind, in den Gelenkinnenraum eindringen und dort in der Synovialis ein Immunantwort von CD4-positiven T-Zellen auslösen. Formal läuft die Pathogenese dann so weiter, dass die aktivierten T-Zellen Monozyten und B-Zellen aktivieren, wobei letztere dann Autoantikörper, unter anderem die sogenannten Rheumafaktoren, bilden. Die geschilderten Vorgänge resultieren in der für die RA typischen symmetrischen Gelenkdestruktion (Winter, 2007).

Der Zusammenhang zwischen genetischen Risikofaktoren und dem Auftreten einer RA ist relativ gering. Dies wird dadurch belegt, dass das Krankheitsbild bei lediglich 12%-15% von eineiigen Zwillingen gemeinsam auftritt. Explizit sind jene Risikoparameter bestimmte HLA-II-Proteine. Sie präsentieren Antigene den T-Zellen sowohl während ihrer Reifung im Thymus, als auch im peripheren Immunsystem. Dadurch ist es einerseits möglich, dass diese HLA-II-Komplexe relevante, körpereigene RA-auslösende Peptide äußerst gut präsentieren können, was die Aktivierung autoreaktiver T-Zellen bewirkt. Andererseits ist annehmbar, dass es zu einer bevorzugten Reifung jener autoreaktiver T-Zellen bereits im Thymus kommt, da die Expression der relevanten HLA-II-Moleküle auch dort vonstatten geht (Scott, et al., 2006).

Als Hauptumweltfaktor, welcher das Auftreten einer RA begünstigt, wird das Rauchen angesehen. In Interaktion mit genetischen Faktoren kann somit die Anfälligkeit für eine RA um etwa das 30-fache ansteigen (Lundström, Källberg, Alfredsson, Klareskog, & Padyukov, 2009).

Eine sich stetig wiederholende Aktivierung des angeborenen Immunsystems ist der wahrscheinlichste Mechanismus, welcher durch Umweltstimuli eine RA auszulösen vermag. Bis dadurch allerdings die Erkrankung klinisch diagnostizierbar wird, kann dieser Prozess in der Regel zunächst einige Jahre ablaufen, wobei ebenfalls der Befund einer Autoimmunerkrankung stetig eindeutiger wird. Ein sich dabei abspielender Schlüsselmechanismus ist die Induk-

tion der Peptidyl-Arginin-Deiminase. Dieses Enzym wandelt Arginin in Zitrullin um. Daraus resultierende zitrullinierte zyklische Peptide sind allerdings nicht spezifisch für eine RA; sie können durch den Einfluss jeglicher negativer Umweltfaktoren hervorgerufen werden (Makrygiannakis et al., 2008). Was allerdings einzig bei der RA vorkommt, ist das Ausbilden einer Autoimmunreaktion gegen Neoepitope dieser Peptide in Form der Synthese von spezifischen Autoantikörpern (Schur, 2014).

Rheumafaktoren und Autoantikörper gegen zitrullinierte zyklische Peptide können bereits bis zu 10 Jahre vor der klinischen Manifestation der RA diagnostiziert werden (Wegner, Lundberg, et al., 2010). In diesem Stadium der frühen RA finden zudem systemische Entzündungsvorgänge statt, was anhand des Vorhandenseins und der Analyse von Cytokinen im Serum von Patienten nachgewiesen werden kann. Allerdings erzeugen jene Autoantikörper als solche nicht direkt eine RA; sie tragen zu einer –für das Krankheitsbild charakteristischen– Synovitis bei, beziehungsweise bedingen eine Exazerbation der selben (Arend & Firestein, 2012). Ferner wird die RA mit einer Parodontitis in Zusammenhang gebracht. Das anaerobe Bakterium *Porphyromonas gingivalis* ist imstande, eine Zitrullinierung von Proteinen vorzunehmen, was zu der oben beschriebenen Synthese von Autoantikörpern hinleitet (Wegner, Wait, et al., 2010).

Durch eine Infiltration von Leukozyten kommt es zur Synovitis. Von diesen machen CD4-positive T-Gedächtniszellen etwa 50 Prozent aus, während lediglich maximal fünf Prozent B-Lymphozyten beziehungsweise Plasmazellen sind. Solche T-Zellen, welche in dem Gewebe von RA-Patienten lokalisiert sind, haben eine eingeschränkte physiologische Funktionsfähigkeit (Behrens et al., 2007). Es liegt hierbei ein Überwiegen von Th1- und Th17-Zellen vor, assoziiert mit dem Zurückdrängen von Th2-Zellen und regulatorischen T-Zellen. Letzteren kommt die Aufgabe zu, Immunreaktionen dahingehend zu modulieren, dass überschüssige Immunantworten inhibiert werden und eine Toleranzentwicklung gegen körpereigene Moleküle stattfinden kann (Schur, 2014).

Die in der Synovia lokalisierten B-Leukozyten sind primär in T-Zell- B-Zellaggregaten organisiert (Seyler et al., 2005). Durch den erfolgreichen therapeutischen Einsatz des Arzneistoffes Rituximab konnte die Pathogenität von CD20-B-Zellen nachgewiesen werden. Plasmazellen sind hingegen diffuser in der Synovia lokalisiert und kommen zudem im juxta-artikulären Knochenmark vor (Edwards et al., 2004).

Nicht nur das erworbene Immunsystem, dem unter anderem B- und T-Zellen zugeordnet werden, spielt bei der Pathogenese der RA eine Rolle. Auch die Aktivierung des angeborenen, unspezifischen Immunsystems bedingt den Krankheitsverlauf. So befinden sich unter anderem Makrophagen, Mastzellen und natürliche Killerzellen in der Synovialmembran, wohingegen neutrophile Granulozyten primär in der Synovia organisiert sind (Cornish, Campbell, McKenzie, Chatfield, & Wicks, 2009). Den Makrophagen ist bei der Genese der RA-assoziierten Synovitis eine entscheidende Funktion zuzuschreiben. Sie werden durch eine ganze Reihe von Molekülen aktiviert; darunter fallen unter anderem Toll-ähnliche Rezeptoren, diverse Cytokine sowie auch LDL und HDL. Sie selbst produzieren und sezernieren unter anderem Interleukine, reaktive Sauerstoffspezies und gewebezerstörende Enzyme. Diese sehr detailliert dokumentierten pathogenetische Abläufe der RA können als beispielhaft für einige Teilaspekte der Pathogenese der ReA zu Grunde gelegt werden, wenn auch der pathogenetische Verlauf der ReA in aller Regel weniger akut ist (Haringman et al., 2005; Liew & McInnes, 2002; Seibl et al., 2003).

Im Zuge der Autoimmunreaktion kommt es zu einer Hyperplasie der Synovialmembran, was durch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Zellproliferation und Apoptose erklärbar ist (Amano et al., 2003; Aupperle et al., 1998).

Die physiologischen Schutzfunktionen der synovialen Strukturen gehen aufgrund ihrer Hyperplasie weitestgehend verloren. Diese funktionellen Veränderungen führen schließlich zur Zerstörung des Gelenkknorpels und somit zur biomechanischen Dysfunktion (Rhee et al., 2005; Sabeh, Fox, & Weiss, 2010). Die Chondrozyten, welche für die Produktion und Proliferation der knorpeligen Matrix verantwortlich sind, gehen durch Apoptose nach und nach zugrunde. Dieser Verlust des regenerativen Potentials des Gelenkknorpels wird unter anderem durch synoviale Cytokine induziert, welche während der Synovialhyperplasie freigesetzt werden. Dieser Prozess ist dann radiologisch in Form einer Strikturen des Gelenkspaltes diagnostizierbar.

Nicht nur der Knorpel, sondern auch der gelenknahe Knochen wird –induziert durch synoviale Cytokine– strukturell geschädigt. Die Exazerbation der RA-assoziierten Entzündung bedingt die Erosion der knöchernen Strukturen, was ein Jahr nach der Diagnosestellung 80 Prozent der Patienten betrifft (van der Heijde, 1995; Visser, le Cessie, Vos, Breedveld, & Hazes, 2002). Aktivierte Osteoklasten bauen mineralisiertes Gewebe, explizit mineralisiertes Ge-

lenkknorpel sowie (subchondralen) Knochen ab, was in Resorptionsgruben resultiert, welche dann durch entzündliches Gewebe aufgefüllt werden. Durch einen Durchbruch der Kortikalis können die entzündlichen synovialen Strukturen bis in das Knochenmark penetrieren, wo B- und T-Zellaggregate das Markfett nach und nach substituieren, was zu entzündlichen Vorgängen im Knochenmark führt (Jimenez-Boj et al., 2005).

Die RA hat zudem systemische Auswirkungen. So führen die stetig ablaufenden inflammatorischen Prozesse zu erhöhten Raten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzversagen oder Schlaganfall, mit einer Mortalitätsrate von etwa 1,5 Prozent. Es sind allerdings nicht die klassischen Risikofaktoren, welche hierbei Kardiovaskuläre Schädigungen erzeugen; vielmehr induzieren die Entzündungsvorgänge unter anderem Veränderungen des Endothels sowie Arteriosklerose (Del Rincón, Williams, Stern, Freeman, & Escalante, 2001; Holmqvist et al., 2010; Sattar, McCarey, Capell, & McInnes, 2003; Sattar & McInnes, 2005; Solomon et al., 2003; F. Wolfe et al., 1994). Ferner bewirken die permanent vorhandenen Zytokine eine Insulinresistenz des Muskel- und Fettgewebes, wodurch es zum „entzündlichen metabolischen Syndrom“ kommen kann (Kraan et al., 1998; Markus M. J. Nielen et al., 2004).

Auch das zentrale Nervensystem, die Leber, Lunge, der gesamte Bewegungsapparat sowie exokrine Drüsen werden durch die RA beeinträchtigt. Somit können unter anderem Einschränkungen kognitiver Fähigkeiten, Lungenkrebs, Osteoporose, Sarkopenie und ein sekundäres Sjögren Syndrom auftreten (Gough et al., 1994; Güler-Yüksel et al., 2009; Schett G, Kiechl S, Weger S, & et al, 2006). Auch das Risiko für Lymphome ist bei RA-Patienten erhöht (Smitten, Simon, Hochberg, & Suissa, 2008).

2.2.3. Symptomatik

Die RA breitet sich in der Regel von peripher auf die proximal lokalisierten Gelenke aus und kann eine signifikante Bewegungseinschränkung nach etwa 10 bis 20 Jahren nach sich ziehen, sofern das Ansprechen auf die eingeleitete Therapie gering ausfällt (Venables & Maini, 2014). Die typischen Symptome einer RA sind Schmerz, Schwellung sowie Steifheit vieler Gelenke (Mizell, 2014a). Die Arthritis tritt bei der frühen RA insbesondere an Hand- und/oder Fingergrundgelenken, an Fingermittelgelenken sowie an Zehengrundgelenken auf. Nicht selten kommt es zu begleitenden grippeähnlichen Symptomen (Schneider et al., 2011). So leiden bis zu einem Drittel der Patienten zusätzlich an erhöhter Temperatur, Myalgie, Müdigkeit und Erschöpfung sowie an Gewichtsverlust und Depressionen (Venables & Maini, 2014).

Die Steifheit der Gelenke äußert sich durch eine verlangsamte beziehungsweise erschwerte Mobilität am Morgen beziehungsweise nach längerfristigem Verharren in einer Position. Dieses Phänomen tritt bilateral auf und wird durch körperliche Bewegung gemindert (Mizell, 2014b). Eine Morgensteifigkeit tritt auch bei anderen Arthro- oder Myopathien auf, allerdings dauert sie speziell bei der RA länger als eine Stunde, was bei anderen Erkrankungen nur selten der Fall ist (Schneider et al., 2011; M. M. Wolfe, 2014).

Im Folgenden werden die für eine Diagnosestellungen relevanten Krankheitssymptome gemäß der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. explizit aufgeführt:

Die Erstlokation findet in 40 Prozent der Fälle an den Fingergrund- und Fingermittelgelenken statt, wobei diese mit weiterem Fortschreiten meistens beteiligt sind. Zu 15 Prozent werden Hand- oder Kniegelenke als erstes befallen, mit einer späteren Beteiligung von 85 beziehungsweise 80 Prozent. Sprunggelenke sind zu 12, später zu 40 Prozent involviert; Ellenbogen- und Schultergelenke anfangs zu 10, später zu 60 Prozent. Oftmals stellen auch die Zehengrundgelenke die Erstlokation noch vor den Gelenken der Handregion dar. So sind hier sehr früh die destruktiven Prozesse röntgenologisch nachweisbar, ohne dass Patienten an Vorfußschmerzen leiden.

Myoarthropathien kommen bei fast jedem Betroffenen vor. Bei bis zu 60 Prozent der Patienten liegen Karpaltunnensyndrome vor. Eine Tenosynovialitis findet sich im Fingerbereich zu 25 Prozent, an anderen Stellen kommt diese zu sieben Prozent vor .

In frühen Stadien treten Symptome durch eine viszerale Involvierung selten auf. Hat sich die

RA etabliert, besteht allerdings die Möglichkeit, dass diese Symptome das Krankheitsbild dominieren. Bedingt durch eine Vaskulitis können das Herz (Perikarditis, Endokarditis), die Lunge (Pleuritis, Bronchiolitis), die Haut (Ulzera, Nekrosen, Gangrän), sowie Nieren- und Mesenterialgefäße betroffen sein. Des Weiteren sind Neuropathien, Augensymptome (Skleritis, Episkleritis) und eine Sicca-Symptomatik, das Sjögren-Syndrom, bei zehn Prozent zu beobachten (Sieper , Rudwaleit , et al., 2002)

2.2.4. Diagnostik

Die Diagnose einer frühen RA kann, anders als bei einer manifestierten Form, recht schwierig ausfallen, da diese zum Teil asymptomatisch oder auch atypisch verlaufen kann. Damit eine adäquate Therapie so früh wie möglich eingeleitet werden kann, ist eine rasche Diagnosesicherung von besonderer Bedeutung. Daher wurden im Jahr 2010 neue Klassifikationskriterien für die RA durch das American College for Rheumatologie (ACR) und die European League Against Rheumatism (EULAR) eingeführt, welche eine frühzeitige Diagnose erleichtern sollen, wobei die Kriterien ausdrücklich zur Diagnosestellung verwendet werden sollen (Schneider et al., 2011).

Um jene Kriterien anzuwenden, muss gegeben sein, dass mindestens eine gesicherte Synovitis in mindestens einem Prädilektionsgelenk vorliegt. Ferner darf keinerlei Verdacht auf andere Ursachen der Gelenkentzündung vorliegen. Um schliesslich eine RA als solche zu klassifizieren, müssen mindestens sechs von möglichen zehn Punkten, welche anhand der Klassifikationskriterien vergeben werden, erreicht werden. Hierbei gilt für jede Klassifikationskategorie nur der höchste Punktwert. In den vier Kategorien werden die Punkte wie folgt vergeben:

- Anhand der Anzahl und Stelle des betroffenen Gelenkes:
 - zwei bis zehn große Gelenke (Schulter, Ellenbogen, Hüfte, Knie, Fußknöchel) = 1 Punkt
 - ein bis drei kleine Gelenke (Fingergrund- (MCP) und Fingermittelgelenke (PIP) 1–5; Zehengrundgelenke (MTP) 2–5, Großzehenmittelgelenke (IP 1) und Handgelenke. Ausgeschlossen von der Bewertung sind: Daumensattelgelenke (CMC 1), Großzehengrundgelenke (MTP 1), Finger- und Zehenendgelenke (DIP)). = 2 Punkte
 - vier bis zehn kleine Gelenke = 3 Punkte
 - mehr als zehn Gelenke (darunter mindestens ein kleines Gelenk) = 5 Punkte

- Anhand der Serologie:
 - Rheumafaktoren (RF) und Anti-Citrunilliertes-Protein-Antikörper (ACPA) über dem oberen Normalwert = 2 Punkte
 - Rheumafaktoren (RF) und Anti-Citrunilliertes-Protein-Antikörper (ACPA) über

dem Dreifachen des oberen Normalwertes=3 Punkte

- Anhand von Akute Phase Parametern:
 - CRP und BSG liegen über dem oberen Normalwert=1 Punkt
- Anhand der Symptombdauer:
 - Symptome bestehen seit mindestens sechs Wochen (mit der Definition für Symptombdauer: Das Gelenk, welches zum Untersuchungszeitpunkt laut Patientenangabe am längsten betroffen ist) = 1 Punkt

Um ein Gelenk als ein betroffenes Gelenk einzustufen, muss nicht die Startvoraussetzung einer gesicherten Synovitis gegeben sein. Gemäß der obigen entsprechenden Kategorie wird jedes geschwollene beziehungsweise druckdolente Gelenk, welches den Kriterien entspricht, einbezogen (Aletaha et al., 2010; Schneider et al., 2011; Venables & Maini, 2015).

Unabdingbar für die Diagnose einer RA sind bildgebende Verfahren, insbesondere die röntgenologische Untersuchung und hierbei die dorsovolare Aufnahme beider Hände und Füße. Werden hierdurch charakteristische erosive Gelenkveränderung in einem Prädilektionsgelenk erkennbar, so gilt eine RA als gesichert. Allerdings kann eine vorliegende frühe RA unter Umständen nicht detektiert werden, da es 6-24 Monate braucht, bis röntgenologisch erkennbare Erosionen darstellbar sind.

Die Gelenksonographie stellt eine sinnvolle Ergänzung dar, da dieser Untersuchungsmethode eine unkomplizierte Durchführung und hohe Verfügbarkeit zu Eigen ist. Gelenkergüsse, erosive Veränderungen, synoviale Proliferationen und Tenovaginitiden können sonographisch teils besser als röntgenologisch dargestellt werden. Wird durch die Power-Doppler Sonographie eine Zunahme der Vaskularisierung in der proliferierten Synovialmembran erkennbar, so gilt dies als erstes Anzeichen einer RA, wobei diese strukturellen Umwandlungen noch umkehrbar sind.

Auch die Szintigraphie und die Kernspintomographie sind bezüglich des Sichtbarmachens von Stoffwechselveränderungen im Knochen dem konventionellen Röntgen überlegen. Regionen erhöhten Knochenstoffwechsels werden dargestellt, wobei die Indikationstellung durch einen Rheumatologen erfolgen sollte. Der Grund für das Geschehen bleibt dabei uner-

kannt, das heißt die dargestellten Stoffwechselforgänge sind unspezifisch für eine RA.

Des Weiteren kann die Magnetresonanztomographie (MRT) gegebenenfalls eine frühere und bessere Visualisierung struktureller und funktioneller Veränderungen von Gelenken, Knochen, Muskeln und Sehnen gewährleisten. Ein durch die MRT-Technik erkennbares gelenknahes Knochenödem belegt zudem ebenfalls erste strukturelle reversible Veränderungen als Anzeichen für eine RA (Aletaha et al., 2010; Machold et al., 2002; Sanmartí et al., 2007; Schneider et al., 2011).

Differentialdiagnostisch müssen diverse Symptome in Betracht gezogen werden und bei einem Verdacht auf eine RA abgefragt werden. Fällt die Suche nach diesen Symptomen, von denen im Folgenden einige exemplarisch benannt werden, positiv aus, so müssen die relevanten Krankheitsbilder differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Liegt eine Monoarthritis oder eine asymmetrische Oligoarthritis vor, so deutet dies unter anderem auf eine Psoriarsisarthritits, eine ReA oder auch auf eine Arthrose hin. Sind Fingerendgelenke betroffen, so sollte ebenfalls an eine Psoriarsisarthritits oder auch an eine Fingerpolyarthrose gedacht werden. Anfallsartige Gelenkleiden deuten auf einen Hämarthros oder auf einen palindromen Rheumatismus hin. Hat der Patient Fieber beziehungsweise einen vorhergehenden Infekt, so sollte eine Gelenkinfektion oder eine ReA in Erwägung gezogen werden. Haut- oder Schleimhautbeteiligungen können ein Zeichen für Kollagenosen oder reaktive Arthritiden sein. Liegen enorme viszerale Symptome vor, können eine adulter Morbus Still, aber auch Kollagenosen oder eine ReA die Ursache sein. Klagt ein Patient, welcher zunächst lediglich an einem Belastungsschmerz diverser Gelenke gelitten hat, über einen Ruheschmerz der Gelenke so ist differenzialdiagnostisch eine aktivierte Arthrose in Erwägung zu ziehen (Sieper, Rudwaleit, et al., 2002; Langer, 2012).

2.2.5. Therapie und Prognose

Da die Erkenntnis existiert, dass die RA-assoziierte Gelenkdestruktion zu Beginn der Erkrankung am schnellsten fortschreitet, sollte jeder Patient so früh wie möglich behandelt werden. Diese Forderung wird dadurch untermauert, dass insbesondere in diesen frühen Stadien eine krankheitsmodifizierende Therapie durch sogenannte DMARDs (Disease-Modifying Antirheumatic-Drugs) besonders gut anschlägt. Hierbei sollte die Medikation anfänglich so hoch wie möglich dosiert werden und dabei an die individuelle Krankheitsaktivität adaptiert werden, um eine Remission der Synovitis und der begleitenden Gelenksbeschwerden zu erzielen. Durch DMARDs können eine Progression der RA sowie funktionelle Einbußen inhibiert werden. Wird eine sogenannte Basistherapie durch DMARDs innerhalb von sechs Wochen nach dem Einsetzen der Beschwerden angesetzt, so ist auch von einer signifikanten Verbesserung der Langzeitprognose auszugehen (Schur & Moreland, 2014).

Um die Versorgung der Betroffenen möglichst effizient zu gestalten, ist deren Betreuung durch ein gut koordiniertes interdisziplinäres Team optimal. Hierdurch ist es möglich, nicht nur rein medizinische Aspekte zu behandeln, sondern beispielsweise auch auf psychosoziale oder verhaltenstherapeutische Probleme einzugehen. Solch eine problemorientierte und ganzheitlich ausgerichtete Behandlungsform gestattet eine bessere Kontrolle über Erfolg und Komplikationen im Rahmen der Therapie (Tijhuis et al., 2002; Vlieland, Breedveld, & Hazes, 1997; Vlieland, Zwinderman, Vandenbroucke, Breedveld, & Hazes, 1996).

Im Zuge der Behandlung ist eine regelmäßige Dokumentation der Krankheitsaktivität indiziert. Diese sollte in der Regel alle drei Monate erfolgen, was etwa der Ansprechdauer von DMARDs entspricht (Goekoop-Ruiterman et al., 2007; Grigor et al., 2004).

Die medikamentöse Therapie basiert, wie oben kurz erwähnt, primär auf DMARDs, welche neben einer symptomatischen Wirkung auch eine krankheitsmodulierende Funktion einnehmen, indem sie der Gelenkdestruktion entgegenwirken. Ihre Wirkung setzt verzögert ein, in der Regel nach 4-16 Wochen. Mit der Gabe von DMARDs sollte frühestmöglich begonnen werden und die Medikation sollte in der Regel auch nicht beendet werden, da dann eine erneute Exazerbation wahrscheinlich ist. Wird eine Monotherapie eingeleitet so ist explizit "Methotrexat" das Mittel der Wahl. Ausweichpräparate sind "Sulfasalazin", "Leflunomid" oder "Cyclosporin A" (Dougados et al., 1999; Ferraccioli et al., 2002; P. C. Gøtzsche et al.,

1996; Haagsma, Riel, Jong, & Putte, 1997; Menninger, Herborn, Sander, Blechschmidt, & Rau, 1998; Rau, Herborn, Menninger, & Sangha, 2002; Schneider et al., 2011; ten Wolde et al., 1996).

Neben einer Monotherapie existieren auch Kombinationstherapien. Hierbei werden mindestens zwei DMARDs verabreicht, oft nicht mit einem Corticoid. Zudem versteht man darunter die Kombination aus mindestens einem DMARD mit einem Biologikum. Die frühe RA wird meist initial durch Methotrexat, oftmals kombiniert mit einem Glucocorticoid, therapiert, wodurch Remissionsquoten von bis zu 30% erzielt werden. Bleibt diese Therapieoption erfolglos, erfolgt die Kombination mit einem weiteren DMARD. Bleibt die Behandlung durch DMARDs erfolglos, wird Methotrexat mit einem Biologikum angewendet (Gerards et al., 2003; Katchamart, Trudeau, Phumethum, & Bombardier, 2009; Sarzi-Puttini et al., 2005).

Da die Wirkung der DMARDs verzögert eintritt, ist es sinnvoll zur Überbrückung Glucocorticoide anzuwenden, welche durch ihre symptomatische Wirkung eine initiale Erleichterung der Beschwerden herbeiführen.

Neben der systemischen Gabe von Glucocorticoiden, werden diese auch nicht selten intraartikulär injiziert. Hierdurch können systemisch ungewünschte Arzneimittelwirkungen reduziert werden, wobei eine gezielte lokale Behandlung stattfindet, welche gut kontrolliert und schnell durchführbar ist (Gøtzsche & Johansen, 1996; Gøtzsche & Johansen, 1998; Laan, Jansen, & Riel, 1999).

Des Weiteren werden rein symptomatisch nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), sowie Analgetika, meist Nicht-Opioide, eingesetzt, welche der Schmerzlinderung dienen (Niehues, Horneff, Michels, Höck, & Schuchmann, 2005).

Eine relativ neue alternative Therapieoption ist die systemische Gabe von sogenannten Biologica. Hierzu zählt unter anderem der Wirkstoff Tocilizumab welcher die Wirkung des IL-6 blockiert und somit der fortschreitenden Entzündung entgegenwirkt. Der Wirkstoff Rituximab kann auch zu den Biologica gezählt werden und inhibiert B-Lymphozyten, so dass ebenfalls eine entzündungshemmende und somit gelenkerhaltende Wirkung resultiert (Salgado & Maneiro, 2014).

Wie Eingangs beschrieben, ist neben der medikamentösen Therapie ein ganzheitliches multidisziplinäres Vorgehen anzustreben. Dies beinhaltet explizit unter anderem Physiotherapie, Massage, Sport, aber auch die Patientenschulung und Psychologische Betreuung (Bathon &

Cohen, 2008; Saag et al., 2008; Schneider et al., 2011; Schoels et al., 2010; Schur & Moreland, 2014; Smolen, Aletaha, et al., 2010; Smolen, Landewé, et al., 2010).

Obwohl es äußerst schwierig ist, eine individuelle Prognose für den einzelnen Patienten zu formulieren, so ist es doch anzustreben, die Therapie möglichst individuell auf den jeweiligen prognostischen Krankheitsverlauf abzustimmen. Grundsätzlich gelten folgende Parameter als prognostisch ungünstig: Wird der Patient positiv auf Rheumafaktoren beziehungsweise Anti-Zitrulliniertes-Protein-Antikörper untersucht, so geht man von einem eher ungünstigem Krankheitsverlauf aus. Bei Frauen ist die Mortalität sowie der körperliche Funktionsverlust höher als bei Männern. Ebenfalls gilt ein hohes Alter, das heißt über 60 Jahre, zu Anfang der Erkrankung als negativ zu bewerten. Ferner gelten ein niedriges Bildungsniveau, eine verminderte soziale Integration sowie schlechte finanzielle Umstände als prognostisch ungünstig. Auch das Rauchen und schon diagnostizierbare Knochenschädigungen beeinträchtigen den Krankheitsverlauf negativ. Letztlich ist ein verspäteter Einsatz von krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln für die Prognose ungünstig (Boire et al., 2005; Gorman, 2006; Nielen et al., 2005; Nyhäll-Wählin, Jacobsson, Petersson, & Turesson, 2006; Schellekens et al., 2000; van der Helm-vanMil et al., 2007; van Der Helm-van Mil et al., 2008; Visser et al., 2002; Vittecoq et al., 2004; F. Wolfe & Zwillich, 1998).

2.3. Das Immunsystem

2.3.1. Übersicht

Das Immunsystem setzt sich aus molekularen und zellulären Bestandteilen zusammen und hat die Funktion, die Integrität des Organismus aufrecht zu erhalten. Man geht davon aus, dass etwa 10^{12} Zellen das Immunsystem bilden. Das humane Immunsystem lässt sich in primäre und sekundäre lymphatische Organe einteilen, wobei erstere durch das Knochenmark und dem Thymus repräsentiert werden und letztere unter anderem durch Lymphknoten und die Schleimhäute gebildet werden. Eine weitere Differenzierung erfolgt auf funktioneller Ebene. So existiert zum einen das angeborene, unspezifische Immunsystem, welches die initiale Abwehr potentiell infektiöser Organismen innerhalb einiger Stunden zur Aufgabe hat; zum anderen übernimmt die erworbene, spezifische Komponente, welche lediglich bei Vertebraten existiert, die selektive und gezielte Abwehr, wobei dessen vollständige Wirkung erst nach einer längeren Latenzzeit einsetzt. Das angeborene und das adaptive Immunsystem sind überlagert und interagieren miteinander.

Immunzellen sind in der Lymphe, im Gewebe und im Blut lokalisiert. Ihre Kommunikation findet über sogenannte Cytokine statt. Gesteuert durch gefäßaktive Moleküle können diese Effektorzellen zum Ort des Geschehens auswandern. Im Wesentlichen gehören folgende Zellen zum Immunsystem: Antigenpräsentierende Zellen, primär Makrophagen, im Thymus geprägte T-Lymphozyten sowie im Knochenmark geprägte B-Lymphozyten, wobei sich letztere zu Antikörper-produzierende Plasma- oder Gedächtniszellen differenzieren können (Löffler & Petrides, 2002, S. 1122-1129).

Die Reaktionen des Organismus, welche durch das Vorhandensein von Pathogenen oder körperfremden Stoffen eingeleitet werden, bezeichnet man als Immunreaktion oder als Immunantwort. Neben dem Erkennen und dem Abwehren einer Infektion kommt dem Immunsystem die wichtige Aufgabe zu, sich selbst zu kontrollieren. Diese Immunregulation versagt bei dem Auftreten von Allergien oder Autoimmunerkrankungen. Ferner ist das immunologische Gedächtnis eine essentielle Funktion des Immunsystems, wodurch gewährleistet wird, dass eine spezifische Immunität generiert werden kann.

Die Immunologie ist eine relativ junge Wissenschaft und findet ihre Anfänge Ende des 18. Jahrhunderts in der durch den englischen Landarzt Edward Jenner eingeführten Schutzimp-

fung gegen die Pocken. Allerdings bewies erst Robert Koch etwa ein Jahrhundert später, dass Infektionskrankheiten durch Mikroorganismen verursacht werden. Ungefähr zu dieser Zeit entwickelte Emil von Behring seine Serumtheapie gegen Diphterie, indem er entdeckte, dass das Serum von Tieren mit einer Immunität gegen Diphterie eine selektive „antitoxische Aktivität“ hat, wodurch auch beim Menschen ein gewisser Schutz vor dem Diphterietoxin induziert werden kann. Diese spezifische Aktivität bezeichnet man heutzutage als Antikörper (Mahlke et al., 2009, S.1-7).

2.3.2. Das angeborene Immunsystem

Das angeborene Immunsystem besteht aus diversen Komponenten. Die Körperepithelien stellen die erste Barriere dar, indem sie eine physikalische und chemische Abwehrlinie bilden. Gelingt es Infektionserregern, diese Schranke zu durchbrechen, kommen Zellen und Moleküle zum Zuge, welche die Pathogene eindämmen beziehungsweise vernichten. Hierbei nehmen Gewebemakrophagen die erste Abwehrposition ein. Diese Effektorzellen erkennen Pathogene anhand von Rezeptoren, deren Aktivierung einerseits die Phagozytose einleitet, und andererseits die Freisetzung von Cytokinen und Chemokinen veranlasst. Als Botenstoffe locken diese Moleküle unter anderem neutrophile Granulozyten und Monozyten an; aber auch nicht-zelluläre Bestandteile des angeborenen Immunsystems wandern zum Ort des Geschehens aus, was insgesamt zum Vorgang einer Entzündung führt.

Das Repertoire an Rezeptoren der angeborenen Immunantwort ist begrenzt und nicht wandlungsfähig, so dass diese auf eine Art von Reiz immer gleich reagieren. Sie erkennen simple Moleküle sowie repetitive molekulare Strukturen, welche als pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMP) bezeichnet werden. Diese PAMPs sind auf der Oberfläche diverser Mikroorganismen lokalisiert, nicht jedoch auf körpereigenen Zellen. Die beteiligten Rezeptoren nennt man Mustererkennungsrezeptoren (PRR, pattern recognition receptors). Zu diesen gehören beispielsweise Mannose- und Scavenger-Rezeptoren, welche Kohlenhydrate der bakteriellen Zellwand binden können, was dann zum Einleiten der Phagozytose führt.

Die Toll-ähnlichen Rezeptoren (TLR) bilden eine weitere wichtige Gruppe unter den Mustererkennungsrezeptoren. Beim Menschen sind bis dato zehn verschiedenen TLRs bekannt, deren Aktivierung durch unterschiedliche Komponenten von Mikroorganismen bedingt ist und wodurch es dann zur Freisetzung von proinflammatorische Cytokinen kommt. So aktivieren beispielsweise Zellwandkomponenten gramnegativer Bakterien TLR-2, während TLR-4 unter anderem an Strukturen der Zellmembran grampositiver Bakterien bindet.

Zu den wichtigsten freigesetzten Cytokinen gehören Interleukin-1 (IL-1), IL-6 und der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha). Sie fungieren als endogene Pyrogene und verfügen darüber hinaus über ein breites Spektrum biologischer Wirkungen. Während TNF-alpha die Einleitung der adaptiven Immunantwort in Gang setzt, stimulieren alle genannten Cytokine das Auslösen der Akuten-Phase-Reaktion. Hierbei wirken diese auf Hepatocyten wodurch es

zu einer veränderten Zusammensetzung von den durch die Leber freigesetzten Plasmaproteinen kommt. Die Proteine, welche nun vermehrt synthetisiert werden, werden entsprechend als Akute-Phase-Proteine bezeichnet.

Zu diesen zählt das C-reaktive Protein (CRP). Es ist ein Pentraxin und imitiert in einem begrenzten Umfang die Wirkung von Antikörpern. Dies ist dadurch begründet, dass es relativ unspezifisch an Pathogene bindet. Das CRP erkennt den Phosphocholinanteil der bakteriellen Zellwand. Nach dieser Anheftung kommt es zur Opsonierung sowie zur Auslösung der Komplementkaskade über den klassischen Weg.

Das Komplementsystem wurde um 1900 durch den belgischen Biologen Jules Bordet entdeckt, der etwa 20 Jahre später mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet wurde (Mahlke et al., 2009, S.81). Es besteht aus verschiedenen Plasmaproteinen, welche sich durch aufeinanderfolgende proteolytische Spaltungen aktivieren. Das Komplementsystem, welches den Effektormolekülen des unspezifischen Immunsystems zuzuordnen ist, wird also wie das Blutgerinnungssystem über eine Enzym-Kaskade aktiviert. Die beteiligten Proteasen, die sich nacheinander spalten und somit aktivieren, werden in ihrer inaktiven Form als Zymogene bezeichnet. Es existieren drei Mechanismen der Komplementaktivierung.

Der klassische Weg wird dadurch gestartet, dass das erste Proteien der Komplementkaskade, das C1q, an die Oberfläche eines Infektionserregers bindet. Diese Bindung kann bei einigen Bakterien direkt erfolgen; ansonsten vermittelt über das C-reaktive Protein, oder auch über Antigen-Antikörper-Komplexen, wodurch eine Verknüpfung zum erworbenen Immunsystem gegeben ist.

Zweitens kann die Komplementkaskade über den sogenannten Lektinweg aktiviert werden, indem spezielle Proteine –darunter das Lektin- an Kohlenhydrate auf der Oberfläche von Pathogenen binden.

Schließlich wird der sogenannte alternative Weg ausgelöst, indem sich das spontan aktivierte Komplementprotein C3 an eine Pathogenoberfläche heftet.

Alle drei Reaktionswege laufen an dem Punkt der Kaskade zusammen, an dem die C3-Konvertase gebildet wird, wodurch die Haupteffektorfunktionen eingeleitet werden. Hierzu zählen die Opsonierung, die Mobilisierung von proinflammatorischen und immunkompetenten Zellen sowie die direkte Zerstörung von Pathogenen.

Das angeborene Immunsystem verfügt neben dem Komplementsystem noch über weitere Effektormoleküle. Es liegt ein zytotoxisches Arsenal aus proteolytischen Enzymen, reaktiven Sauerstoffspezies sowie Stickstoffmonoxid vor.

Grundsätzlich kommt dem angeborenen Immunsystem die Aufgabe zuteil, die Entstehung beziehungsweise Ausbreitung eines Infektionsherdes zu inhibieren. Gelingt dies nicht, so kann es dem erworbenen Immunsystem den Boden bereiten (Löffler & Petrides, 2002, S.1148ff; Mahlke et al., 2009, S.1ff).

2.3.3. Das erworbene Immunsystem

2.3.3.1. Übersicht

Die erworbene Immunantwort wird ausgelöst, wenn es Pathogenen gelingt, die Abwehrmechanismen der angeborenen Immunreaktion zu überleben. Es folgt eine Vermehrung der Antigene, was im Zusammenspiel mit der, durch die angeborene Immunantwort induzierten, abgeänderten zellulären Umgebung ein Anspringen der erworbenen Immunreaktion nach sich zieht. Wechselwirkungen mit den Krankheitserregern, welche die angeborene Immunreaktion ausgelöst haben, bedingen die Differenzierung dendritischer Zellen in aktivierte antigenpräsentierende Zellen als auch die Synthese von Cytokinen. Die antigenpräsentierenden Zellen befördern die Pathogene zu lokalen lymphatischen Organen, wo diese wiederum naiven T-Zellen präsentiert werden. Die T-Lymphozyten, welche stetig das lymphatische Gewebe durchwandern, differenzieren sich so zu T-Effektorzellen durch das sogenannte Priming. Diese Effektorzellen verbleiben nun entweder im Lymphorgan, wo sie durch die Aktivierung von B-Lymphozyten zur Einleitung der humoralen Immunantwort beitragen; oder sie wandern zum Ort des Geschehens aus, und leiten dort über zelluläre Mechanismen eine Immunantwort ein.

Auch wenn es möglich ist, einige Infektionserreger einzig durch das angeborene Immunsystem erfolgreich zu vernichten, so gelingt es doch der Mehrzahl der Pathogene diese Barriere zu überleben, was die essentielle Bedeutung des erworbenen Immunsystems für die Integrität des Organismus reflektiert. Dieser Umstand hängt grundlegend davon ab, dass das unspezifische Immunsystem lediglich Krankheitserreger aufgrund eines relativ unspezifischen repetitiven Molekülmusters erkennen kann. Dahingegen gelingt es den Zellen des erworbenen Immunsystems, quasi auf jedes mögliche Pathogen zu reagieren. So können B-Zellen in etwa zwischen 10^{11} Antigenen unterscheiden, während dieser Wert für T-Zellen auf circa 10^{15} geschätzt wird. Dieses Vermögen geht auf Genumlagerungen und somatische Mutationen ihrer Rezeptoren als antigenerkennende Moleküle zurück und hat sich im Laufe der Evolution entsprechend weiterentwickelt.

Ein weiteres Merkmal des erworbenen Immunsystems, neben dieser immensen Spezifität gegenüber Antigenen, ist die immunologische Toleranz. Sie wird postnatal erworben und begründet die Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen, wodurch

eine Aktivierung der Immunreaktion durch körpereigene Merkmale unterbunden wird. Ist diese Toleranz gestört, so resultieren Autoimmunkrankheiten, wie beispielsweise die RA. Die Selbst-/Nicht-Selbst-Diskriminierung wird durch regulatorische T-Zellen sowie durch das MHC- (major histocompatibility complex) beziehungsweise HLA- (humanes Leukozytenantigen) –System vermittelt.

Ferner hat das erworbene Immunsystem das Potential, ein immunologisches Gedächtnis zu generieren. So gelingt es, eine erneute Reaktionen auf denselben Erreger effizienter und schneller zu erzeugen, wodurch Krankheitssymptome reduziert oder verhindert werden können (Löffler & Petrides, 2002, S. 1105f; Mahlke et al., 2009, S. 141, 407, 558).

2.3.3.2. Der B-Zell-Rezeptor

Die Antigenerkennungsmoleküle der B-Lymphozyten bezeichnet man als Immunglobuline (Ig). Ist ein Ig auf der Oberfläche von B-Zellen lokalisiert, so fungiert es als membrangebundener Rezeptor und wird als B-Zell-Rezeptor (BCR) bezeichnet. Grundsätzlich bedingen die Gestalt und die physiochemischen Eigenschaften der Antigenbindungsstelle die hohe Spezifität für das jeweilige Antigen, wobei das Spektrum der Spezifität immens ist und jede individuelle B-Zelle ein Ig mit nur einer einzigen Spezifität produziert. Plasmazellen sind ausdifferenzierte B-Zellen und synthetisieren und sezernieren Antikörper derselben Spezifität. Somit ist B-Zellen vor allem die Aufgabe zuzuordnen, extrazelluläre Krankheitserreger durch ihre Antikörper zu binden.

Antikörper bestehen aus drei gleich großen Abschnitten, welche die Form eines Y bilden. Diese Abschnitte bestehen aus zwei verschiedenen Arten von Polypeptidketten. Es sind dies zwei identische schwere und zwei identische leichte Ketten, die untereinander über Disulfidbrücken verbunden sind.

Die beiden Arme des Y sind identisch, werden als Fab-Fragment (fragment antigen binding) bezeichnet und beinhalten jeweils die gesamten leichten Ketten, die mit dem oberen Teil jeweils einer schweren Kette verbunden sind. An der aminoterminalen Spitze dieser Arme befinden sich zwei identische antigenbindende Stellen, die die variable V-Region bilden. Sie ist von Antikörper zu Antikörper unterschiedlich und ermöglicht den Immunglobulinen, ihre spezifischen Antigen durch Vernetzung sicherer und stabiler zu binden.

Das Bein des Y hat keinerlei antigenbindende Funktion, interagiert jedoch mit Effektormolekülen und Effektorzellen, und wird, da es leicht kristallisiert, als Fc-Fragment (fragment crystallizable) bezeichnet. Es wird durch die carboxyterminalen Domänen beider schwerer Ketten gebildet. Zusammen mit der flexiblen Gelenkregion, welche die Arme mit dem Bein des Y verbindet, und dem antigenbindungsfernen Abschnitt des Fab-Fragmentes bildet das Bein des Antikörpermoleküls die konstante C-Region. Dieser Abschnitt variiert nicht so stark, wie die V-Region und ist für die Festlegung des Isotyps und somit der funktionellen Eigenschaften verantwortlich. Anhand der konstanten Region werden die Immunglobuline in fünf Hauptgruppen beziehungsweise Isotypen, explizit IgM, IgD, IgG, IgA und IgE unterteilt. Die Akti-

vierung jeweils verschiedener Effektormechanismen ist durch diese unterschiedlichen Hauptklassen gegeben.

Das Antikörpermolekül hat also zwei unterschiedliche Funktionen, welche auch strukturell voneinander getrennt sind. Die Erkennungsfunktion soll die Moleküle des Erregers, welches die Immunantwort ausgelöst hat, spezifisch binden, was deren Neutralisierung oder Opsonierung zur Folge haben kann.

Die Effektorfunktion leitet Eliminierungsmechanismen ein, indem andere immunkompetente Zellen und Moleküle angelockt werden, welche die Zerstörung des Pathogens übernehmen.

Da beim BCR allerdings der konstante Abschnitt in die Membran integriert ist, kann dieser die Effektorfunktion nicht ausführen. Durch Bindung eines Infektionserregers an die variable Region wird eine intrazelluläre Signaltransduktion hervorgerufen, was zur Aktivierung des B-Lymphozyten führt. Dieser wiederum startet die klonale Expansion, sowie die spezifische Antikörperproduktion (Mahlke et al., 2009, S.141-150).

2.3.3.3. Der T-Zell-Rezeptor und dessen Antigenerkennung

Auch wenn die Antigenerkennungsmoleküle der T-Lymphozyten denen der B-Lymphozyten strukturell nicht unähnlich sind, so sind erstere lediglich als Rezeptoren auf der Zelloberfläche lokalisiert. Dieser Unterschied reflektiert zudem die funktionellen Differenzen zwischen diesen beiden Zelltypen. Während B-Zellen durch ihre löslichen Antikörpermoleküle das extrazelluläre Kompartiment des gesamten Organismus nach Pathogenen absuchen können, sind T-Zellen darauf spezialisiert, mit anderen Zellen zu interagieren. Dies kann durch interzelluläre Wechselwirkungen beispielsweise derart gestaltet sein, dass T-Lymphozyten antigenpräsentierende Zellen beziehungsweise infizierte Zellen abtöten.

T-Zell-Rezeptoren (TCRs) haben, wie auch B-Zell-Rezeptoren einen konstanten und einen variablen Abschnitt. Der TCR ist dem Fab-Fragment des B-Zell-Rezeptors ähnlich; besteht also –als Heterodimer, welches über Disulfidbrücken verbunden ist- aus zwei unterschiedlichen Ketten, wobei die variablen Regionen jeder Kette die benachbarten Antigenbindungsstellen bilden.

Anders als Immunglobuline können T-Zell-Rezeptoren lediglich solche pathogenen Strukturen erkennen, die über die Oberfläche körpereigener Zellen präsentiert werden. Auch bindet der TCR ein Antigen nicht direkt in seinem naiven Zustand, sondern lediglich an kleine Peptidsequenzen des Pathogens, welche wiederum an MHC-Moleküle auf der Zelloberfläche gebunden sind.

MHC-Moleküle sind spezialisierte Glykoproteine auf der Oberfläche infizierter Zellen und werden durch eine große Anzahl von Genen, dem Haupthistokompatibilitätskomplex, codiert. Innerhalb unserer Bevölkerung existieren von jedem MHC-Molekül viele unterschiedliche Varianten, das heißt, es liegt ein ausgeprägter MHC-Polymorphismus vor, wodurch die Anzahl der krankheitserregenden Peptide, welche erkannt werden können erhöht wird. Des Weiteren existiert eine MHC-Abhängigkeit beziehungsweise MHC-Restriktion, was bedeutet, dass jeder individuelle TCR spezifisch für eine bestimmte MHC-Antigen-Kombination ist.

MHC-Moleküle werden in zwei Klassen eingeteilt, die MHC-Klasse-I- und die MHC-Klasse-II-Moleküle. Auch wenn sie diverse Unterschiede haben, so sind sie sich doch in Ihrer Grundstruktur recht ähnlich. Beide bestehen als Transmembranproteine aus vier Domänen und verfügen in ihren membranfernen Domänen über eine Furche, die der Peptidbindung dient. Wäh-

rend MHC-I-Moleküle auf allen kernhaltigen Zellen lokalisiert sein können, befinden sich MHC-II-Rezeptoren lediglich auf Zellen des Immunsystems, explizit auf B-Zellen, dendritischen Zellen und Makrophagen. Es sind jedoch nicht nur deren Lokalisation unterschiedlich, sondern auch deren jeweilige Mechanismen der Prozessierung und Präsentation von Antigenen.

MHC-I-Moleküle präsentieren Antigene, die von intrazellulär synthetisierten Tumor-Antigenen oder viralen Proteinen stammen, nachdem diese im Proteasom, einer multikatalytischen Protease, fragmentiert worden sind. Durch spezialisierte TAP-Transporter werden die entstandenen Peptidfragmente ins endoplasmatische Retikulum befördert und dort an MHC-I-Moleküle gebunden. Der so entstandene MHC-Antigen-Komplex wird über den Golgi-Apparat an die Zelloberfläche befördert. Auf die selbe Art und Weise werden auch körpereigene Peptide auf jeder kernhaltigen Zelle präsentiert, wodurch diese als „selbst“ erkannt wird.

MHC-II-Moleküle präsentieren Antigene extrazellulärer Pathogene, indem diese zuvor nach erfolgreicher Endocytose in sauren Endosomen durch Kathepsin-Proteasen fragmentiert worden sind. Bevor das MHC-II-Molekül mit dem Antigen fusionieren kann, muss von dem Rezeptor noch die sogenannte invariante Kette abgetrennt werden, welche sozusagen als Platzhalter fungiert. Sobald dieser Austausch stattgefunden hat, erfolgt der Transport des MHC-II-Antigenkomplexes an die Zelloberfläche.

Um schließlich eine sichere Bindung des TCR an seinen Peptidantigen-MHC-Komplex zu gewährleisten, sind weitere Wechselwirkungen nötig, die die Bindung zwischen der T-Zelle und dem MHC-Molekül stabilisieren. Dies wird durch Corezeptoren, welche auf den T-Zellen lokalisiert sind, ermöglicht. Es handelt sich hierbei um Zelloberflächenproteine, welche als CD4- beziehungsweise CD8-Corezeptoren bezeichnet werden. Für eine effiziente Antigenerkennung assoziieren CD4- oder CD8-Moleküle mit dem TCR auf der Zelloberfläche und binden an den Abschnitt des MHC-Peptid-Komplexes, der der Peptidbindungsstelle fern liegt.

MHC-Klasse-I-Moleküle und MHC-Klasse-II-Moleküle werden unterschiedlich von den Corezeptoren CD4 und CD8 der T-Zell-Rezeptoren erkannt. MHC-I-Antigen-Komplexe werden durch CD8-T-Zellen gebunden. Handelt es sich um eine naive T-Zellen, so erfolgt deren Aktivierung durch die präsentierende Zelle. Wird das Pathogen-Rezeptor-Konglomerat andererseits cytotoxischen T-Zellen präsentiert, so werden die antigenpräsentierenden Zellen durch diese T-Zellen vernichtet, damit der Wirtsorganismus von einer Infektion befreit wird.

CD-4-T-Zellen erkennen MHC-Klasse-II-Peptid-Komplexe und aktivieren die jeweilige Effektorzelle, so dass diese dann gegen das endocytotisch aufgenommene Pathogen aktiv werden. Handelt es sich bei der antigenpräsentierenden Zelle um einen Makrophagen, so tötet dieser das Pathogen und baut es anschließend auch ab. Falls es B-Zellen sind, welche ein Pathogenfragment den CD4-T-Zellen präsentieren, so werden erstere durch deren Aktivierung dazu hingeleitet spezifische Immunglobuline zu sezernieren (Löffler & Petrides, 2002, S. 1106f; Mahlke et al., 2009, S. 142, 157-176, 227-268).

2.3.3.4. Die T-Zell-vermittelte Immunität

T-Zellen reifen im Thymus, wo sie ihre Fähigkeit, zwischen Selbst und Nicht-Selbst zu differenzieren erlernen. Sobald sie diese zentrale Toleranz erworben haben beziehungsweise die Reifung vollendet ist, gelangen diese in die Blutbahn. Wandern sie an einem peripheren lymphatischen Organ vorbei, so ziehen sie durch das Lymphgewebe hindurch, und verlassen dieses wieder durch die Lymphgefäße, über welche sie dann wieder in die Blutbahn gelangen. T-Zellen, die noch keinerlei Kontakt zu ihrem Antigen gehabt haben, werden als naive T-Zellen bezeichnet.

Der entscheidende Faktor der spezifischen Immunantwort ist die Aktivierung naiver T-Zellen durch antigenpräsentierende Zellen. Diesen Vorgang nennt man Priming und er findet im lymphatischen Gewebe statt. Die für diese Aktivierung relevantesten Zellen sind spezialisierte dendritische Zellen, welche als Bestandteil des angeborenen Immunsystems am Ort des Geschehens Pathogene aufnehmen und somit aktiviert werden. Die aktivierten dendritischen Zellen gelangen anschließend zum lokalen lymphatischen Gewebe, wo sie sich so weit differenzieren, dass sie den noch naiven T-Zellen pathogene Strukturen wirkungsvoll präsentieren können.

Durch diesen Prozess wird die Differenzierung und Proliferation der T-Zellen in Gang gesetzt, die nun als T-Effektorzellen bezeichnet werden. Zielzellen sind solche Zellen, auf welche die T-Zellen einwirken.

Der Vorgang der Aktivierung von T-Zellen mit anschließender Differenzierung und Vermehrung selbiger ist die primäre zellvermittelte Immunantwort. Im Zuge dieser Umwandlung von naiven T-Zellen zu hoch effizienten T-Effektorzellen werden zudem T-Gedächtniszellen gebildet. Diese langlebigen Zellen reagieren bei wiederholtem Kontakt mit demselben Pathogen besonders schnell, was der Etablierung einer endogenen Schutzfunktion gleichkommt.

In der Regel überleben naive T-Zellen einige Jahre, ohne dass deren Apoptose eingeleitet wird oder dass eine regelmäßige Mitose stattfindet. Erst nach ihrer Aktivierung treten sie wieder in einen regelrechten Zellzyklus ein. Es beginnt dann ebenfalls die Produktion einer großen Menge an Tochterzellen, welche sich ebenfalls zu T-Effektorzellen differenzieren.

Grundsätzlich geht man von drei verschiedenen Signaltypen aus, welche für die erfolgreiche Aktivierung naiver T-Zellen von Nöten sind. Primär ist die Bindung des T-Zell-Rezeptors an

seinen Antigen-MHC-Komplex essentiell, welcher durch CD4- oder CD8-Corezeptoren unterstützt wird, wodurch die Aktivierung eingeleitet wird. Ferner sind zwei weitere costimulierende Signale unabdingbar für eine nachhaltig wirksame Aktivierung. Das am meisten untersuchte costimulierende Molekül der zweiten Signalart ist das sogenannte B7-Molekül auf antigenpräsentierenden Zellen. Es bindet an der T-Zelle an seinen Rezeptor CD28, wodurch das Überleben und die optimale klonale Proliferation der T-Zelle gewährleistet wird. Die dritte Signalart wird ebenfalls von antigenpräsentierenden Zellen übermittelt. Es sind dies vornehmlich Cytokine welche den Differenzierungsweg und somit den Subtypus der T-Effektorzelle festlegen.

Die Costimulation induziert die Produktion von Interleukin-2 (IL-2) und des hoch affinen Rezeptors auf der Zelloberfläche von T-Zellen. Diese Synthese übernehmen die T-Zellen selbst und sie findet bei nicht eintretender Costimulation auch nicht statt, was dann das Absterben der T-Zellen zur Folge hat. Dieser komplexe Aktivierungsweg soll dazu dienen, dass T-Zellen nicht auf körpereigene Strukturen reagieren.

Es sind, wie zuvor bereits beschrieben, die unterschiedlichen Formen der dritten Signalart, die bestimmen, welcher Typ an T-Effektorzelle durch Differenzierung nach Antigenkontakt gebildet wird. CD8-T-Zellen töten infizierte Zielzellen sehr präzise ohne dass benachbarte gesunde Zellen tangiert werden, wodurch einer zu großen Gewebeschädigung vorgebeugt wird. CD4- T_H1 -Zellen (T_H =T-Helferzelle) aktivieren Makrophagen, die dann intrazelluläre Pathogene vernichten. Sowohl CD4- T_H1 -Zellen als auch CD4- T_H2 -Zellen unterstützen B-Zellen bei der Produktion von Antikörpern, wodurch sie in die humorale Immunantwort involviert werden. Insbesondere CD4- T_H2 -Zellen induzieren zudem den Isotypenwechsel zu IgE, welchen für die Parasitenabwehr und bei allergischen Reaktionen von Bedeutung ist. CD4- T_H17 -Zellen sezernieren IL-17, wodurch in der frühen Phase einer erworbenen Immunantwort neutrophile Granulozyten an den Infektionsherd geleitet werden. Schließlich unterdrücken sogenannte regulatorische T-Zellen eher die spezifische Immunantwort, wodurch die Immunreaktion kontrolliert beziehungsweise begrenzt von statten gehen soll und Autoimmunprozesse vermieden werden sollen (Löffler & Petrides, 2002, S. 1110-1118; Mahlke et al., 2009, S. 407-472).

2.3.3.5. Die B-Zell-vermittelte Immunität

Im Knochenmark entwickeln sich aus hämatopoietischen Stammzellen zunächst unreife B-Lymphozyten in Unabhängigkeit von Antigenen. Die weitere Differenzierung, welche auch im Knochenmark oder in sekundären lymphatischen Organen stattfindet, geschieht allerdings nur in Gegenwart von Antigenen. Sie ist durch diverse Stadien der Genumlagerung, Transkription und Translation der Ig-Gene charakterisiert. Reife B-Leukozyten exprimieren neben B-Zell-Rezeptoren eines Isotyps zudem den Oberflächenmarker CD19. Die Endstufe der B-Zell-Differenzierung ist die sogenannte Plasmazelle, die dann Immunglobuline eines Isotyps synthetisiert und sezerniert. Alternativ kann können aktivierte B-Zellen auch zu ruhenden Gedächtniszellen werden.

Die von B-Zellen sezernierten Antikörper stellen die humorale Immunantwort. Eine Vielzahl intrazellulärer Pathogene vermehrt sich, indem diese Krankheitserreger durch das extrazelluläre Kompartiment von Zelle zu Zelle wandern, wodurch sich dann die intrazelluläre Infektion ausbreiten kann. Die Immunglobuline bekämpfen Pathogene, die sich im extrazellulären Raum aufhalten.

Der B-Zell-Rezeptor ist essentiell für die initiale Aktivierung von B-Zellen. Hierbei übernimmt dieser zwei Aufgaben. Zum einen gibt er die Information, falls ein Antigen an ihn gebunden hat durch intrazelluläre Signaltransduktion weiter. Zum anderen ist der BCR dafür zuständig, den Infektionserreger ins Zellinnere hineinzuschleusen, so dass dort dessen Fragmentierung und die anschließende Präsentation mithilfe von MHC-II-Molekülen an der Zelloberfläche erfolgen kann. Somit werden antigenspezifische T-Helferzellen aktiviert, welche Cytokine zur Aktivierung der B-Zelle aussenden. Es existiert jedoch auch eine T-Zell-unabhängige Aktivierung der B-Lymphozyten, wobei dann das Antigen selbst das Aktivierungssignal an die B-Zelle vermittelt.

Allerdings sind, wie bei der T-Zell-Aktivierung, ebenfalls für eine erfolgreiche T-Zell-vermittelte B-Zellaktivierung costimulatorische Signale unabdingbar. Die bereits oben beschriebene Bindung des B7-Moleküls an CD28 auf der T-Zelle induziert den CD40-Liganden (CD40L) auf der T-Zelle der Wechselwirkungen mit dem CD40-Rezeptor auf der B-Zelle einget.

Die CD40L-CD40-Bindung ist für die Aktivierung einer B-Zelle essentiell. So wird der Übergang eines ruhenden B-Lymphozyten in den Zellzyklus angestoßen. Die von TH2-Zellen se-

zernierten Cytokine, insbesondere Interleukin-4, -5 und -6, bewirken die Vermehrung sowie und steuern die Differenzierung zu sich klonal proliferierenden Plasmazellen beziehungsweise zu Gedächtniszellen. Zudem können diese Cytokine einen Isotypenwechsel der zu produzierenden Antikörper induzieren. Schließlich führen sie auch zu einer Veränderung der antigenbindenden Eigenschaften durch somatische Hypermutation in dem Genareal der variablen Region der Antikörper. Diese Vorgänge bezwecken eine hoch affine Antigen-Antikörper-Bindung.

Plasmazellen besitzen nur noch sehr wenig Oberflächenimmunglobulin und exprimieren auch keine MHC-II-Moleküle mehr. Ihre Funktion besteht darin, spezifische Antikörper zu produzieren, wobei sie ihre Fähigkeit, den Isotypen ihres synthetisierten Antikörpers zu wechseln oder eine somatische Hypermutation zu vollziehen, im Zuge ihrer Ausdifferenzierung verloren haben.

Die sezernierten Antikörper binden spezifisch an ihr Antigen. Ihr Beitrag zur Immunität, wird durch drei Mechanismen übernommen. Die sogenannte Neutralisierung verhindert, dass sich Pathogene an Körperzellen anheften oder dass ihre Toxine auf den Organismus einwirken. Weiterhin besiedeln Antikörper die Oberfläche von Krankheitserregern, so dass durch dieses Prinzip der Opsonierung die Phagozytose gefördert wird. Schließlich können an ihr Antigen gebundene Antikörper das Komplementsystem über den klassischen Weg aktivieren, was dazu führt, dass die aktivierten Komplementproteine, die Opsonierung verstärken beziehungsweise einige Erreger direkt lysieren und vernichten (Löffler & Petrides, 2002, S. 1124-1128; Mahlke et al., 2009, S. 479-526).

2.4 Interleukin-6 und das Lipopolysaccharid-Bindende-Protein

2.4.1. Interleukin-6

Das Interleukin 6 (IL-6) ist ein aus 184 Aminosäuren bestehendes proinflammatorisches Cytokin in monomerer Form. Aufgrund unterschiedlicher Phosphorylierungen und Glykosilierungen liegt das Molekulargewicht zwischen 21,50 und 18,00 kDa.

Das Interleukin-6 wird von diversen Zellen synthetisiert, unter anderem von Endothelzellen, Keratinozyten, T-Zellen, dendritischen Zellen und Makrophagen, wobei die letztgenannten beiden Vertreter als Hauptproduzenten fungieren. Es ist in allen Körperflüssigkeiten zu finden.

Die Produktion und Sezernierung dieses Cytokins wird durch die Bindung eines Antigens an einen Toll-ähnlichen Rezeptor ausgelöst. Die Freisetzung erfolgt mit einer Latenzzeit von etwa drei bis vier Stunden nach Aktivierung des Rezeptors. Das Interleukin-6-Molekül hat nur eine Halbwertszeit von einigen Sekunden. Im Blutplasma bindet IL-6 an das alpha-2-Makroglobulin, was den raschen Abbau inhibiert.

Der membranständige Interleukin-6 Rezeptor ist lediglich auf Hepatocyten und auf Leukozyten lokalisiert und wird auch als CD 126-Rezeptor bezeichnet. Im Extrazellulärraum bindet IL-6 zudem an einen löslichen Interleukin-6 Rezeptor. So bildet sich ein Interleukin-6/Interleukin-6-Rezeptor-Komplex. Dieser assoziiert sich mit dem membrangebundenen Glykoprotein gp130, welches auf der Zellmembran vieler Zellarten lokalisiert ist. Dieses Glykoprotein wird ebenfalls, als Folge der IL-6 Bindung an seinen membranständigen Rezeptor, aktiviert und ist für den Beginn der intrazellulären Signalweitergabe verantwortlich.

Das Spektrum der durch IL-6 hervorgerufenen biologischen Aktivitäten ist sehr breit verteilt; sie dienen der Koordination der Reaktionen des Organismus auf eine Infektion. Das Interleukin-6 übernimmt eine entscheidende Rolle bei der Auslösung der Akute-Phase-Reaktion in der Leber, indem es die Hepatocyten zur Synthese von Akute-Phase-Proteinen anregt und die Ausschüttung von Cortisol fördert.

Es entfaltet seine Wirkung auch auf Lymphocyten, indem es durch deren Aktivierung die Erhöhung der Antikörperproduktion anregt und somit zur Verstärkung der Immunantwort seinen Beitrag leistet. Es fördert in diesem Zusammenhang auch die Proliferation und Differenzierung von B- und T-Zellen.

Zudem stimuliert IL-6 das Endothel des Knochenmarks, neutrophile Zellen auswandern zu lassen, welche die Phagozytose und die Entzündungsreaktion verstärken. Des Weiteren fördert es im Knochenmark die Differenzierung von hämopoetischen Vorläuferzellen.

Interleukin-6 beeinflusst ferner den Hypothalamus, so dass ein Ansteigen der Körpertemperatur eingeleitet wird. Durch Fieber kann die Immunantwort auf vielerlei Art und Weise effektiver gestaltet werden. Es wirkt demnach als endogenes Pyrogen. Die Erhöhung der Körpertemperatur wird hierbei durch die Mobilisierung von Proteinen und anderen energiereichen Verbindungen aus dem Muskel- und Fettgewebe angetrieben und ermöglicht. Dieser Prozess wird ebenfalls durch das Interleukin-6 induziert.

Jegliche Entzündungsreaktionen und Gewebsschädigungen sind durch einen Anstieg der IL-6 Konzentration gekennzeichnet. So kann diese beispielsweise bei einer Sepsis bis auf das 1000fache erhöht sein.

Ein Interleukin-6 Rezeptor-Knockout wird durch die kompetitive Blockade des Rezeptors mit dem Rezeptor-Antikörper Tocilizumab ermöglicht. Es resultiert unter anderem eine abgeschwächte Akute-Phase-Reaktion sowie eine verminderte Antikörperproduktion (Mahlke et al., 2009, S. 79, 108, 119, 454, 1008).

2.4.2. Das Lipopolysaccharid

Pathogene Mikroorganismen tragen an ihrer Oberfläche in der Regel repetitive Strukturen, welche –wie zuvor bereits beschrieben- als pathogenassoziierte molekulare Muster (PAMP) bezeichnet werden. Die entsprechenden Rezeptoren sind die sogenannten Mustererkennungsrezeptoren (PRR).

Die Zellmembran gramnegativer Bakterien setzt sich aus einer inneren sowie aus einer äußeren Zellwand zusammen. Während die innere Membran relativ dünn ist und aus einer Matrix aus Proteoglykanen aufgebaut ist, besteht die äußere Zellmembran aus Lipiden, in welche Proteine und Lipopolysaccharide (LPS) integriert sind.

Lipopolysaccharide sind ein charakteristisches Merkmal gramnegativer Bakterien und stellen ein pathogenassoziiertes molekulares Muster dar. Die Komponenten des LPS vieler Bakterien sind toxisch. Im Gegensatz zu sezernierten Toxinen, die als Exotoxine benannt werden, werden die toxischen Bestandteile von Bakterien traditionell als (bakterielle) Endotoxine bezeichnet, wozu auch das LPS zählt. Während das LPS für das Überleben des Bakteriums essentiell ist, so löst es im befallenen Organismus diverse Reaktionen wie beispielsweise Fieber aus und führt bei einem systemischen Eindringen zum septischen Schock, der durch den Zusammenbruch des Kreislaufs und des Atemsystems gekennzeichnet ist.

Die molekulare Struktur des Lipopolysaccharids kann strukturell und funktionell in drei Abschnitte eingeteilt werden. Das sogenannte Lipid A ist für die Toxizität des LPS verantwortlich. Es ist die hydrophobe Verankerung in der äußeren Zellmembran eines Bakteriums und besteht aus phosphorylierten Glykosaminen. Als eigentliches Endotoxin kann es strukturell von Bakterienart zu Bakterienart unterschiedlich gestaltet sein.

Die Kernregion des LPS ist mit dem Lipid A verbunden. Dieser Abschnitt kann wiederum in zwei strukturell unterschiedliche Regionen eingeteilt werden, wobei das innere Kernstück an das Lipid A bindet und das äußere Kernstück mit dem dritten Abschnitt des LPS, dem sogenannten O-Antigen, in Verbindung tritt. Die Kernregion ist ein Oligosaccharid und setzt sich in der Regel aus 10 bis 15 verschiedenen Monosacchariden zusammen. Das äußere Kernstück zeichnet sich durch eine größere strukturelle Diversität aus als das innere Kernstück.

An die Kernregion des LPS fügt sich das O-Antigen an. Es ist ein Polysaccharid, wobei es auch modifizierte Monosaccharide und Nicht-Kohlenhydrat-Anteile beinhalten kann. Es be-

steht allerdings aus weniger unterschiedlichen Monosacchariden als die Kernregion; enthält dafür repetitive Zuckersequenzen.

Das Lipopolysaccharid wird durch den Toll-ähnlichen Rezeptor TLR-4 erkannt. TLR-4 bildet Homodimere aus und lässt sich den Mustererkennungsrezeptoren (PRR) zuordnen. Der Rezeptor ist auf der Oberfläche von Zellen des angeborenen Immunsystems, beispielsweise auf Makrophagen oder dendritischen Zellen des Wirtsorganismus lokalisiert.

Allerdings kann der TLR-4 Rezeptor allein das LPS nicht binden. Für eine erfolgreiche Erkennung sind die Oberflächenproteine CD14 und MD-2 nötig. Zunächst assoziiert dabei CD14 mit dem Lipopolysaccharid. Der entstandene LPS-CD14-Komplex fungiert als eigentlicher Ligand des TLR-4 Rezeptors. Das Membranprotein MD-2 bindet bereits im Cytosol an TLR-4, mit der Konsequenz, dass TLR-4 ordnungsgemäß an die Zelloberfläche transportiert werden kann und den LPS-CD14-Komplex erkennen kann. Vom aktivierten TLR-4 Rezeptor gehen zwei verschiedene Signalwege aus, der sogenannte MyD88-abhängige- und der MyD88-unabhängige Weg. Über diese beiden Toll-Signalwege wird im Zellkern die Transkription von Genen, die für proinflammatorische Cytokine kodieren, stimuliert (Mahlke et al., 2009, S. 19, 73-77, 317; 158-162).

2.4.3. Das Lipopolysaccharid-Bindende-Protein (LBP)

Das LBP ist ein aus 456 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein, welches im Serum lokalisiert ist. Seine Masse beträgt 60 kDa und es gehört, wie auch das C-reaktive Protein, zu den Akute-Phase-Proteinen. Das LBP wird sowohl durch Hepatocyten als auch durch Epithelzellen des Intestinaltraktes und der Lunge synthetisiert und sezerniert. Die normale Konzentration im Serum liegt zwischen fünf bis zehn Mikrogramm je Milliliter mit einem Anstieg auf etwa 200 Mikrogramm je Milliliter innerhalb von 24 Stunden bei einer Akute-Phase-Reaktion. Dieser Konzentrationsanstieg im Zuge einer Inflammation wird durch die Cytokine Interleukin-1 und Interleukin-6 induziert, welche eine Erhöhung der Transkription der entsprechenden Gene hervorrufen (Ramadori, Meyer zum Buschenfelde, Tobias, Mathison, & Ulevitch, 1990; Ralf R. Schumann, Rietschel, & Loppnow, 1994; R. R. Schumann et al., 1990; Tobias et al., 1992; Vreugdenhil, Dentener, Snoek, Greve, & Buurman, 1999).

Das LBP spielt eine entscheidende Rolle bei der angeborenen Immunantwort auf eine Infektion mit gram-negativen Bakterien. Es bindet im Plasma mit einer hohen Affinität an das Lipid A des freien LPS. Das so gebundene LPS wird anschließend an das Membranprotein CD14 abgegeben (Mahlke et al., 2009, S. 76f).

Das LBP hat eine konzentrationsabhängige doppelte Funktion bei der Pathogenese einer Infektion mit gram-negativen Bakterien. Während relativ geringe Mengen die Aktivierung von CD14-tragenden Immunzellen verstärken, schränken hohe Konzentrationen des LBP die LPS-induzierten zellulären Reaktionen ein (Lamping et al., 1998). Das LBP beeinflusst also die durch das LPS induzierte Cytokinfreisetzung. Es kann somit lokale Entzündungsreaktionen verstärken, wobei es die Cytokinfreisetzung so weit triggert, als sei die LPS-Konzentration einhundertfach erhöht. Jedoch kann das LBP auch vor der systemischen Ausbreitung einer Inflammation bewahren, indem es das LPS neutralisiert (Dentener, Von Asmuth, Francot, Marra, & Buurman, 1993; Heumann et al., 1992; Schumann et al., 1994; Su, Simmons, & Wang, 1995).

Sowohl das LBP als auch CD14 sind essentielle Bestandteile bei dem physiologischen Erkennungsmechanismus von gram-negativen Bakterien durch das angeborene Immunsystem. Hierbei kann kein anderes Serumprotein die Aufgabe des LBP übernehmen, als Oponin für das LPS zu fungieren, welches dann den Transfer an das CD14-Oberflächenprotein vermittelt.

Dieser Mechanismus des LBP-abhängigen Transfers des LPS an CD14 ist absolut notwendig, um eine anschließende intrazelluläre Signaltransduktion in Gang zu setzen, welche in der Produktion von proinflammatorischen Cytokinen mündet. Somit ist die Funktion des LBP als Opsonin für das LPS direkt mit der Fähigkeit des LPS verknüpft, die Aktivierung der angeborenen Immunantwort nach einer entsprechenden Infektion auszulösen (Arditi et al., 1993; Dentener et al., 2000; Haziot, Ferrero, Lin, Stewart, & Goyert, 1995; Jack et al., 1997; Schumann et al., 1990; Triantafilou & Triantafilou, 2002; Tschaikowsky, Hedwig-Geissing, Schmidt, & Braun, 2011; Ulevitch & Tobias, 1999; Vreugdenhil et al., 1999; Wurfel et al., 1997).

3. Material und Methode

3.1. Patienten

Für diese Studie wurden 230 Patienten mit Gelenksbeschwerden im Zentrum für Molekulare Orthopädie, Königsallee 53-55 in 40212 Düsseldorf rekrutiert. Die jeweilige Diagnose wurde unter anderem anhand der klinischen Symptomatik sowie durch die Analyse aktueller Laborwerte bezüglich des Vorhandenseins einer Infektion mit Streptokokken, Borrelien, Chlamydien und Yersinien gestellt. Folgende drei unterschiedliche Diagnosen konnten bei den Patienten gestellt werden:

- degenerative Gelenkerkrankung
- reaktive Arthritis
- rheumatoide Arthritis

Allen teilnehmenden Patienten wurde vor der Blutentnahme eine Patienteninformation sowie eine Einwilligungserklärung in schriftlicher Form ausgehändigt, welche von den Patienten vor der Blutentnahme unterschrieben wurde. (s. Anhang I)

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf genehmigt. Das Aktenzeichen der Ethikkommission lautet 3788.

3.2. Blutentnahme und Blutprobe

Die Blutentnahme fand nach schriftlicher Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dieser Studie (s. Anhang I) durch das medizinische Personal des Zentrums für Molekulare Orthopädie, Königsallee 53-55 in 40212 Düsseldorf statt. Eine Blutentnahme war bei allen rekrutierten Patienten unabhängig von dieser Studie zur Diagnosenstellung indiziert. Die Blutprobe wurde zusätzlich auf die Konzentration von IL-6 und LBP untersucht. Die Bestimmung der IL-6 Konzentration erfolgte aus 100 Mikroliter EDTA-Plasma. Die Analyse der LBP-Konzentration erfolgte aus fünf Mikroliter Serum. Die Blutproben wurden im Labor Benrath, Labor für Hormon- und Infektionsserologische Diagnostik, Benrather Schloßallee 74 in 40597 Düsseldorf untersucht.

3.3. Geräte und Messmethodik

Die quantitative Bestimmung des IL-6 erfolgte durch das „IMMULITE 1000“. (Abb.1) Zur quantitativen Messung des LBP wurde das „IMMULITE 2000“ verwendet. (Abb. 2) Diese Geräte sind vollautomatische sequentielle Festphasen-Chemiluminiszenz-immunometrische Assays. Beide Geräte funktionieren nach dem selben bioanalytischen Prinzip eines Sandwich-Immunassays.



Abb. 3.3.1: Das IMMULITE 1000 Immunoassay System, Firma Siemens, Copyright: Siemens AG.

(<http://www.healthcare.siemens.de/immunoassay/systems/immulite-1000-immunoassay-system>)



Abb. 3.3.2: Das IMMULITE 2000 Immunoassay System, Firma Siemens, Copyright: Siemens AG.

(<http://www.healthcare.siemens.com/immunoassay/systems/immulite-2000-immunoassay-system>)

Vor der eigentlichen Messung wird vom Hersteller der Einsatz einer Ultrazentrifuge zur Klärung lipämischer Proben empfohlen. Wird hierbei die Zentrifugation der Serumproben vor dem völligen Abschluss der Gerinnung vorgenommen, so besteht die Möglichkeit, dass es zu Fibringerinnseln kommt. Zur Vorbeugung fehlerhafter Analyseergebnisse infolge von Gerinnseln ist daher sicherzustellen, dass die Gerinnung vor der etwaigen Zentrifugation vollständig abgeschlossen ist. Insbesondere muss beachtet werden, dass Proben von Patienten unter Antikoagulationstherapie eine verlängerte Gerinnungszeit aufweisen.

Im Anschluss an die etwaige Klärung der Blutproben wurde dann die eigentliche quantitative Messung des IL-6 und des LBP vorgenommen. Diese beiden Analyten können durch eine spezifische Antigen-Antikörper Bindung quantitativ nachgewiesen werden. Die feste Phase des Assays ist eine Kugel, welche mit monoklonalen Maus-Anti-IL-6- beziehungsweise Maus-Anti-LBP-Antikörpern beschichtet ist. Die flüssige Phase besteht aus alkalischer Phosphatase aus Rinderkalbsdarm, welche an einen polyklonalen Anti-IL-6 Schaf-Antikörper beziehungsweise an einen polyklonalen Anti-LBP Kaninchen-Antikörper konjugiert ist. Die Phosphatase liegt in beide Fällen in einer Pufferlösung vor und ist mit einem Konservierungsmittel versetzt.

Die jeweiligen Patientenproben und die flüssige Phase wurden in die beschichtete Kugel eingebracht und anschliessend 30 Minuten inkubiert. Während dieser Zeit bildet das IL-6 beziehungsweise das LBP einen Antikörper-Sandwichkomplex einerseits mit den monoklonalen Maus-Antikörpern auf der Kugel und andererseits mit den polyklonalen Antikörpern der flüssigen Phase. Sämtliche ungebundene Bestandteile wurden daraufhin durch spezielles zentrifugales Waschen entfernt. Danach wurde Chemilumineszenzsubstrat in die Kugel eingebracht, welches an die Antikörper-Sandwichkomplexe bindet. Schliesslich wurde eine pH-Wert Änderung in den Reaktionsgefäßen induziert, wodurch der gebundene Chemilumineszenzfarbstoff Licht emittiert. Die Intensität des emittierten wurde durch die Geräte gemessen. Diese Intensität ist der Menge des gebundenen IL-6 beziehungsweise LBP direkt proportional. Anhand einer Eichkurve konnte somit die quantitative Bestimmung beider Parameter erfolgen. (Bruhn et al., 2008, S. 57; Renz, 2009, S. 524-526)

3.4. Methodik der statistischen Auswertung

3.4.1. Stichprobenbeschreibung

Nach der Analyse aller Patientenproben erfolgte die statistische Auswertung der Messdaten. Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe von Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics, Version 22, durchgeführt. Hierbei wurden bei interferenzstatistischen Analysen, also bei Stichproben-basierten Analysen, die Ergebnisse mit $p < 0,05$ als signifikant beurteilt.

Der inhaltlichen statistischen Analyse ging zunächst eine quantitative Stichprobenbeschreibung voraus. Um die rekrutierten Patienten zu klassifizieren, wurden diese anhand der Parameter „Alter“ und „Geschlecht“ statistisch erfasst und diskriminierend beschrieben.

Zudem wurden die erfassten, gestellten Diagnosen quantitativ analysiert. Die Diagnosen reaktive Arthritis und rheumatoide Arthritis einerseits und degenerative Gelenkerkrankung als Kontrollgruppe andererseits sind die für die inhaltliche Fragestellung dieser Arbeit relevanten Diagnosen.

Die rekrutierten Patienten waren im Mittelwert 51,63 Jahre alt. (Tab.3.4.1, Diagramm 3.4.1)

Alter							
	N		Mittelwert	Median	Standart- abweichung	Minimum	Maximum
	Gültig	Fehlend					
Alter	230	0	51.63	51.50	13.543	11	82

Tab.3.4.1: Alter der Patienten

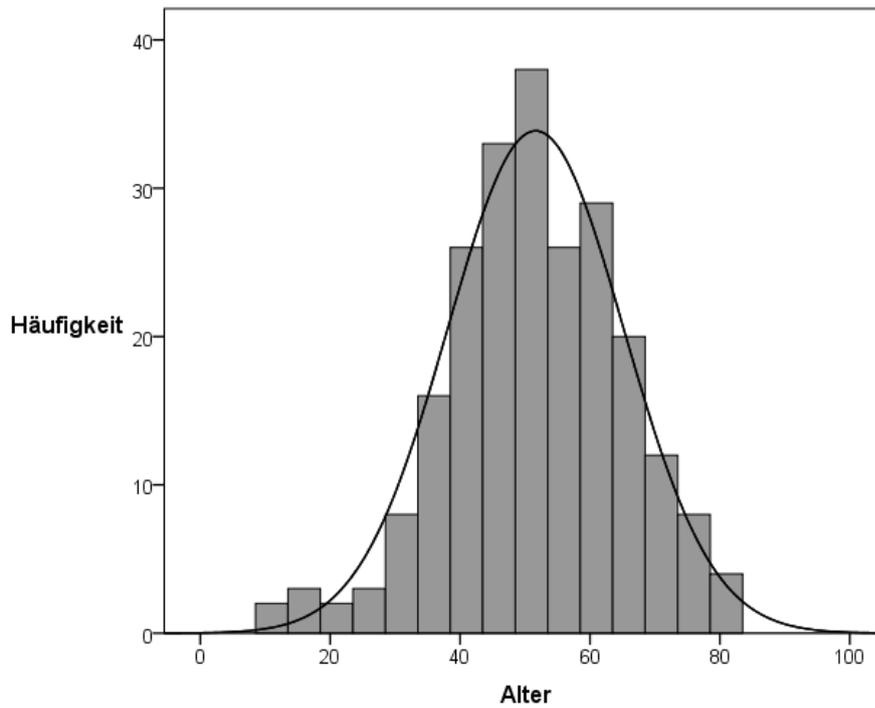


Diagramm 3.4.1: Das Alter der rekrutierten Patienten als Funktion der Häufigkeit graphisch dargestellt

Mehr als die Hälfte aller Patienten waren weiblich. (Tab.3.1.2, Diagramm 3.1.2)

Geschlecht			
		Häufigkeit	Prozent
Gültig	männlich	98	42.6
	weiblich	132	57.4
Gesamtsumme		230	100.0

Tab. 3.4.2: Verteilung des Geschlechts der Patienten

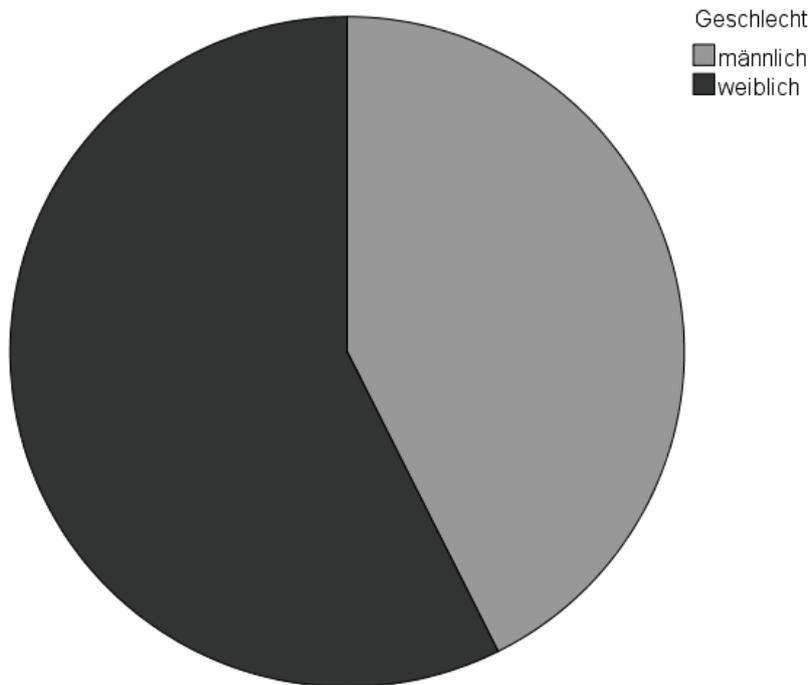


Diagramm 3.4.2: Graphische Anschauung zur Relation des Geschlechts aller Patienten

Insgesamt wurden für diese Studie 230 Patienten rekrutiert, bei denen anhand der klinischen Symptomatik und der Laborwerte eine Diagnose gestellt werden konnte, welche als ursächlich für den Gelenkerguss beziehungsweise die Gelenkbeschwerden der Patienten anzunehmen sind. Bei gut 78% aller Patienten konnten die Beschwerden degenerativen Gelenkerkrankungen zugeordnet werden. Bei einem weiteren Grossteil der Patienten konnte eine reaktive Arthritis auf Grund deutlich erhöhter bakterieller Titer im Serum diagnostiziert werden. Explizit wurden die Patienten aufgrund folgender Werte zu einer reaktiven Arthritis zugeordnet:

- In der Infektionsserologie für Chlamydien wies sowohl das IgG als auch das IgM einen positiven Wert auf, und/oder
- In der Infektionsserologie für Borrelien wies sowohl das IgG als auch das IgM einen positiven Wert auf, und/oder
- In der Infektionsserologie für Yersinien wies sowohl das IgG als auch das IgA einen Wert größer 30 U/ml auf, und/oder
- In der Infektionsserologie für den Epstein-Barr-Virus wies sowohl das IgG als auch das IgM einen Wert größer 150 U/ml auf, und/oder

- Die Klinische Chemie ergab in der Analyse des Antistreptolysin-Titers einen Wert größer 250 U/ml.

Aus dem Patientenkollektiv hatten hingegen nur relativ wenige Patienten eine rheumatoide Arthritis. (Abb. 3.4.3, Tab. 3.4.3)

Diagnose		Häufigkeit	Prozent
Gültig	Degenerative Gelenkserkrankung	180	78.3
	reA	41	17.8
	RhA	9	3.9
	Gesamtsumme	230	100.0

Tab. 3.4.3: Häufigkeit der gestellten Diagnosen

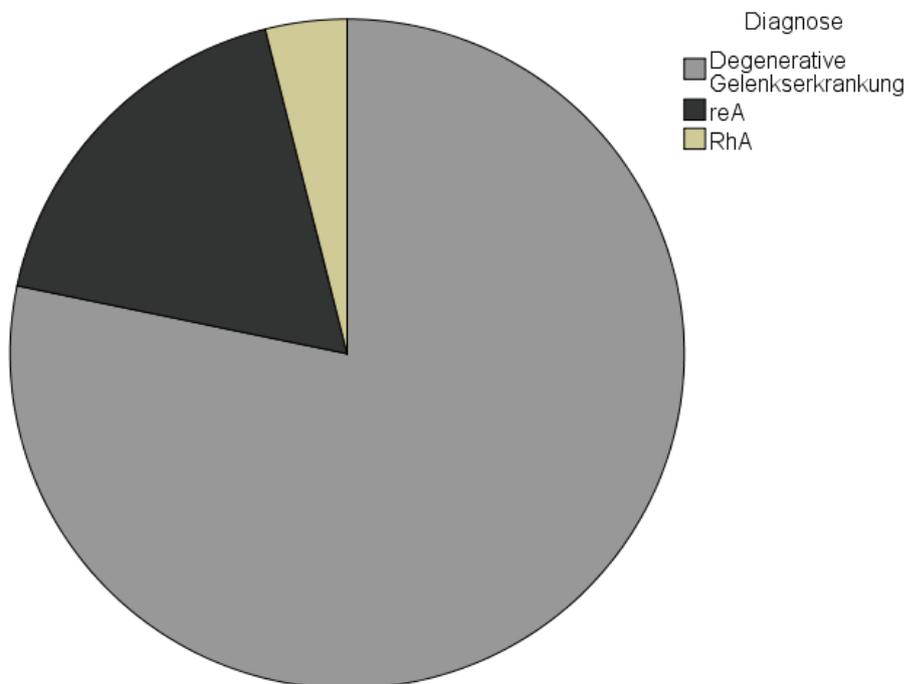


Abb. 3.4.3: Graphische Darstellung zur Häufigkeit der gestellten Diagnosen des Patientenkollektivs

3.4.2. Inhaltliche statistische Analyse

Im Rahmen dieser Arbeit wird die diagnostische Wertigkeit der Parameter IL-6 und LBP einerseits und der Parameter CRP und Leukozytenkonzentration andererseits zur Klärung der unterschiedlichen Ursachen von Gelenkergüssen vergleichend untersucht.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung fand die entsprechende statistische Auswertung der Messergebnisse strukturiert in vier aufeinander abgestimmten Etappen statt.

Im ersten Schritt wurde untersucht, ob IL-6- und LBP-Werte dazu geeignet sind, eine gegebene Diagnose vorherzusagen und zwischen den drei Gelenkerkrankungen zu differenzieren.

Im zweiten Schritt wurde untersucht, ob Leukozyten- und CRP-Werte dazu geeignet sind, eine gegebene Diagnose vorherzusagen und zwischen den drei Gelenkerkrankungen zu differenzieren.

Diese beiden statistischen Untersuchungen wurden methodisch durch eine Diskriminanzanalyse vorgenommen. Die Methode der Diskriminanzanalyse zählt zu den multivariaten Verfahren in der Statistik. Sie dient der Unterscheidung von zwei oder mehreren Gruppen, die mit mehreren Merkmalen (auch Variablen) beschrieben werden. Dabei kann sie Gruppen auf signifikante Unterscheidungen ihrer Merkmale prüfen und dafür geeignete oder ungeeignete Merkmale benennen. (Backhaus, K., 2006)

Im dritten Schritt wurde interferenzstatistisch untersucht, ob die Vorhersage einer gegebenen Diagnose durch IL-6- und LBP-Werte besser durchführbar ist, als durch Leukozyten- und CRP-Werte.

Im vierten und letzten Schritt wurde schliesslich untersucht, ob IL-6 und CRP, Leukozyten-, und CRP-Werte gemeinsam dazu geeignet sind, eine gegebene Diagnose vorherzusagen und zwischen den vier Gelenkerkrankungen zu differenzieren.

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe von Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics (Version 22) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Gemessene Parameter zur Diagnostik der Gelenkerkrankung

Im Rahmen dieser Studie werden einerseits das IL-6 und das LBP im Vergleich zum CRP und der Leukozyten Konzentration andererseits als diagnostische Parameter zur Diagnostik einer Gelenkerkrankung untersucht. Der physiologische Referenzwert des IL-6 soll 5,9 Pikogramm pro Milliliter EDTA-Plasma nicht überschreiten. Die physiologische Serumkonzentration des LBP liegt zwischen zwei und zehn Mikrogramm je Milliliter. Die Anzahl der Leukozyten sollte bei gesunden Patienten zwischen vier- und zehntausend pro Mikroliter EDTA-Blut liegen. Für die physiologische Konzentration des CRP ist ein Wert kleiner drei Milligramm pro Liter Serum anzunehmen. (Tab.4.1.1)

	Gemessene Variablen						
	N		Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
	Gültig	Fehlend					
IL-6	230	0	4.3318	1.0000	8.24274	1.00	59.40
LBP	230	0	5.487	5.000	3.0906	1.9	35.4
Leukozyten	230	0	6.6589	6.3550	1.98871	3.41	16.17
CRP	230	0	5.5367	1.7600	14.92777	.20	160.00

Tab.4.1.1: Statistische Auswertung der gemessenen Werte der untersuchten Parameter

In Tabelle 4.1.1 findet sich die statistische Auswertung der Ergebniswerte der zu testenden Parameter IL-6 und LBP. Ebenfalls sind diese Auswertungen für die Routineparameter, das CRP und die Leukozytenanzahl, vorgenommen worden. Die Tabelle zeigt, dass alle Parameter bei allen Patienten nachzuweisen waren und somit alle untersuchten Proben als gültig zu betrachten sind. Die vierte und fünfte Spalte gibt für den jeweiligen Parameter den errechneten Mittelwert und den Median an. Aus der sechsten Spalte ist die zugehörige Standardabweichung zu entnehmen. Die letzten beiden Spalten der Tabelle beschreiben den jeweils kleinsten

und größten Wert der für den entsprechenden Parameter bei allen untersuchten Proben gemessen wurde.

4.2. Häufigkeitsverteilung der Ergebniswerte der untersuchten Parameter

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde ferner analysiert, wie häufig die unterschiedlichen Ergebniswerte der jeweiligen Parameter vorzufinden waren. Im folgenden werden diese Auswertungen als Blockdiagramme aufgeführt und lassen einen anschaulichen Überblick über die Verteilung der Ergebniswerte der ermittelten Parametern aus den Patientenproben zu.

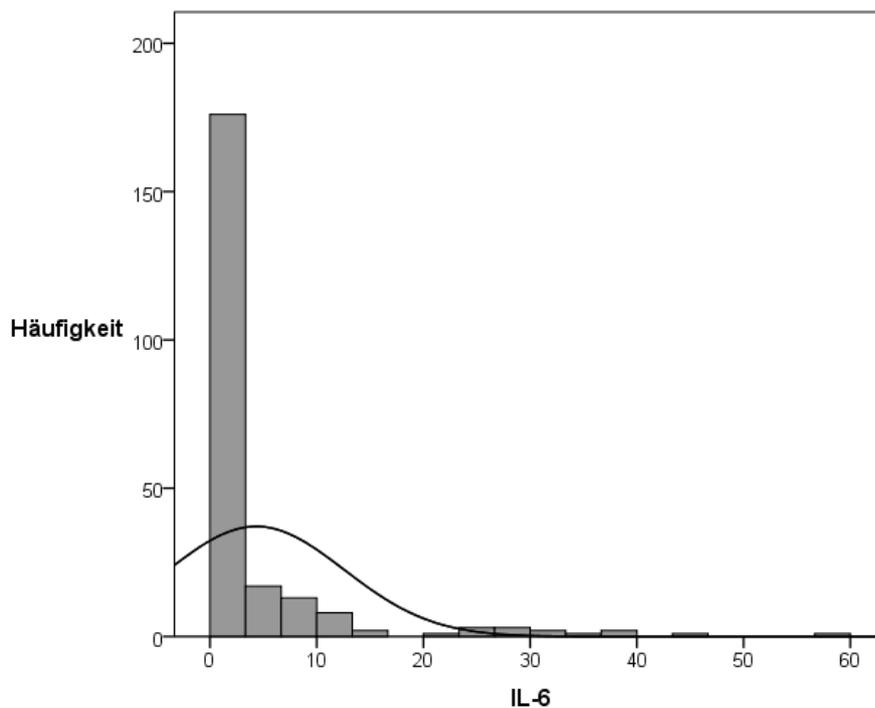


Abb. 4.2.1: Blockdiagramm zur Veranschaulichung der Häufigkeitsverteilung der Ergebniswerte des IL-6

Aus der obigen Abbildung wird ersichtlich, dass die meisten gemessenen Werte des IL-6 aus den Blutproben der Patienten zwischen null und zehn Piktogramm pro Milliliter EDTA-Blut liegen. Zudem ist der Grossteil der Ergebniswerte auch kleiner als der des Referenzmaximums für physiologische Werte des IL-6, welcher mit 5,9 pg/ml definiert ist.

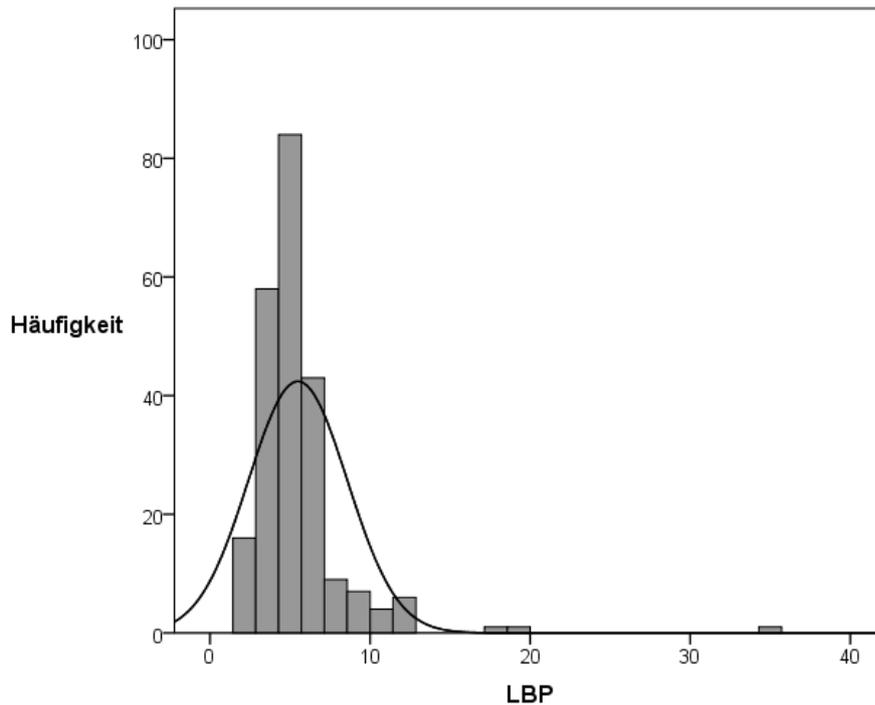


Abb. 4.2.2: Blockdiagramm zur Veranschaulichung der Häufigkeitsverteilung der Ergebniswerte des LBP

Der Abbildung 4.3.2 ist zu entnehmen, dass die Mehrheit aller gemessenen Werte des LBP aus den Patientenproben etwa zwischen 1,5 und zehn Mikrogramm pro Milliliter Serum vorzufinden sind. Somit liegt der Wert des LBP bei den meisten Patienten innerhalb des Referenzintervalls, welchen mit zwei bis zehn Mikrogramm LBP pro Milliliter Serum festgelegt ist.

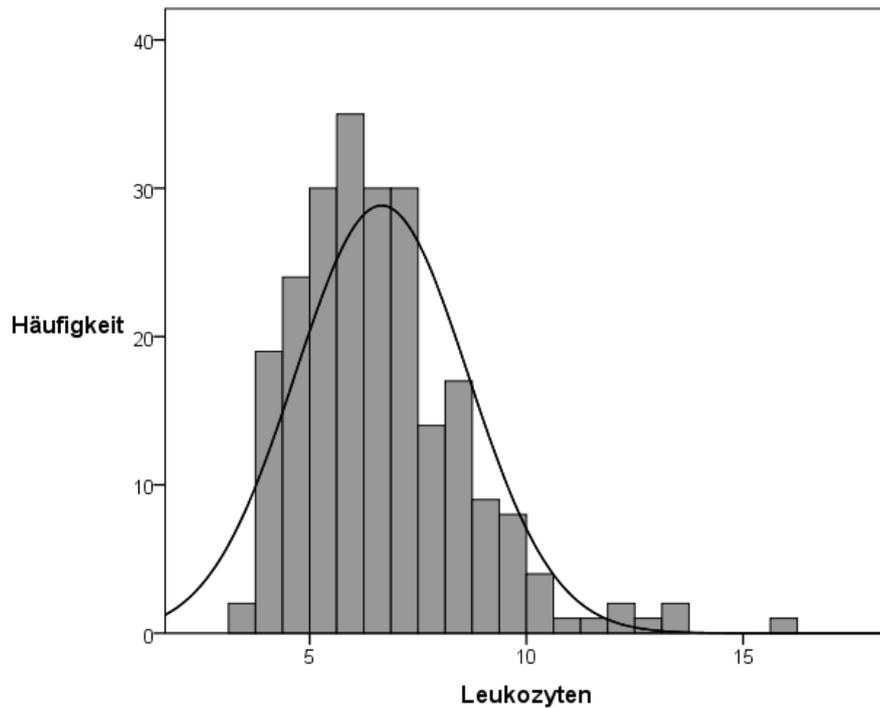


Abb. 4.2.3: Blockdiagramm zur Veranschaulichung der Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse der Leukozyten

Aus Abbildung 4.2.3 lässt sich die Verteilung der Leukozytenkonzentration aus den Patientenproben ablesen. Bei den meisten aller rekrutierten Patienten liegt die Anzahl der Leukozyten bei einem Wert zwischen etwa dreitausend und zehntausend pro Mikroliter EDTA-Blut. Somit ist bei den überwiegenden Patienten eine physiologische Leukozytenkonzentration auszumachen, da der Referenzwert der Leukozytenanzahl per Definition in einem Intervall zwischen vier- und zehntausend vorzufinden sein sollte.

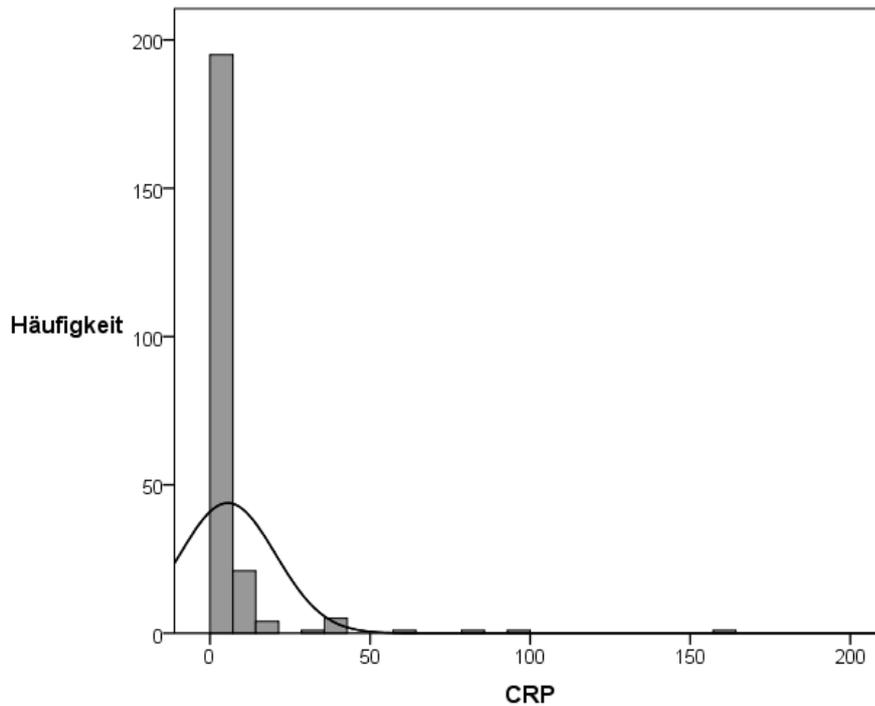


Abb. 4.2.4: Blockdiagramm zur Veranschaulichung der Häufigkeitsverteilung der Ergebniswerte des CRP

Aus dem oben abgebildeten Blockdiagramm ist ersichtlich, dass bei der Mehrheit der Patienten, welche an dieser Studie teilgenommen haben, der gemessene Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) kleiner als zehn Milligramm je Liter Serum war.

Der Referenzwert des CRP sollte bei gesunden Individuen, bei denen keine entzündlichen Prozesse auszumachen sind, nicht größer als drei Milligramm je Liter Serum sein.

Somit zeigt das obige Diagramm, dass bei den rekrutierten Patienten in der Mehrzahl keine extremen Abweichungen von diesem definierten Referenzmaximum vorlagen.

4.3. Auswertung zur diagnostischen Aussagefähigkeit von IL-6 und LBP

Es wurde untersucht, ob IL-6 und LBP dazu geeignet sind, eine gegebene Diagnose vorherzusagen und zwischen den drei Gelenkerkrankungen zu differenzieren. Es wurde eine Diskriminanzanalyse mit der abhängigen Variable „Diagnose“ (drei Gruppen) und den unabhängigen Variablen „IL-6“ und „LBP“ herangezogen.

4.3.1. Unterschiede in den Werten des IL-6 und des LBP zwischen den drei Diagnose-Gruppen

Der Logik dieser Diskriminanzanalyse folgend wurde hierbei zuerst getestet, ob sich die drei Diagnose-Gruppen in den Werten der beiden unabhängigen Variablen signifikant unterscheiden. (Tab.4.3.1a,b)

Gruppenstatistik					
Diagnose		Mittelwert	Standardabweichung	Gültige Anzahl (listenweise)	
				Ungewichtet	Gewichtet
Degenerative Gelenkerkrankung	IL-6	3.7812	7.66243	180	180.000
	LBP	5.2756	2.21434	180	180.000
reA	IL-6	6.9951	10.72576	41	41.000
	LBP	6.3293	5.48777	41	41.000
RhA	IL-6	3.2111	3.37137	9	9.000
	LBP	5.8778	2.88434	9	9.000
Gesamtsumme	IL-6	4.3318	8.24274	230	230.000
	LBP	5.4870	3.09061	230	230.000

Tab.4.3.1a: Unterschiede in den unabhängigen Variablen zwischen den Diagnose-Gruppen

Tests auf Gleichheit der Gruppenmittelwerte					
	Wilks-Lambda	F	df1	df2	Sig.
IL-6	.977	2.663	2	227	.072
LBP	.982	2.034	2	227	.133

Tab.4.3.1b: Unterschiede in den unabhängigen Variablen zwischen den Diagnose-Gruppen

Die Tabellen „Gruppenstatistik“ und „Tests auf Gleichheit der Gruppenmittelwerte“ geben Aufschluss darüber, ob sich die Werte in den unabhängigen Variablen IL-6 und LBP zwischen den drei verschiedenen Diagnose-Gruppen unterscheiden. In aller Regel deuten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen eher auf einen Beitrag der betreffenden unabhängigen Variablen zur Gruppenzuordnung hin. Dies ist in diesem Fall nicht gegeben, da beide Sig-Werte über den konventionellen 5% (über 0,05) liegen.

Der „Test auf Gleichheit der Gruppenmittelwerte“, welcher zum Umfang der Diskriminanzanalyse mit der abhängigen Variablen ‚Diagnose‘ und den unabhängigen Variablen IL-6 und LBP gehört, zeigte zunächst, dass sich weder die IL-6-Werte noch die LBP-Werte signifikant zwischen den Diagnose-Gruppen unterscheiden.

4.3.2. Die Vorhersagegüte des IL-6 und des LBP

Im folgenden wurde nun im Rahmen der Diskriminanzanalyse überprüft, ob die gebildeten Diskriminationsfunktionen einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit leisten. Mit Hilfe dieser Diskriminationsfunktionen wurde die Vorhersagegüte der beiden untersuchten Parameter näher bestimmt. (Tab.4.3.2)

Wilks-Lambda				
Getestete Funktion(en)	Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Sig.
1 bis 2	.971	6.713	4	.152
2	.997	.611	1	.435

Tab.4.3.2: Werte für die ermittelten kanonischen Diskriminationsfunktionen

Die obige Tabelle „Wilks-Lambda“ gibt die Werte für die beiden ermittelten kanonischen Diskriminationsfunktionen wieder. Wilks-Lambda kann hierbei Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei kleinere Werte bedeuten, dass die Diskriminationsfunktionen einen größeren Anteil von Varianz aufklären und damit einen stärkeren Beitrag zur Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit (=Diagnose) leisten.

Die Vorhersagegüte beider getesteten Parameter ist folglich gering, weil Wilks-Lambda nahe 1 liegt.

Ob nun der Beitrag von IL-6 und LBP zur Vorhersage der Diagnose darüber hinaus signifikant ausfällt, wurde durch einen Chi-Quadrat-Test geprüft.

Auch dieser fiel nicht signifikant aus, da der Sig-Wert über den konventionellen 5% (über 0,05) liegt.

Der Test der zwei gebildeten Diskriminationsfunktionen, welcher im Rahmen der Diskriminanzanalyse durchgeführt wurde, zeigte also weiter, dass die unabhängigen Variablen IL-6 und LBP keinen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der drei Diagnose-Gruppen leisteten.

4.3.3. Klassifikationsergebnisse

Schließlich wurden die tatsächlichen und vorhergesagten Zugehörigkeiten zu den Diagnose-Gruppen verglichen und abschließend in einer Trefferrate zusammengefasst . (Tab.4.3.1)

Klassifikationsergebnisse						
		Diagnose	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Gesamtsumme
			Degenerative Gelenkserkrankung	reA	RhA	
Original	Anzahl	Degenerative Gelenkserkrankung	177	3	0	180
		reA	40	1	0	41
		RhA	9	0	0	9
	%	Degenerative Gelenkserkrankung	98.3	1.7	.0	100.0
		reA	97.6	2.4	.0	100.0
		RhA	100.0	.0	.0	100.0

a. 77.4% der ursprünglichen gruppierten Fälle ordnungsgemäß klassifiziert.

Tab. 4.3.3: Kreuztabelle mit absoluten (Zeile Anzahl) und relativen (Zeile %) Häufigkeiten für alle möglichen Kombinationen von vorhergesagten Zugehörigkeit der Diagnose-Gruppen. Der Fußnote am Ende der Tabelle ist die zusammenfassende Trefferrate zu entnehmen.

Anhand der obigen Tabelle wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten für alle möglichen Kombinationen von tatsächlichen und auf Basis der unabhängigen Variablen vorhergesagten Diagnose-Gruppenzugehörigkeiten ermittelt. Insgesamt wurden auf Basis von IL-6 und LBP 77,4% der Fälle entsprechend der tatsächlichen Diagnose korrekt klassifiziert.

4.3.4. Zwischenergebnis

Anhand der obig aufgeführten Diskriminationsfunktionen wurde systematisch untersucht, ob IL-6 und LBP dazu geeignet sind, eine brauchbare Vorhersage über die vorliegende Diagnose zu treffen.

Aus den ermittelten Ergebnissen wurde ersichtlich, dass die beiden getesteten Parameter für eine hinreichend genaue Beschreibung des vorliegenden Krankheitsbildes nicht geeignet zu sein scheinen. Weder das IL-6 noch das LBP leisteten einen signifikanten Beitrag zu einer validen Diagnostik. Dies lässt sich dadurch unterstreichen, dass lediglich 77,4% aller rekrutierten Patienten anhand des IL-6 und des LBP korrekt in ihre Diagnose-Gruppe klassifiziert werden konnten.

4.4. Auswertung zur diagnostischen Aussagefähigkeit des CRP und der Leukozytenanzahl

Die Auswertung zur diagnostischen Aussagefähigkeit des CRP und der Leukozytenanzahl wurde analog zur oben aufgeführten Auswertung der beiden zu untersuchenden Parameter, IL-6 und LBP, durchgeführt.

Es wurde vergleichend untersucht, ob die klassischen Parameter, das CRP und die Leukozytenanzahl, dazu geeignet sind, eine gegebene Diagnose vorherzusagen und zwischen den drei Gelenkerkrankungen zu differenzieren. Es wurde ebenfalls eine Diskriminanzanalyse mit der abhängigen Variable „Diagnose“ (drei Gruppen) und den unabhängigen Variablen „CRP“ und „Leukozyten“ herangezogen.

4.4.1. Unterschiede in den Werten des CRP und der Leukozyten zwischen den drei Diagnose-Gruppen

Auch hier wurde der Logik dieser Diskriminanzanalyse folgend zunächst getestet, ob sich die drei Diagnose-Gruppen in den Werten der beiden unabhängigen Variablen signifikant unterscheiden. (Tab.4.4.1a,b)

Gruppenstatistik					
Diagnose		Mittelwert	Standardabweichung	Gültige Anzahl (listenweise)	
				Ungewichtet	Gewichtet
Degenerative Gelenkserkrankung	Leukozyten	6.6780	2.03953	180	180.000
	CRP	3.8158	8.86692	180	180.000
reA	Leukozyten	6.4939	1.66949	41	41.000
	CRP	12.5488	28.70610	41	41.000
RhA	Leukozyten	7.0278	2.42922	9	9.000
	CRP	8.0122	13.18521	9	9.000
Gesamtsumme	Leukozyten	6.6589	1.98871	230	230.000
	CRP	5.5367	14.92777	230	230.000

Tab.4.4.1a: Unterschiede in den unabhängigen Variablen zwischen den Diagnose-Gruppen

Tests auf Gleichheit der Gruppenmittelwerte					
	Wilks-Lambda	F	df1	df2	Sig.
Leukozyten	.997	.302	2	227	.739
CRP	.949	6.104	2	227	.003

Tab.4.4.1b: Unterschiede in den unabhängigen Variablen zwischen den Diagnose-Gruppen

Die Tabellen „Gruppenstatistik“ und „Tests auf Gleichheit der Gruppenmittelwerte“ geben auch hier Aufschluss darüber, ob sich die Werte in den unabhängigen Variablen CRP und Leukozyten zwischen den vier verschiedenen Diagnose-Gruppen unterscheiden. In diesem Fall zeigten sich signifikante Unterschiede in der Variablen „CRP“, da der Sig-Wert unter den konventionellen 5% (unter 0,05) liegt.

Der „Test auf Gleichheit der Gruppenmittelwerte“, welcher wiederum zum Umfang der Diskriminanzanalyse mit der abhängigen Variablen „Diagnose“ und den unabhängigen Variablen CRP und Leukozyten gehört, zeigte zudem, dass kein signifikanter Diagnose-Gruppenunterschied in den Leukozyten-Werten, jedoch ein signifikanter Unterschied in den CRP-Werten bestand.

4.4.2. Die Vorhersagegüte des CRP und der Leukozyten

Im folgenden wurde nun ebenfalls im Rahmen der Diskriminanzanalyse überprüft, ob die gebildeten Diskriminationsfunktionen einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit leisten. Mit Hilfe dieser Diskriminationsfunktionen wurde analog die Vorhersagegüte der beiden klassischen Parameter näher bestimmt. (Tab.4.4.2)

Wilks-Lambda				
Getestete Funktion(en)	Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Sig.
1 bis 2	.939	14.234	4	.007
2	.998	.374	1	.541

Tab.4.4.2: Werte für die ermittelten kanonischen Diskriminationsfunktionen

Die Tabelle „Wilks-Lambda“ gibt Werte für die ermittelten kanonischen Diskriminationsfunktionen wieder (in diesem Fall 2 Funktionen). Der Chi-Quadrat-Test fällt signifikant aus, da der p-Wert (Spalte Sig.) unter den konventionellen 5% (unter .05) liegt.

Ein Test der zwei gebildeten Diskriminationsfunktionen zeigte weiter, dass die unabhängigen Variablen einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Diagnose-Gruppen leisteten (getestete Funktionen 1 bis 2: Wilks-Lambda = .939; $X^2(4) = 14.234$, $p < .01$).“

4.4.3. Klassifikationsergebnisse

Schließlich wurden auch für das CRP und die Leukozyten die tatsächlichen und vorhergesagten Zugehörigkeiten zu den Diagnose-Gruppen verglichen und abschließend in einer Treffer-rate zusammengefasst . (Tab.4.4.3)

Klassifikationsergebnisse						
		Diagnose	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Gesamtsumme
			Degenerative Gelenkerkrankung	reA	RhA	
Original	Anzahl	Degenerative Gelenkerkrankung	179	1	0	180
		reA	38	3	0	41
		RhA	9	0	0	9
	%	Degenerative Gelenkerkrankung	99.4	.6	.0	100.0
		reA	92.7	7.3	.0	100.0
		RhA	100.0	.0	.0	100.0

a. 79.1% der ursprünglich gruppierten Fälle ordnungsgemäß klassifiziert.

Tab.4.4.3: Kreuztabelle mit absoluten (Zeile Anzahl) und relativen (Zeile %) Häufigkeiten für alle möglichen Kombinationen von vorhergesagten Zugehörigkeit der Diagnose-Gruppen. Der Fußnote am Ende der Tabelle ist die zusammenfassende Trefferrate zu entnehmen.

Anhand der obigen Tabelle wurden erneut die absoluten und relativen Häufigkeiten für alle möglichen Kombinationen von tatsächlichen und auf Basis der unabhängigen Variablen vorhergesagten Diagnose-Gruppenzugehörigkeiten ermittelt. Insgesamt wurden auf Basis von CRP und Leukozyten 79,1% der Fälle entsprechend der tatsächlichen Diagnose klassifiziert.

4.4.4. Zwischenergebnis

Anhand der oben aufgeführten Diskriminationsfunktionen wurde, analog zur Auswertung des IL-6 und des LBP, systematisch untersucht, ob die klassischen Parameter CRP und Leukozyten dazu geeignet sind, eine brauchbare Vorhersage über die vorliegende Diagnose zu treffen.

Aus den ermittelten Ergebnissen wurde ersichtlich, dass die beiden klassischen Parameter für eine hinreichend präzise Beschreibung des vorliegenden Krankheitsbildes geeignet zu sein scheinen. Die Variablen Leukozyten und CRP scheinen einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Diagnose-Gruppen zu leisten. Insgesamt wurden 79.1% aller Patienten korrekt klassifiziert.

4.5. Vergleich der diagnostischen Aussagefähigkeit des IL-6 und LBP einerseits mit der diagnostischen Aussagefähigkeit des CRP und der Leukozyten andererseits

Die bisherige Analyse der Fragen hat ergeben, dass IL-6- und LBP-Werte nicht geeignet, Leukozyten- und CRP-Werte jedoch geeignet erscheinen, einen Beitrag zur Vorhersage der Diagnose-Gruppen zu leisten. Da die Trefferraten sich deskriptiv unterscheiden (Vorhersagegüte durch Leukozyten und CRP besser als durch IL-6 und LBP), wird die Güte der Vorhersage zwischen den beiden Variablenpaaren nun auf Unterschiedlichkeit geprüft.

Die Datenbasis für diese Analyse bilden zwei neu gebildete Variablen, die für alle 230 Fälle jeweils die Information enthalten, ob diese auf Basis der beiden Variablenpaare ‚IL-6 & LBP‘ und ‚Leukozyten & CRP‘ entsprechend der tatsächlichen Diagnose falsch oder korrekt klassifiziert wurden. Dargestellt ist zunächst eine Kreuztabelle, die absolute und relative Häufigkeiten für alle möglichen Kombinationen von Klassifikationsergebnissen abträgt (durch beide Variablenpaare falsch klassifiziert, durch beide Variablenpaare korrekt klassifiziert, durch jeweils eins der beiden Variablenpaare falsch / durch das andere richtig klassifiziert). Berichtet werden anschließend die Ergebnisse eines exakten McNemar-Tests, der die abhängigen Trefferraten der beiden Variablenpaare ‚IL-6 & LBP‘ und ‚Leukozyten & CRP‘ auf Unterschiedlichkeit prüft.

Klassifikation (3 Diagnosen) auf Basis von IL-6 und LBP * Klassifikation (3 Diagnosen) auf Basis von Leukozyten und CRP,

Kreuztabelle

		Klassifikation (3 Diagnosen) auf Basis von			
		Leukozyten und CRP		Gesamtsumme	
		falsch	korrekt		
Klassifikation (3 Diagnosen) auf Basis von IL-6 und LBP	falsch	Anzahl	48	4	52
		% des Gesamtergebnisses	20.9%	1.7%	22.6%
	korrekt	Anzahl	0	178	178
		% des Gesamtergebnisses	0.0%	77.4%	77.4%
Gesamtsumme		Anzahl	48	182	230
		% des Gesamtergebnisses	20.9%	79.1%	100.0%

Tab.4.5.1: Absolute und relative Häufigkeiten für alle möglichen Kombinationen von Klassifikationsergebnissen

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)
McNemar-Test		.125
Anzahl der gültigen Fälle	230	

a. Binomialverteilung wird verwendet.

Tab.4.5.2: Trefferraten der beiden Variablenpaare

Der Kreuztabelle können absolute und relative Häufigkeiten aller Kombinationen von falschen und korrekten Klassifikationen in die Diagnose-Gruppe durch die beiden Variablenpaare, IL-6 und LBP beziehungsweise CRP und der Leukozyten, entnommen werden. Von den insgesamt 230 rekrutierten Patienten wurde bei 48 Patienten sowohl anhand des IL-6 und LBP als auch anhand des CRP und der Leukozyten eine falsche Diagnose gestellt. Dies entspricht 20,9% aller Patienten. Bei 178 Patienten konnte durch beide Parameter-Paare eine korrekte Zuordnung in die richtige Diagnose-Gruppe durchgeführt werden. Dies entspricht 77,4% aller rekrutierten Patienten. Bei 4 Patienten war es der Fall, dass die Diagnostik durch das CRP und Leukozyten korrekt, und durch IL-6 und LBP falsch war. Dies entspricht 1,7% aller rekrutierten Patienten. Bei hingegen keinen Patienten war es der Fall, dass die Diagnostik durch das CRP und Leukozyten falsch, und durch IL-6 und LBP korrekt war. Dies entspricht 0,0% aller rekrutierten Patienten.

Insgesamt wurde durch das Parameter-Paar IL-6 und LBP bei 52 (22,6%) Patienten eine falsche und bei 178 (77,4%) Patienten eine richtige Diagnose gestellt. Anhand des Parameter-Paares CRP und Leukozyten konnte bei 182 (79,1%) Patienten eine richtige, und bei 48(20,9%) Patienten eine falsche Diagnose gestellt werden.

Anhand eines exakten McNemar-Tests konnte gezeigt werden, dass sich die Trefferraten bei der Klassifikation in Diagnose-Gruppen zwischen den Variablenpaaren ‚IL-6 & LBP‘ und ‚Leukozyten & CRP‘ nicht signifikant unterschieden.

4.6. Auswertung zur diagnostischen Aussagefähigkeit auf Basis aller drei zur Verfügung stehenden Variablen, IL-6, LBP, Leukozyten, und CRP

Es wurde abschliessend untersucht, ob IL-6, LBP, Leukozyten und CRP zusammen dazu geeignet sind, eine gegebene Diagnose vorherzusagen und zwischen den drei Gelenkerkrankungen zu differenzieren. Es wurde wiederum eine Diskriminanzanalyse mit der abhängigen Variable „Diagnose“ (drei Gruppen) und den unabhängigen Variablen IL-6, LBP, Leukozyten und CRP herangezogen.

4.6.1. Unterschiede in den Werten von IL-6, LBP, Leukozyten und CRP zwischen den drei Diagnose-Gruppen

Der Logik dieser Analyse folgend wurde wie bei den obigen Fragestellung zunächst untersucht, ob sich die Diagnose-Gruppen in den Werten der unabhängigen Variablen signifikant unterscheiden. (Tab.4.6.1a,b)

Gruppenstatistik					
Diagnose		Mittelwert	Standardabweichung	Gültige Anzahl (listenweise)	
				Ungewichtet	Gewichtet
Degenerative Gelenkerkrankung	IL-6	3.7812	7.66243	180	180.000
	LBP	5.2756	2.21434	180	180.000
	Leukozyten	6.6780	2.03953	180	180.000
	CRP	3.8158	8.86692	180	180.000
reA	IL-6	6.9951	10.72576	41	41.000
	LBP	6.3293	5.48777	41	41.000
	Leukozyten	6.4939	1.66949	41	41.000
	CRP	12.5488	28.70610	41	41.000
RhA	IL-6	3.2111	3.37137	9	9.000
	LBP	5.8778	2.88434	9	9.000
	Leukozyten	7.0278	2.42922	9	9.000
	CRP	8.0122	13.18521	9	9.000
Gesamtsumme	IL-6	4.3318	8.24274	230	230.000
	LBP	5.4870	3.09061	230	230.000
	Leukozyten	6.6589	1.98871	230	230.000
	CRP	5.5367	14.92777	230	230.000

Tab.4.6.1a: Unterschiede in den unabhängigen Variablen zwischen den Diagnose-Gruppen

Tests auf Gleichheit der Gruppenmittelwerte					
	Wilks-Lambda	F	df1	df2	Sig.
IL-6	.977	2.663	2	227	.072
LBP	.982	2.034	2	227	.133
Leukozyten	.997	.302	2	227	.739
CRP	.949	6.104	2	227	.003

Tab.4.6.1b: Unterschiede in den unabhängigen Variablen zwischen den Diagnose-Gruppen

Die Tabellen „Gruppenstatistik“ und „Tests auf Gleichheit der Gruppenmittelwerte“ geben auch hier Aufschluss darüber, ob sich die Werte in den unabhängigen Variablen IL-6, LBP, CRP und Leukozyten zwischen den drei verschiedenen Diagnose-Gruppen unterscheiden. In diesem Fall zeigten sich signifikante Unterschiede in der Variablen „CRP“, da der Sig-Wert unter den konventionellen 5% (unter 0,05) liegt.

Der „Test auf Gleichheit der Gruppenmittelwerte“, welcher wiederum zum Umfang der Diskriminanzanalyse mit der abhängigen Variablen „Diagnose“ und den unabhängigen Variablen IL-6, LBP, Leukozyten und CRP zeigte zunächst, dass kein signifikanter Diagnose-Gruppenunterschied in den IL-6-Werten, den LBP-Werten oder den Leukozyten-Werten, jedoch ein signifikanter Unterschied in den CRP-Werten bestand.

4.6.2. Die Vorhersagegüte des IL-6, LBP, CRP und der Leukozyten

Im folgenden wurde nun ebenfalls im Rahmen der Diskriminanzanalyse überprüft, ob die gebildeten Diskriminationsfunktionen einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit leisten. Mit Hilfe dieser Diskriminationsfunktionen wurde die Vorhersagegüte aller Parameter zusammen näher bestimmt. (Tab.4.6.2a, b)

Wilks-Lambda				
Getestete Funktion(en)	Wilks-Lambda	Chi-Quadrat	df	Sig.
1 bis 2	.921	18.584	8	.017
2	.995	1.165	3	.762

Tab.4.6.2a: Werte für die ermittelten kanonischen Diskriminationsfunktionen

Die obige Tabelle „Wilks-Lambda“ gibt Werte für die ermittelten kanonischen Diskriminationsfunktionen wieder. In diesem Fall wurden zwei Funktionen gebildet. Der Chi-Quadrat-Test fällt für die Funktionen 1-2 signifikant aus, da der Sig-Wert unter den konventionellen 5% liegt. Dies bedeutet analog zu den vorangegangenen Analysen, dass die unabhängigen Variablen einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Diagnose-Gruppen leisteten, falls die getesteten Funktionen 1-2 betrachtet werden.

Standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionskoeffiziente		
n	Funktion	
	1	2
	IL-6	.228
LBP	-.891	-.149
Leukozyten	-.294	.597
CRP	1.549	.785

Tab.4.6.2b: Werte für die ermittelten standardisierten kanonischen Diskriminationskoeffizienten für die einzelnen Diskriminationsfunktionen

Der obigen Tabelle ist zu entnehmen, dass insbesondere das CRP einen Beitrag zur korrekten Zuordnung in die Diagnose-Gruppe leistet.

4.6.3. Klassifikationsergebnisse

Schließlich wurden auch für das IL-6, LBP, CRP und die Leukozyten die tatsächlichen und vorhergesagten Zugehörigkeiten zu den Diagnose-Gruppen verglichen und abschließend in einer Trefferrate zusammengefasst . (Tab. 4.6.3)

Klassifikationsergebnisse						
		Diagnose	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit			Gesamts umme
			Degenerative Gelenkserkran- kung	reA	RhA	
Original	Anzahl	Degenerative Gelenkserkrankung	177	3	0	180
		reA	38	3	0	41
		RhA	9	0	0	9
	%	Degenerative Gelenkserkrankung	98.3	1.7	.0	100.0
		reA	92.7	7.3	.0	100.0
		RhA	100.0	.0	.0	100.0

a. 78.3% der ursprünglich gruppierten Fälle ordnungsgemäß klassifiziert.

Tab.4.6.3: Kreuztabelle mit absoluten (Zeile Anzahl) und relativen (Zeile %) Häufigkeiten für alle möglichen Kombinationen von vorhergesagten Zugehörigkeit der Diagnose-Gruppen. Der Fußnote am Ende der Tabelle ist die zusammenfassende Trefferrate zu entnehmen.

Anhand der obigen Tabelle wurden erneut die absoluten und relativen Häufigkeiten für alle möglichen Kombinationen von tatsächlichen und auf Basis der unabhängigen Variablen vorhergesagten Diagnose-Gruppenzugehörigkeiten ermittelt. Insgesamt wurden auf Basis von IL-6, LBP, CRP und Leukozyten 78,3% der Fälle entsprechend der tatsächlichen Diagnose klassifiziert.

4.7. Schlussfazit

Im Lichte der ermittelten Ergebnisse muss festgestellt werden, dass das Variablenpaar IL-6 und LBP (Frage 1a) nicht geeignet, das Variablenpaar Leukozyten und CRP (Frage 1b) jedoch geeignet erscheinen, einen Beitrag zur Vorhersage der Diagnose-Gruppen zu leisten. Ein Vergleich der Trefferraten dieser Variablenpaare ergab darüber hinaus, dass sich die Vorhersagegüte zwischen diesen Variablenpaaren nicht signifikant unterscheidet. Eine zusätzliche Diskriminationsanalyse, die alle vier Variablen (IL-6, LBP, Leukozyten, CRP) als mögliche Vorhersagegrößen mit einbezog (Frage 3), ergab zunächst, dass diese vier Variablen einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der gegebenen Diagnosen leisteten. Die Klassifikationsgenauigkeit (78.3%) fällt hier jedoch deskriptiv niedriger aus als für das Variablenpaar Leukozyten und CRP.

5. Diskussion

5.1. Allgemeine Diskussion

Eine effiziente und erfolgreiche Therapie, welche in einem überschaubaren zeitlichen und finanziellen Rahmen durchgeführt werden kann und mit möglichst wenigen unerwünschten Nebenwirkungen einhergeht, sollte das Ziel eines jeden Arztes sein. Nicht minder anspruchsvoll stellt sich jedoch in vielen Fällen zunächst die Diagnostik dar. Denn den Beschwerden eines jeden individuellen Patienten die korrekte zugrundeliegende Erkrankung zuweisen zu können, stellt sicherlich in allen Fachbereichen der Medizin eine besonders wichtige Aufgabe dar. Diese Ursachenforschung des Krankheits- beziehungsweise Beschwerdebildes wird sicherlich durch die Komplexität der Erkrankung in ihrem Anspruch und ihrer Schwierigkeit beeinflusst. Eine gute und erstrebenswerte Diagnostik, sollte daher möglichst spezifisch sein, um die zugrundeliegende(n) Erkrankung(en) möglichst rasch eingrenzen zu können. Damit ein Diagnostikverfahren mit dem Alltag des jeweiligen Behandlers kompatibel und somit auch langfristig angewandt werden kann, ist auch hier ein adäquater finanzieller und zeitlicher Rahmen angebracht.

Die Ursache eines diagnostisch primär ungeklärten Gelenkergusses auf möglichst spezifische, effiziente und zeitgemäße Art und Weise ausfindig machen zu können, waren der Ansatz und die Fragestellung der vorliegenden Studie.

Grundsätzlich kann ein Gelenkerguss diverse Ursachen haben. Hierzu zählen unter anderem Traumata, Tumoren und Arthritiden (Paetz & Benzinger-König, 2004).

Der zielgerichteten Diagnostik sollte stets eine aussagekräftige Anamnese vorausgehen, um die Ursachen der vorliegenden Beschwerden eines jeden Patienten primär eingrenzen zu können. Eine übliche Diagnostik kann unter anderem bildgebende Verfahren, die Analyse der Ergussflüssigkeit sowie laborchemische und bakteriologische Untersuchungen beinhalten. Im Zuge der Analyse der Laborwerte, werden auch allgemeine Entzündungsparameter, wie das C-reaktive-Protein (CRP) und die Konzentration der Leukozyten, erhoben. Diese beiden Parameter sind für die Differentialdiagnostik von Gelenkergüssen weder spezifisch noch sensitiv.

Da die Konzentration immunologische Parameter im Serum und in der Gelenkflüssigkeit gleiche Werte aufweist (Imhoff, 2001; Lingg & Schorn, 2006), liegt es nahe auch immunologische Parameter in die Diagnostik von primär ungeklärten Gelenkergüssen mit einbeziehen zu wollen.

Daher hat sich die vorliegende Studie damit befasst, ob und in wie weit die immunologischen Parameter, IL-6 und LBP, einen verwendbaren Beitrag zur Differentialdiagnostik von Gelenkbeschwerden leisten können. Ihre diagnostische Wertigkeit wurde vergleichend zu der diagnostischen Wertigkeit des CRP und der Leukozytenkonzentration bestimmt, wobei zum einen die reaktive Arthritis und die rheumatoide Arthritis und zum anderen degenerative Gelenkerkrankungen differenziert wurden.

5.2. Diskussion und Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersucht die Optimierung der diagnostischen Möglichkeiten bei Patienten mit vorliegenden Gelenkbeschwerden beziehungsweise Gelenkergüssen.

Dazu wurde bei 230 Patienten mit Gelenkbeschwerden, welche im Zentrum für Molekulare Orthopädie, Königsallee 53-55 in 40212 Düsseldorf, vorstellig wurden, die Untersuchung um die beiden diagnostischen Parameter, Interleukin 6 (IL-6) und das Lipopolysaccharid-Bindende-Protein (LBP), erweitert. Die jeweilige Diagnose wurde zunächst anhand der klinischen Symptomatik sowie durch die Analyse aktueller Laborwerte gestellt. Konnte demnach initial eine degenerative Gelenkerkrankung, eine reaktive Arthritis oder eine rheumatoide Arthritis festgestellt werden, so wurden diese Patienten in die vorliegende Studie aufgenommen. Explizit wurde dann einerseits das IL-6 und das LBP im Vergleich zum CRP und der Leukozytenkonzentration andererseits als Parameter zur Diagnostik einer Gelenkerkrankung untersucht. Das Ziel war es, die diagnostische Wertigkeit des IL-6 und des LBP vergleichend zu ermitteln.

Wie zuvor bereits beschrieben gilt, dass der physiologische Referenzwert des IL-6 5,9 Pikoogramm pro Milliliter EDTA-Plasma nicht überschreiten soll. Die physiologische Serumkonzentration des LBP liegt zwischen zwei und zehn Mikrogramm je Milliliter. Die Anzahl der Leukozyten sollte bei gesunden Patienten zwischen vier- und zehntausend pro Mikroliter EDTA-Blut liegen. Für die physiologische Konzentration des CRP ist ein Wert kleiner drei Milligramm pro Liter Serum anzunehmen. In diesem Zusammenhang wurde im Zuge der statistischen Auswertung dieser Studie die Häufigkeitsverteilung der Ergebniswerte der untersuchten Parameter ausgewertet. Bei allen vier Parameter konnte festgestellt werden, dass die Mehrzahl der ermittelten Laborwerte innerhalb des jeweiligen Referenzintervalls beziehungsweise unter dem Referenzmaximum lagen.

Um zu ermitteln, ob das IL-6 und das LBP geeignet sind, eine der vorliegenden Diagnosen vorherzusagen und zwischen den drei Gelenkerkrankungen zu differenzieren, wurde zunächst untersucht, ob sich die Werte in den unabhängigen Variablen IL-6 und LBP zwischen den drei verschiedenen Diagnose-Gruppen unterscheiden. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen deuten hierbei eher auf einen Beitrag der betreffenden unabhängigen Variablen zur

Gruppenzuordnung hin. Dies war nicht gegeben, da sich weder die IL-6-Werte noch die LBP-Werte signifikant zwischen den Diagnose-Gruppen unterschieden. Im weiteren konnte mithilfe einer durchgeführten Diskriminanzanalyse kalkuliert werden, dass die Parameter IL-6 und LBP keinen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der drei Diagnose-Gruppen leisteten.

Die ebenfalls ermittelten Klassifikationsergebnisse ergaben einen Aufschluss über die tatsächlichen und die durch das IL-6 und das LBP vorhergesagten Zugehörigkeiten zu den drei verschiedenen Diagnose-Gruppen. Diese wurden verglichen und abschließend in einer Trefferrate zusammengefasst. Aus dieser Auswertung ergab sich, dass auf Basis von IL-6 und LBP 77,4% der Fälle entsprechend der tatsächlichen Diagnose korrekt klassifiziert werden konnten. Aus diesen Ergebnissen wurde ersichtlich, dass die beiden getesteten Parameter für eine hinreichend genaue Beschreibung des vorliegenden Krankheitsbildes nicht geeignet zu sein scheinen. Denn weder das IL-6 noch das LBP leisteten einen signifikanten Beitrag zu einer validen Diagnostik. Dies lässt sich dadurch untermauern, dass lediglich 77,4% aller rekrutierten Patienten anhand des IL-6 und des LBP korrekt zu ihrer Diagnose-Gruppe zugeordnet werden konnten.

Des Weiteren wurde analog analysiert, ob sich die Werte in den klassischen Variablen CRP und Leukozyten zwischen den drei verschiedenen Diagnose-Gruppen unterscheiden. Hierbei resultierten signifikante Unterschiede für die Variable CRP, was einem positiven Beitrag zur Gruppenzuordnung gleichkommt. Auch für die klassischen Parameter CRP und Leukozytenanzahl wurde mithilfe einer Diskriminanzanalyse untersucht, ob diese Parameter einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage zu den drei vorliegenden Diagnose-Gruppen leisten können. Dies war für beide Parameter gegeben.

Ferner wurden die tatsächlichen und prognostizierten Zugehörigkeiten zu den Diagnose-Gruppen verglichen und in einer Trefferrate beschrieben. Auf der Basis von CRP und Leukozyten konnten 79,1% der Patienten entsprechend der tatsächlichen Diagnose klassifiziert werden. Aus diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, dass die beiden klassischen Parameter für eine hinreichende Beschreibung des vorliegenden Krankheitsbildes geeignet zu sein scheinen, da die Variablen Leukozyten und CRP einen signifikanten Beitrag zur Vorhersage der Diagnose-Gruppen leisteten.

Eine abschliessende Untersuchung wurde herangezogen, um der weiteren Fragestellung nachzugehen, ob sich die Werte aller unabhängigen Variablen, IL-6, LBP, CRP und Leukozyten, zwischen den drei verschiedenen Diagnose-Gruppen unterscheiden und somit zusammen dazu geeignet sind, eine gegebene Diagnose vorherzusagen und zwischen den drei Gelenkerkrankungen zu differenzieren. In diesem Fall resultierte, dass kein signifikanter Diagnose-Gruppenunterschied in den IL-6-Werten, den LBP-Werten oder den Leukozyten-Werten, jedoch ein signifikanter Unterschied in den CRP-Werten bestand.

Auch für das IL-6, LBP, CRP und die Leukozyten zusammen wurden schliesslich die tatsächlichen und vorhergesagten Zugehörigkeiten zu den Diagnose-Gruppen verglichen und daraufhin in einer Trefferrate zusammengefasst. Basierend auf allen vier Parametern zusammen wurden insgesamt 78,3% der Fälle entsprechend der tatsächlichen Diagnose klassifiziert.

Diese Klassifikationsgenauigkeit mit 78,3% liegt somit zwischen der Klassifikationsgenauigkeit des IL-6 und LBP mit 77,4% und der Klassifikationsgenauigkeit des CRP und der Leukozytenanzahl mit 79,1%.

Aus der vorliegenden Studie lässt sich demnach folgern, dass das Variablenpaar IL-6 und LBP nicht geeignet zu sein scheint, das Variablenpaar Leukozyten und CRP hingegen geeignet erscheint, einen Beitrag zur Vorhersage der Diagnose-Gruppen zu leisten. Die Klassifikationsgenauigkeit fällt für das Variablenpaar Leukozyten und CRP am höchsten aus, weswegen diese beiden Parameter für die Diagnostik der drei vorliegenden Gelenkbeschwerden am geeignetsten erscheinen.

5.3. Inhaltliche Diskussion und Einordnung in die aktuelle Studienlage

Aus diversen Studien kann gefolgert werden, dass das Interleukin-6 eine nicht unerhebliche Rolle bei der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis spielt. Die physiologische Synovialmembran besteht aus mehreren Lagen sogenannter Synovialcyten, wobei die A-Synovialzellen Makrophagen sind und für Resorption und Phagozytose verantwortlich sind. B-Synovialzellen entsprechen in etwa Fibroblasten. Diese sind für die Produktion der Synovia verantwortlich. Die Synovialmembran ist reich von Blutgefäßen durchzogen (Field, Chu, Feldmann, & Maini, 1991; "Gelenkkapsel," 2014; Zvaifler, 1973). Bei Patienten, welche nun an der rheumatoiden Arthritis (RA) erkrankt sind, ist die Synovialmembran zudem mit aktivierten immunkompetenten Zellen und proliferierenden Fibroblasten durchsetzt, wie es von Klareskog, Forsum, Wigren, & Wigzell, 1982 beschrieben wird. Diese Zellen sind zudem alle in der Lage, Interleukin-6 zu synthetisieren, was bereits von Natvig & Munthe, 1975, und von Sehgal, May, Tamm, & Vilcek, 1987, erläutert worden ist. Aus den Arbeiten von Iwakura, 2006, Mangan et al. und 2006; Sakaguchi, 2004 geht wiederum hervor, dass das IL-6 unter anderem die Proliferation und Differenzierung von T-Zellen, sowie die Reifung von B-Zellen zu Antikörper produzierenden Plasmazellen induziert. Ein übermäßiges Vorhandensein des IL-6 fördert die weiteren Autoimmunreaktionen durch diverse interzelluläre Regulationsmechanismen und übernimmt hierbei die Rolle des Schlüssel-Cytokins.

Das IL-6 ist sowohl für lokale als auch für systemische Entzündungsvorgänge verantwortlich. Es kann als Mediator diverser, systematischer Manifestationen der RA betrachtet werden, wozu beispielsweise Fieber und Erschöpfung, sowie die Induktion der Akute-Phase-Reaktion inklusive des CRP zählen, was aus Arbeiten von Castell et al., 1988 sowie Nemeth et al., 2004 und Veldhuis et al., 1995 hervorgeht.

Weiteren Studien ist zu entnehmen, dass das IL-6 in den betroffenen Gelenken die Angiogenese stimuliert, so dass die pathologisch hypertrophierte Synovialmembran entsprechend versorgt werden kann (Folkman, 1995; Koch et al., 1994; Nakahara et al., 2003; Paleolog, 2002). Im Komplex mit seinem spezifischen Rezeptor fördert das IL-6 die Differenzierung von Osteoklasten und aktiviert diese. Daher sind erhöhte Mengen des Interleukin-6, wie sie bei der

RA vorzufinden sind, für die Knochendestruktion und den Knochenschwund verantwortlich, was durch Tamura et al., 1993, beschrieben wird.

Betrachtet man also die Studienlage in Bezug auf das Interleukin-6 im Zusammenhang mit der rheumatoiden Arthritis, so lässt sich feststellen, dass dieses Cytokin einen entscheidenden Beitrag zum Krankheitsbild leistet. Indem das IL-6 zunächst durch die Zellen der erkrankten Synovialmembran synthetisiert wird (Natvig & Munthe, 1975; Sehgal, May, Tamm, & Vilcek, 1987) und anschliessend als Schlüssel-Cytokin in den Kaskaden zur Aktivierung des Immunsystems fungiert (Iwakura, 2006, Mangan et al. und 2006; Sakaguchi, 2004), ist das Interleukin-6 massgeblich an der initialen Pathogenese der rheumatoiden Arthritis beteiligt. Doch nicht nur bei dem Ausbruch der Erkrankung spielt diese Cytokin eine entscheidende Rolle. Auch der Aufrechterhaltung des Beschwerdebildes ist das IL-6 involviert, indem beispielsweise die Osteoklasten aktiviert werden oder die Angiogenese in der pathologisch verdickten Synovialmembran vorangetrieben wird (Folkman, 1995; Koch et al., 1994; Nakahara et al., 2003; Paleolog, 2002; Tamura et al., 1993).

Auch Dayer et al., Nakahara et al. und Ogata et al. berichten, dass das IL-6 das Zytokin ist, welches am meisten im Serum bei Patienten mit RA ansteigt. Die erhöhte Konzentration des IL-6 korreliert mit der Krankheitsaktivität wie auch mit der Gelenkdestruktion (Dayer & Choy, 2009; Nakahara et al., 2003; Ogata, Hirano, Hishitani, & Tanaka, 2012). Ferner konnte in Studien bereits eine erhöhte Konzentration an IL-6 bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nachgewiesen werden (Klareskog et al., 1982; Natvig & Munthe, 1975; Sehgal et al., 1987).

Existiert nun so viel Wissen und Erkenntnis über die zellulären und molekularen Zusammenhänge in der Pathogenese einer Erkrankung in Bezug auf eine bestimmte triggernde Substanz, so erscheint es naheliegend diese Substanz auch in die spezifische Diagnostik einbeziehen zu wollen. Aufgrund dessen hat sich diese Arbeit mit der diagnostischen Wertigkeit des Interleukin 6 beschäftigt.

Obwohl das IL-6 erst die Synthese des CRP induziert (Castell et al., 1988 sowie Nemeth et al., 2004 und Veldhuis et al., 1995), lässt sich aus der vorliegenden Arbeit dennoch entnehmen, dass die diagnostische Wertigkeit des eher unspezifischen Parameters CRP in Bezug auf die drei vorliegenden Gelenkerkrankungen höher einzustufen ist.

Dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Cytokin IL-6 kommt auch bei der reaktiven Arthritis eine nicht unerhebliche Rolle zu.

Auch wenn die Pathogenese einer reaktiven Arthritis nicht vollständig geklärt ist, so gilt dennoch als sicher annehmbar, dass bakterielle Infektionen eine mit der reA assoziierte systemische Immunantwort triggern. Im Rahmen der reaktiven Arthritis wird also die Synthese und Sezernierung proinflammatorischer Zytokine, wozu auch das Interleukin-6 zählt, durch erkrankte körpereigene Zellen stimuliert, was in Ausführungen von Colmegna et al., 2004; Palazzo, Olivieri, D'Amico, Pennese, & Petricca, 2004; Auli Toivanen & Toivanen, 2004; Van Voorhis et al., 1996 und Wu & Schwartz, 2008, beschrieben wird. Auch hieraus lässt sich, analog zur rheumatoiden Arthritis, folgern, dass das Interleukin-6 die initiale Pathogenese dieser Gelenkerkrankung in Richtung des Fortbestehens beeinflusst.

Die Konzentration des Interleukin-6 ist im Serum der reA-Patienten nach Metsärinne, Nordström, Konttinen, Teppo, & Fyhrquist, 1992 und nach Straub, Paimela, Peltomaa, Schölmerich, & Leirisalo-Repo, 2002, erhöht. Zudem ist die Konzentration dieses Zytokins auch in der Synovialflüssigkeit bei Patienten mit reA signifikant höher, als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die vermehrte Synthese des Interleukin-6 insbesondere im Zusammenhang mit der Gelenkentzündung im Rahmen einer reA steht (Singh, Aggarwal, & Misra, 2007).

Gemäss dieser Studien existiert also eine Korrelation zwischen dem Krankheitsbild der reaktiven Arthritis und der Konzentration des IL-6 im Serum beziehungsweise in der Synovialflüssigkeit der Patienten. Demnach erscheint es auch sinnvoll, dieses Cytokin zur molekularen Diagnostik der reaktiven Arthritis in Betracht zu ziehen. In der vorliegenden Arbeit wurde daher die diagnostische Wertigkeit des IL-6 auch in Bezug auf die spezifische Diagnostik der reaktiven Arthritis analysiert.

Der Zusammenhang des Interleukin-6 mit der reaktiven Arthritis wurde zudem bereits schon für therapeutische Zwecke genutzt. Die Studie von Mihara, Ohsugi, & Kishimoto, 2009, erscheint dies bezüglich als erwähnenswert, da belegt werden konnte, dass Interleukin-6-Rezeptor Antikörper, die Differenzierung von TH-17 Zellen inhibieren. Dies kann dazu beitragen, die Autoimmunreaktion im Zuge einer reA zu mindern. Insbesondere TH-1 und TH-17 Zellen spielen nämlich eine herausragende Rolle bei der Pathogenese der reA, was in einer Arbeit von Singh et al., 2007, erläutert worden ist.

Ferner konnte in einer klinischen Studie aus dem Jahre 2009 die effiziente Wirksamkeit des Interleukin-6-Rezeptor Antikörpers, Tocilizumab, bei reaktiver Arthritis belegt werden. Durch Verabreichung dieses Arzneimittels wurde die prompte und anhaltende Linderung der Symptome, welche bei einer reA auftreten, beobachtet. Die Erkenntnis, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer reA und dem Anstieg der Konzentration des Interleukin-6 existiert, konnte somit erstmals für therapeutische Zwecke durch die Gabe von Tocilizumab genutzt werden (Braun & Sieper, 2007; Kishimoto, 2005; Tanaka et al., 2009; Wendling, 2010). Den obigen Studien kann entnommen werden, dass das Interleukin-6 bereits erfolgreich in die molekulare Therapie der reaktiven Arthritis integriert werden konnte. Dieses Cytokin nun auch Bestandteil der Diagnostik dieser Erkrankung machen zu wollen, erscheint daher als nachvollziehbar.

Der ebenfalls in dieser Studie untersuchte Parameter das Lipopolysaccharid-Bindende-Protein (LBP), steht in einem engen immunologischen, molekularen Zusammenhang zum Interleukin-6. Der Anstieg der Konzentration des LBP bei entzündlichen Prozessen im Organismus wird durch die Aktivierung der Transkription der entsprechenden Gene in Gang gesetzt. Bei dieser Aktivierung fungiert wiederum das Interleukin-6 als Mediator (Kirschning et al., 1997). Da also der Konzentrationsanstieg des LBP mit dem Vorhandensein des Interleukin-6 korreliert, wurde auch das Lipopolysaccharid-Bindende-Protein in diese Studie integriert, um dessen diagnostische Wertigkeit bei den drei vorliegenden Gelenkerkrankungen zu untersuchen.

Das LBP ist wie das CRP ein Akute-Phase Protein. Es spielt eine Rolle bei der angeborenen Immunantwort, insbesondere bei Infektionen mit gram negativen Bakterien. Die Konzentration des LBP steigt vor allem bei lokalen Entzündungen, wozu auch Arthritiden gezählt werden können, an (Mahlke et al., 2009, S. 76f, 171; Schumann et al., 1994).

Eine im Jahre 1995 im Journal of Rheumatology publizierte klinische Studie untersuchte den spezifischen Zusammenhang zwischen dem LBP und Arthritiden und evaluierte die Rolle des LBP als Entzündungsmarker in der Synovia bei Patienten, welche an einer rheumatoiden oder reaktiven Arthritis oder auch an anderen Gelenkentzündungen erkrankt waren.

Im Ergebnis der Studie zeigte sich, dass die Konzentration des LBP bei den Patienten, die unter einer RA oder einer reA litten, signifikant höher war, als bei Patienten mit anderen degenerativen Arthropathien oder bei der Kontrollgruppe. Die Werte des LBP in der Synovia korre-

lierten zudem positiv mit den LBP-Werten im Serum, als auch mit den Werten des Interleukin-6 und des C-reaktiven Proteins in der Synovia.

Es konnte also gezeigt werden, dass der immunologische Zusammenhang des LBP, Interleukin-6 und des CRP sich auch auf der Ebene der molekularen Orthopädie widerspiegelte.

Die vorliegende Arbeit knüpft konsequent an diese Studie an, indem untersucht worden ist, ob aus der dargelegten positiven Korrelation der Krankheitsaktivität und der Konzentration jener Parameter, ein diagnostischer Nutzen gezogen werden kann.

Auch wenn es anhand der Untersuchungsergebnisse von 1995 nicht möglich war, zwischen Patienten mit reaktiver Arthritis und denen mit rheumatoider Arthritis zu differenzieren, so konnte dennoch gefolgert werden, dass dem LBP eine Schlüsselfunktion bei der Gelenkdestruktion zukommt. Ferner untermauerten die Ergebnisse die Hypothese, dass das LBP als Marker einer Synovitis bei Arthritiden fungieren kann (Heumann et al., 1995).

5.4. Ausblick und Anspruch der molekularen Orthopädie

Auch auf Europäischer Ebene findet aktuell das Thema Immunologie und molekulare Orthopädie Beachtung. „Horizont 2020“ ist das EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation und soll dazu beitragen, „eine wissens- und innovationsgestützte Gesellschaft und eine wettbewerbsfähige Wirtschaft in der EU“ aufzubauen. Das Projekt hat das Ziel der Etablierung und Optimierung eines Europäischen Forschungsraumes, „in dem sich Wissen frei bewegt sowie wissenschaftliche und technologische Kapazitäten kooperieren“. Mithilfe des Programms soll eine Brücke zwischen Markt und Forschung gebaut werden, um die Wettbewerbsfähigkeit, das nachhaltige und integrative Wachstum sowie den sozialen Zusammenhalt in Europa zu stärken. „Horizont 2020 ist somit ein für Hochschulen, Forschungsinstitute und Unternehmen gleichermaßen geeignetes Förderprogramm, welche Forschungs- und Entwicklungsprojekte, Demonstrationsvorhaben oder Innovationsmaßnahmen auf europäischer Ebene durchführen wollen“. Der Innovationsstandort Deutschland soll in einen „flourierenden europäischen Forschungsraum eingebettet“ sein, wie es von Frau Prof. Dr. Johanna Wanka, der Bundesministerin für Bildung und Forschung, formuliert worden ist. Horizont 2020 ist das überarbeitete Nachfolgeprogramm des 7. EU-Forschungsrahmenprogramms und stellt finanzielle Förderungen, sogenannte Grants, für unterschiedliche Ausschreibungen bereit, welche nicht an eine Rückzahlungspflicht gebunden sind. Horizont 2020 ist das weltweit größte, in sich geschlossene Forschungs- und Innovationsprogramm und hat ein Gesamt-Fördervolumen von etwa 70 Milliarden Euro. Die Laufzeit des Programms ist von 2014 bis zum Jahre 2020 geplant (Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2014).

Eine aktuelle medizinische Ausschreibung, die „Innovative Medicines Initiative 2 (IMI 2)“, umfasst insgesamt 6 Themen. Die Laufzeit zur Einreichung entsprechender Projektanträge wird vom 27.04.2016 bis zum 26.07.2016 angegeben.

Ein Thema dieser Ausschreibung ist die „Entwicklung einer Immuntoleranztherapie zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen“. Es wird beschrieben, dass es über 100 verschiedene Autoimmunerkrankungen gibt, an welchen insgesamt etwa 5% der europäischen Bevölkerung leiden. Die rheumatoide Arthritis (RA) lässt sich den systematischen Autoimmunerkrankungen zuordnen, wie in Abschnitt 2.2.2. der vorliegenden Arbeit ausführlich beschrieben worden ist. In der Ausschreibung wird weiter beschrieben, dass die Therapie der RA, insbe-

sondere durch die Entwicklung von Biologics wie der Anti B-Zell-Therapie, zwar deutliche Verbesserungen erzielt hat, jedoch noch optimiert werden muss, da lediglich 30% der RA-Patienten eine andauernde Besserung erleben und mitunter bedrohliche Nebenwirkungen wie eine Immunsuppression hinnehmen müssen. Die wesentliche Herausforderung sieht das Projekt daher darin, weiterführende Therapieansätze zu generieren, welche nach Möglichkeit zu einer vollständigen Remission führen, die dann keiner dauerhaften medikamentösen Begleitung mehr bedarf. Eine solche Therapie müsse darauf basiert sein, eine normale Immunität jedes individuellen Patienten wiederherzustellen. Hierdurch wäre es auch möglich, in einem frühen Stadium der RA zu intervenieren, um der Gelenkdestruktion vorzugreifen. Die in dieser Studie untersuchten Parameter, das Interleukin-6 (IL-6) und das Lipopolysaccharid-Bindende Protein (LBP), spielen nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese der RA, sondern modulieren auch immunologische Abläufe. So besteht beispielsweise, wie bereits beschrieben, ein Zusammenhang zwischen der Konzentration des Interleukin-6 im Serum und der Krankheitsaktivität der RA (Dayer & Choy, 2009; Nakahara et al., 2003; Ogata, Hirano, Hishitani, & Tanaka, 2012). Auch in Bezug auf das LBP konnte bereits ein Zusammenhang zwischen einem Konzentrationsanstieg im Serum beziehungsweise in der Synovia und dem Vorliegen einer RA dargelegt werden (Heumann et al., 1995). Das LBP hat zudem einen wichtigen Stellenwert im angeborenen Immunsystem und wirkt als Opsonin, um eine CD-14-vermittelte intrazelluläre Signaltransduktion zur Aktivierung einer Immunantwort auf eine Infektion mit gram negativen Bakterien auszulösen (Arditi et al., 1993; Denkender et al., 2000). Auch das proinflammatorische Cytokin IL-6 aktiviert und moduliert das Immunsystem auf unterschiedlichste Weise. Es wirkt beispielsweise unterstützend bei allen Entzündungsreaktionen und fördert die Differenzierung und Proliferation von B- und T-Zellen (Mahlke et al., 2009).

Werden nun diese beiden Parameter, das IL-6 und das LBP, im Zusammenhang mit dem Anspruch der oben beschriebenen Ausschreibung betrachtet, so wird ersichtlich, dass sowohl das IL-6 als auch das LBP bei der Modulation des Immunsystems und der Pathogenese der RA als Autoimmunerkrankung einen Stellenwert besitzen. Auch wenn beide Parameter, den Ergebnissen dieser Studie folgend, für eine spezifische Diagnostik der RA beziehungsweise der reA nicht geeignet zu sein scheinen, so ist es dennoch denkbar und, dass diesen Parametern eine Bedeutung bei der Forschung zum ausgeschriebenen Thema zukommt.

In der Ausschreibung des EU-Rahmenprogramms wird weiter klar formuliert, dass der „Heilige Gral“ der Immunologie eine Remission ohne begleitende Medikamente ist, welche durch Immuntoleranz erzielt werden soll. Diese ambitionierte Herausforderung sei allerdings nur realisierbar, wenn eine Zusammenarbeit zwischen Patienten, der Industrie, Klinikern und Wissenschaftlern erfolgreich umgesetzt werde. Darüber hinaus wird in der Ausschreibung des EU-Forschungs- und Innovationsprogramms auch die Translationale Medizin Etablierung des Immuntoleranz-Konzeptes bei einer vorliegenden RA auch explizit gefordert. Auch die vorliegende Arbeit kommt bereits dieser Forderung nach, indem immunologisches Wissen für die Orthopädie, explizit für die Diagnostik einer RA oder reA, nutzbar gemacht worden ist. Die Parameter IL-6 und das LBP wurde dahingehend untersucht, ob diese zur Klärung der Ursache eines zunächst unklaren Gelenkergusses einen validen Beitrag leisten können. Somit ist auch das Thema dieser vorliegenden Studie eindeutig durch eine interdisziplinäre Ausrichtung geprägt.

Wissenschaftliche Erkenntnisse aus der Immunologie sollen nach der Forderung der oben erläuterten Ausschreibung des EU-Forschungs- und Innovationsprogramms auch in Zukunft nicht nur in der Fachrichtung der Orthopädie Beachtung finden, um eine „begleitende Diagnostik“ zur Aufdeckung spezifischer Immunreaktionen bei einer RA und anderen inflammatorischen Erkrankungen zu generieren.

Die Ausrichtung der vorliegenden Arbeit entspricht dieser Forderung, indem immunologische Parameter, das IL-6 und das LBP, dahingehend analysiert worden sind, ob diese für eine spezifische Diagnostik geeignet sind. Auch wenn dies, nach den Ergebnissen dieser Arbeit geurteilt, nicht der Fall ist, so mag es dennoch annehmbar sein, dass beide Parameter bei einer „begleitenden Diagnostik“ inflammatorischer Erkrankungen in weiterführenden Studien Beachtung finden können.

5.5. Schlussfolgerung

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit kann festgestellt werden, dass das IL-6 und das LBP nicht geeignet zu sein scheinen, die Ursache eines Gelenkergusses mit geeigneter Trefferwahrscheinlichkeit korrekt differential-diagnostisch vorherzusagen.

Das im Vergleich analysierte Variablenpaar, Leukozyten und CRP, scheinen jedoch geeignet, einen Beitrag zur Vorhersage zu den drei vorliegenden Diagnosegruppen leisten zu können.

Da jedoch sowohl das IL-6 als auch das LBP, wie es aus den Zusammentragungen dieser Arbeit zu entnehmen ist, insbesondere aus labormedizinischer und immunologischer Sicht, interessante und vielversprechende Parameter sind, werden weiterführende Untersuchungen nötig sein, um den diagnostischen Wert dieser Substanzen näher zu untersuchen.

Wohlmöglich finden beide Parameter auch bei der Forschung zur Immuntoleranztherapie in der molekularen Orthopädie weiterhin Beachtung.

6. Zusammenfassung

Gelenkerkrankungen gehen mit einem Gelenkerguss einher, welcher durch eine pathologisch erhöhte Flüssigkeitsansammlung im Gelenkinnenraum gekennzeichnet ist. Die Ursachen von Gelenkerkrankungen sind vielfältig. Sie können unter anderem durch Arthritiden, Traumata oder auch Infektionen verursacht werden.

Eine sichere und zügige Diagnostik ist wichtig, um zielgerichtet und rasch mit einer adäquaten Therapie beginnen zu können. Zu den gängigen, etablierten Methoden der Diagnostik gehören unter anderem die Feststellung klinischer Symptome, eine Arthroskopie und die Erstellung eines Blutbildes. Bei dieser Laboruntersuchung werden auch die Leukozytenkonzentration und der Wert des C-reaktiven-Proteins (CRP) bestimmt. Beide Parameter werden bei der Diagnostik diverser Erkrankungen, die von entzündlichen Prozessen begleitet werden, verwendet. Diese Substanzen sind weder sensitiv noch spezifisch für die Diagnose von Gelenkergüssen.

Die vorliegende Arbeit sollte daher klären, ob es Parameter gibt, welche zu einer besseren spezifischen Diagnostik von Gelenkergüssen beitragen können. Untersucht wurden das Interleukin-6 (IL-6) sowie das Lipopolysaccharid-Bindende-Protein (LBP). Das IL-6 ist ein Induktor des CRP. Das LBP ist mit dem Auftreten von lokalen bakteriellen Infekten assoziiert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die rekrutierten Patienten zusätzlich auf IL-6 und LBP getestet. Insgesamt konnten drei unterschiedliche Diagnosen gestellt werden: Die reaktive Arthritis, die rheumatoide Arthritis und degenerative Gelenkerkrankungen. Es wurde diskriminierend untersucht, ob IL-6 und LBP bessere diagnostische Parameter darstellen, als das CRP und die Leukozyten.

Es konnte gezeigt werden, dass bei dem rekrutierten Patientenkollektiv das Variablenpaar IL-6 und LBP nicht geeignet, das Variablenpaar Leukozyten und CRP jedoch geeignet erscheinen, einen Beitrag zur Vorhersage der Diagnose-Gruppen zu leisten.

7. Anhang

7.1. Patienteninformation

PD. Dr. med. Axel Baltzer, Facharzt für Orthopädie – Sportmedizin
Gemeinschaftspraxis Königsallee
Königsallee 53-55, 40212 Düsseldorf
Tel. 0211-828937-10
Fax. 0211-828937-11
info@neue-orthopaedie.de

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen soll eine Blutabnahme vorgenommen werden. Diese erfolgt ausschließlich zur Sicherung Ihrer Diagnose und zur Heilung Ihrer Erkrankung.

Zu den Risiken der Blutabnahme gehört das Entstehen blauer Flecken im Bereich der Einstichstelle. Es besteht das sehr geringe Risiko einer lokalen oder allgemeinen Infektion. In extrem seltenen Fällen kann es zu einer Verletzung eines Hautnervs, evtl. sogar mit chronischem Verlauf, kommen.

Wir würden gerne einen Teil des entnommenen Blutes für wissenschaftliche Untersuchungen verwenden. Dabei handelt es sich um eine medizinische Doktorarbeit mit dem Titel „Interleukin 6 und Lipopolysaccharid-Bindendes-Protein als diagnostische Parameter zur Klärung der Ursache eines unklaren Gelenkgusses“.

Wir möchten also gerne die Konzentration von bestimmten Blutbestandteilen bei Ihnen messen. Dabei handelt es sich um das sogenannte Interleukin 6, wofür 100 Mikroliter Blutplasma benötigt werden. Außerdem soll die Konzentration des sogenannten Lipopolysaccharid-Bindendes-Proteins ermittelt werden, wofür 5 Mikroliter Blut-Serum benötigt werden. Dabei wird Ihnen nicht mehr Blut entnommen als zur Diagnose bzw. zu Ihrer Heilung unbedingt erforderlich ist. Außerdem ist sichergestellt, dass die Entnahme des Blutes die Sicherung Ihrer Diagnose nicht beeinträchtigt. Die Blutuntersuchung wird durch das „Labor Benrath“ unter der Leitung von Dr. med. Sebastian Pfeiffer, Facharzt für Laboratoriumsmedizin, durchgeführt.

Bei den oben genannten Blutbestandteilen handelt es sich um Botenstoffe Ihres Immunsystems. Wir möchten im Rahmen der Doktorarbeit untersuchen, ob diese zur Diagnostik von bestimmten Gelenkserkrankungen herangezogen werden können. Hierbei handelt es sich um die Reaktive Arthritis und um die Rheumatoide Arthritis. Es soll dabei ermittelt werden, ob diese Blutbestandteile eine schnellere und sicherere Diagnose zulassen, als die üblichen, klassischen Untersuchungsmethoden. Diese Untersuchungen dienen ausschließlich der Grundlagenforschung. Ein sofortiger Nutzen aus solchen Untersuchungen ist für Sie selbst oder für die behandelnden Ärzte nicht zu erwarten. Die erhaltenen Daten werden jedoch möglicherweise in Zukunft zu verbesserten Behandlungsmethoden führen.

Ihr Einverständnis zur Nutzung eines Teils des bei Ihnen abgenommenen Blutes zu Forschungszwecken ist selbstverständlich freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen. Für die medizinische Behandlung entstehen Ihnen dadurch natürlich keine Nachteile. Im Falle Ihres Widerrufs wird Ihr gelagertes Blut umgehend vernichtet.

Angaben zur Versicherung

Über Inhalt, Ablauf und Tragweite der geplanten Untersuchung wurde ich aufgeklärt. Die Patienteninformation habe ich gelesen, verstanden und alle meine Fragen klären können.

Ich bin damit einverstanden, dass ein Teil des bei mir entnommenen Blutes für wissenschaftliche Untersuchungen genutzt wird.

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern bei/ der Gemeinschaftspraxis Königsallee, Königsallee 53-55, 40212 Düsseldorf aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an auswertende Institutionen oder kooperierende Institute weitergegeben und für medizinische und wissenschaftliche Zwecke verwendet werden.

2) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.

3) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie fünf Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Name des Patienten

Ort, Datum

Unterschrift

Name des Arztes

Ort, Datum

Unterschrift

8. Literaturverzeichnis

- Ahvonen, P., Sievers, K., & Aho, K. (1968). Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheumatologica Scandinavica*, *15*(3), 232–253.
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, *62*(9), 2569–2581. <http://doi.org/10.1002/art.27584>
- Al-Shakarchi, I., Gullick, N. J., & Scott, D. L. (2013). Current perspectives on tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a review. *Patient Preference and Adherence*, *7*, 653–666. <http://doi.org/10.2147/PPA.S41433>
- Amano, T., Yamasaki, S., Yagishita, N., Tsuchimochi, K., Shin, H., Kawahara, K., ... Nakajima, T. (2003). Synoviolin/Hrd1, an E3 ubiquitin ligase, as a novel pathogenic factor for arthropathy. *Genes & Development*, *17*(19), 2436–2449. <http://doi.org/10.1101/gad.1096603>
- Amor, B. (1998). Reiter's syndrome. Diagnosis and clinical features. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, *24*(4), 677–695.
- Arditi, M., Zhou, J., Dorio, R., Rong, G. W., Goyert, S. M., & Kim, K. S. (1993). Endotoxin-mediated endothelial cell injury and activation: role of soluble CD14. *Infection and Immunity*, *61*(8), 3149–3156.
- Arend, W. P., & Firestein, G. S. (2012). Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis. *Nature Reviews. Rheumatology*, *8*(10), 573–586. <http://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.134>

- Aupperle, K. R., Boyle, D. L., Hendrix, M., Seftor, E. A., Zvaifler, N. J., Barbosa, M., & Firestein, G. S. (1998). Regulation of synoviocyte proliferation, apoptosis, and invasion by the p53 tumor suppressor gene. *The American Journal of Pathology*, *152*(4), 1091–1098.
- Backhaus, K., SpringerLink (Online service): Multivariate Analysemethoden eine anwendungsorientierte Einführung. Springer, Berlin 2006, ISBN 9783540299325
- Barth, W. F., & Segal, K. (1999). Reactive arthritis (Reiter's syndrome). *American Family Physician*, *60*(2), 499–503, 507.
- Bas, S., Griffais, R., Kvien, T. K., Glennås, A., Melby, K., & Vischer, T. L. (1995). Amplification of plasmid and chromosome Chlamydia DNA in synovial fluid of patients with reactive arthritis and undifferentiated seronegative oligoarthropathies. *Arthritis and Rheumatism*, *38*(7), 1005–1013.
- Bathon, J. M., & Cohen, S. B. (2008). The 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: Where the rubber meets the road. *Arthritis Care & Research*, *59*(6), 757–759. <http://doi.org/10.1002/art.23723>
- Beatty, W. L., Morrison, R. P., & Byrne, G. I. (1995). Reactivation of persistent Chlamydia trachomatis infection in cell culture. *Infection and Immunity*, *63*(1), 199–205.
- Behrens, F., Himsel, A., Rehart, S., Stanczyk, J., Beutel, B., Zimmermann, S. Y., ... Radeke, H. H. (2007). Imbalance in distribution of functional autologous regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *66*(9), 1151–1156. <http://doi.org/10.1136/ard.2006.068320>
- Boire, G., Cossette, P., de Brum-Fernandes, A. J., Liang, P., Niyonsenga, T., Zhou, Z. J., ... Ménard, H.-A. (2005). Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated

- peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther*, 7(3), R592–603.
- Boyer, G. S., Templin, D. W., Bowler, A., Lawrence, R. C., Everett, D. F., Heyse, S. P., ... Goring, W. P. (1997). A comparison of patients with spondyloarthropathy seen in specialty clinics with those identified in a communitywide epidemiologic study. Has the classic case misled us? *Archives of Internal Medicine*, 157(18), 2111–2117.
- Boyle, L. H., Goodall, J. C., & Gaston, J. S. H. (2004). The recognition of abnormal forms of HLA-B27 by CD4+ T cells. *Current Molecular Medicine*, 4(1), 51–58.
- Braun, J., Kingsley, G., van der Heijde, D., & Sieper, J. (2000). On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 1999. *The Journal of Rheumatology*, 27(9), 2185–2192.
- Braun, J., & Sieper, J. (2007). Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 369(9570), 1379–1390. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60635-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60635-7)
- Bruhn, H., Fölsch, U., Schäfer, H. (2008). *LaborMedizin* (2. Auflage). Stuttgart: Schattauer.
- Bundesministerium für Bildung und Forschung, Referat EU-Forschungsprogramme (2014). *Horizont 2020, Informationen zum neuen EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation*
- Carter, J. D., & Hudson, A. P. (2009). Reactive Arthritis: Clinical Aspects and Medical Management. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35(1), 21–44. <http://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.03.010>

- Castell, J. V., Gomez-Lechon, M. J., David, M., Hirano, T., Kishimoto, T., & Heinrich, P. C. (1988). Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Letters*, *232*(2), 347–350.
- Chavele, K.-M., Merry, E., & Ehrenstein, M. R. (2015). Cutting Edge: Circulating Plasmablasts Induce the Differentiation of Human T Follicular Helper Cells via IL-6 Production. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *194*(6), 2482–2485. <http://doi.org/10.4049/jimmunol.1401190>
- Collantes, E., Zarco, P., Muñoz, E., Juanola, X., Mulero, J., Fernández-Sueiro, J. L., ... Carmona, L. (2007). Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER)—extended report. *Rheumatology*, *46*(8), 1309–1315. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/kem084>
- Colmegna, I., Cuchacovich, R., & Espinoza, L. R. (2004). HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: Pathogenetic and Clinical Considerations. *Clinical Microbiology Reviews*, *17*(2), 348–369. <http://doi.org/10.1128/CMR.17.2.348-369.2004>
- Cornish, A. L., Campbell, I. K., McKenzie, B. S., Chatfield, S., & Wicks, I. P. (2009). G-CSF and GM-CSF as therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, *5*(10), 554–559. <http://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.178>
- Crowe, S. E. (2013, Oktober). Pathophysiology of and immune response to Helicobacter pylori infection. Abgerufen von <http://www.uptodate.com/contents/reactive-arthritis-formerly-reiter-syndrome/abstract/15?utdPopup=true>
- Dayer, J.-M., & Choy, E. (2009). Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology*, kep329. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/kep329>
- Del Rincón, I., Williams, K., Stern, M. P., Freeman, G. L., & Escalante, A. (2001). High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by tradi-

- tional cardiac risk factors. *Arthritis & Rheumatism*, 44(12), 2737–2745. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(200112\)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2-#](http://doi.org/10.1002/1529-0131(200112)44:12<2737::AID-ART460>3.0.CO;2-#)
- Dentener, M. A., Von Asmuth, E. J., Francot, G. J., Marra, M. N., & Buurman, W. A. (1993). Antagonistic effects of lipopolysaccharide binding protein and bactericidal/permeability-increasing protein on lipopolysaccharide-induced cytokine release by mononuclear phagocytes. Competition for binding to lipopolysaccharide. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 151(8), 4258–4265.
- Dentener, M. A., Vreugdenhil, A. C. E., Hoet, P. H. M., Vernooij, J. H. J., Nieman, F. H. M., Heumann, D., ... Wouters, E. F. M. (2000). Production of the Acute-Phase Protein Lipopolysaccharide-Binding Protein by Respiratory Type II Epithelial Cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 23(2), 146–153. <http://doi.org/10.1165/ajrcmb.23.2.3855>
- Detert, J. (2006). *Differenzialdiagnose der akuten Arthritis*. Charité Berlin. Abgerufen von <http://dgrh.de/?id=1638>
- Dougados, M., Combe, B., Cantagrel, A., Goupille, P., Olive, P., Schattenkirchner, M., ... Peldan, K. (1999). Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 58(4), 220–225. <http://doi.org/10.1136/ard.58.4.220>
- Edwards, J. C. W., Szczepański, L., Szechiński, J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D. R., ... Shaw, T. (2004). Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 350(25), 2572–2581. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa032534>

- El-Gabalawy, H. S., Goldbach-Mansky, R., Smith, D., Arayssi, T., Bale, S., Gulko, P., ... Schumacher Jr., H. R. (1999). Association of HLA alleles and clinical features in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis & Rheumatism*, 42(8), 1696–1705. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(199908\)42:8<1696::AID-ANR19>3.0.CO;2-K](http://doi.org/10.1002/1529-0131(199908)42:8<1696::AID-ANR19>3.0.CO;2-K)
- Fan, T., Lu, H., Hu, H., Shi, L., McClarty, G. A., Nance, D. M., ... Zhong, G. (1998). Inhibition of apoptosis in chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome c release and caspase activation. *The Journal of Experimental Medicine*, 187(4), 487–496.
- Fendler, C., Laitko, S., Sørensen, H., Gripenberg-Lerche, C., Groh, A., Uksila, J., ... Sieper, J. (2001). Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60(4), 337–343. <http://doi.org/10.1136/ard.60.4.337>
- Ferraccioli, G. F., Gremese, E., Tomietto, P., Favret, G., Damato, R., & Poi, E. D. (2002). Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology*, 41(8), 892–898. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/41.8.892>
- Field, M., Chu, C., Feldmann, M., & Maini, R. N. (1991). Interleukin-6 localisation in the synovial membrane in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 11(2), 45–50. <http://doi.org/10.1007/BF00291144>
- Folkman, J. (1995). Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Medicine*, 1(1), 27–30. <http://doi.org/10.1038/nm0195-27>
- Gelenkkapsel. (2014, November). In *Wikipedia*. Abgerufen von <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Gelenkkapsel&oldid=122636102>

- Gérard, H. C., Branigan, P. J., Schumacher, H. R., & Hudson, A. P. (1998). Synovial Chlamydia trachomatis in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. *The Journal of Rheumatology*, 25(4), 734–742.
- Gerards, A. H., Landewé, R. B. M., Prins, A. P. A., Bruijn, G. A. W., Thé, H. S. G., Laan, R. F. J. M., & Dijkmans, B. A. C. (2003). Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomised placebo controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(4), 291–296. <http://doi.org/10.1136/ard.62.4.291>
- Goekoop-Ruiterman, Y. P. M., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., van Zeben, D., Kertens, P. J. S. M., Hazes, J. M. W., ... Dijkmans, B. A. C. (2007). Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 146(6), 406–415. <http://doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00005>
- Gorman, J. D. (2006). Smoking and rheumatoid arthritis: Another reason to just say no. *Arthritis & Rheumatism*, 54(1), 10–13. <http://doi.org/10.1002/art.21576>
- Gøtzsche, P. C., Hansen, M., Stoltenberg, M., Svendsen, A., Beier, J., Faarvang, K. L., ... En-dahl, L. (1996). Randomized, Placebo Controlled Trial of Withdrawal of Slow-acting Antirheumatic Drugs and of Observer Bias in Rheumatoid Arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 25(4), 194–199. <http://doi.org/10.3109/03009749609069987>
- Gøtzsche, P. C., & Johansen, H. K. (1996). Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. Abgerufen von <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000189.pub2/abstract>

- Gøtzsche, P. C., & Johansen, H. K. (1998). Meta-analysis of short term low dose prednisolone versus placebo and non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *BMJ*, *316*(7134), 811–818. <http://doi.org/10.1136/bmj.316.7134.811>
- Gough, A. K., Peel, N. F., Eastell, R., Holder, R. L., Lilley, J., & Emery, P. (1994). Excretion of pyridinium crosslinks correlates with disease activity and appendicular bone loss in early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *53*(1), 14–17. <http://doi.org/10.1136/ard.53.1.14>
- Granfors, K., Jalkanen, S., Lindberg, A. A., Mäki-Ikola, O., von Essen, R., Lahesmaa-Rantala, R., ... Toivanen, A. (1990). Salmonella lipopolysaccharide in synovial cells from patients with reactive arthritis. *Lancet*, *335*(8691), 685–688.
- Granfors, K., Jalkanen, S., von Essen, R., Lahesmaa-Rantala, R., Isomäki, O., Pekkola-Heino, K., ... Toivanen, A. (1989). Yersinia antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *The New England Journal of Medicine*, *320*(4), 216–221. <http://doi.org/10.1056/NEJM198901263200404>
- Granfors, K., Merilahti-Palo, R., Luukkainen, R., Möttönen, T., Lahesmaa, R., Probst, P., ... Toivanen, P. (1998). Persistence of Yersinia antigens in peripheral blood cells from patients with Yersinia enterocolitica O:3 infection with or without reactive arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, *41*(5), 855–862. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(199805\)41:5<855::AID-ART12>3.0.CO;2-J](http://doi.org/10.1002/1529-0131(199805)41:5<855::AID-ART12>3.0.CO;2-J)
- Grigor, C., Capell, H., Stirling, A., McMahon, A. D., Lock, P., Vallance, R., ... Kincaid, W. (2004). Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, *364*(9430), 263–269. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16676-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16676-2)

- Güler-Yüksel, M., Allaart, C. F., Goekoop-Ruiterman, Y. P. M., Vries-Bouwstra, J. K. de, Groenendaal, J. H. L. M. van, Mallée, C., ... Lems, W. F. (2009). Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(3), 330–336. <http://doi.org/10.1136/ard.2007.086348>
- Haagsma, C. J., Riel, P. L. van, Jong, A. J. de, & Putte, L. B. van de. (1997). Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Rheumatology*, 36(10), 1082–1088. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/36.10.1082>
- Hamdulay, S. S., Glynne, S. J., & Keat, A. (2006). When is arthritis reactive? *Postgraduate Medical Journal*, 82(969), 446–453. <http://doi.org/10.1136/pgmj.2005.044057>
- Hammer, M., Zeidler, H., Klimsa, S., & Heesemann, J. (1990). *Yersinia enterocolitica* in the synovial membrane of patients with *Yersinia*-induced arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 33(12), 1795–1800.
- Hannu, T., Inman, R., Granfors, K., & Leirisalo-Repo, M. (2006). Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 20(3), 419–433. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2006.02.003>
- Haringman, J. J., Gerlag, D. M., Zwinderman, A. H., Smeets, T. J. M., Kraan, M. C., Baeten, D., ... Tak, P. P. (2005). Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(6), 834–838. <http://doi.org/10.1136/ard.2004.029751>
- Haziot, A., Ferrero, E., Lin, X. Y., Stewart, C. L., & Goyert, S. M. (1995). CD14-deficient mice are exquisitely insensitive to the effects of LPS. *Progress in Clinical and Biological Research*, 392, 349–351.

- Herzer, P., Burmester, G. R., & Genth, E. (n.d.). Diagnostische Kriterien. Abgerufen von http://dgrh.de/qualitaetsmanual3_7.html
- Heumann, D., Bas, S., Gallay, P., Le Roy, D., Barras, C., Mensi, N., ... Vischer, T. (1995). Lipopolysaccharide binding protein as a marker of inflammation in synovial fluid of patients with arthritis: correlation with interleukin 6 and C-reactive protein. *The Journal of Rheumatology*, 22(7), 1224–1229.
- Heumann, D., Gallay, P., Barras, C., Zaech, P., Ulevitch, R. J., Tobias, P. S., ... Baumgartner, J. D. (1992). Control of lipopolysaccharide (LPS) binding and LPS-induced tumor necrosis factor secretion in human peripheral blood monocytes. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 148(11), 3505–3512.
- Holmqvist, M. E., Wedrén, S., Jacobsson, L. T. H., Klareskog, L., Nyberg, F., Rantapää-Dahlqvist, S., ... Askling, J. (2010). Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006. *Journal of Internal Medicine*, 268(6), 578–585. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02260.x>
- Huhtinen, M., Laasila, K., Granfors, K., Puolakkainen, M., Seppälä, I., Laasonen, L., ... Leirisalo-Repo, M. (2002). Infectious background of patients with a history of acute anterior uveitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(11), 1012–1016.
- Imhoff, A. B. (2001). *Magnet-Resonanz-Tomographie*. Steinkopff.
- Iwakura, Y. (2006). The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, 116(5), 1218–1222. <http://doi.org/10.1172/JCI28508>
- Jack, R. S., Fan, X., Bernheiden, M., Rune, G., Ehlers, M., Weber, A., ... Schütt, C. (1997). Lipopolysaccharide-binding protein is required to combat a murine Gram-negative bacterial infection. *Nature*, 389(6652), 742–745. <http://doi.org/10.1038/39622>

- Jendro, M. C., Deutsch, T., Körber, B., Köhler, L., Kuipers, J. G., Krausse-Opatz, B., ... Zeidler, H. (2000). Infection of human monocyte-derived macrophages with *Chlamydia trachomatis* induces apoptosis of T cells: a potential mechanism for persistent infection. *Infection and Immunity*, 68(12), 6704–6711.
- Jimenez-Boj, E., Redlich, K., Türk, B., Hanslik-Schnabel, B., Wanivenhaus, A., Chott, A., ... Schett, G. (2005). Interaction between Synovial Inflammatory Tissue and Bone Marrow in Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Immunology*, 175(4), 2579–2588. <http://doi.org/10.4049/jimmunol.175.4.2579>
- Katchamart, W., Trudeau, J., Phumethum, V., & Bombardier, C. (2009). Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(7), 1105–1112. <http://doi.org/10.1136/ard.2008.099861>
- Khan, M. A. (2002). Update on spondyloarthropathies. *Annals of Internal Medicine*, 136(12), 896–907.
- Kim, P. S., Klausmeier, T. L., & Orr, D. P. (2009). Reactive Arthritis: A Review. *Journal of Adolescent Health*, 44(4), 309–315. <http://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.12.007>
- Kingsley, G., & Sieper, J. (1996). Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23-26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 55(8), 564–584.
- Kirschning C, Unbehau A, Lamping N, Pfeil D, Herrmann F, Schumann R R. Control of transcriptional activation of the lipopolysaccharide binding protein (LBP) gene by proinflammatory cytokines. *Cytokines Cell Mol Ther*. 1997;3:59–62.

- Kirveskari, J., He, Q., Holmström, T., Leirisalo-Repo, M., Wuorela, M., Mertsola, J., & Granfors, K. (1999). Modulation of peripheral blood mononuclear cell activation status during Salmonella-triggered reactive arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, *42*(10), 2045–2054. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(199910\)42:10<2045::AID-ANR4>3.0.CO;2-E](http://doi.org/10.1002/1529-0131(199910)42:10<2045::AID-ANR4>3.0.CO;2-E)
- Kirveskari, J., Jalkanen, S., Mäki-Ikola, O., & Granfors, K. (1998). Increased synovial endothelium binding and transendothelial migration of mononuclear cells during Salmonella infection. *Arthritis and Rheumatism*, *41*(6), 1054–1063. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(199806\)41:6<1054::AID-ART12>3.0.CO;2-Q](http://doi.org/10.1002/1529-0131(199806)41:6<1054::AID-ART12>3.0.CO;2-Q)
- Kishimoto, T. (2005). Interleukin-6: From Basic Science to Medicine—40 Years in Immunology. *Annual Review of Immunology*, *23*(1), 1–21. <http://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806>
- Klareskog, L., Forsum, U., Wigren, A., & Wigzell, H. (1982). Relationships between HLA-DR-expressing Cells and T Lymphocytes of Different Subsets in Rheumatoid Synovial Tissue. *Scandinavian Journal of Immunology*, *15*(5), 501–507. <http://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1982.tb00676.x>
- Koch, A. E., Harlow, L. A., Haines, G. K., Amento, E. P., Unemori, E. N., Wong, W. L., ... Ferrara, N. (1994). Vascular endothelial growth factor. A cytokine modulating endothelial function in rheumatoid arthritis. *The Journal of Immunology*, *152*(8), 4149–4156.
- Kraan, M. C., Versendaal, H., Jonker, M., Bresnihan, B., Post, W. J., 't Hart, B. A., ... Tak, P. P. (1998). Asymptomatic synovitis precedes clinically manifest arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *41*(8), 1481–1488. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(199808\)41:8<1481::AID-ART19>3.0.CO;2-O](http://doi.org/10.1002/1529-0131(199808)41:8<1481::AID-ART19>3.0.CO;2-O)

- Kriegsmann, P. D. D. J., Arens, N., Altmann, C., Kriegsmann, M., Casadonte, R., & Otto, M. (2014). Molekularpathologische Infektionsdiagnostik in der orthopädischen Pathologie. *Der Pathologe*, *35*(2), 225–231. <http://doi.org/10.1007/s00292-014-1983-2>
- Kuipers, J. G., Jürgens-Saathoff, B., Bialowons, A., Wollenhaupt, J., Köhler, L., & Zeidler, H. (1998). Detection of *Chlamydia trachomatis* in peripheral blood leukocytes of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Arthritis and Rheumatism*, *41*(10), 1894–1895. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(199810\)41:10<1894::AID-ART24>3.0.CO;2-E](http://doi.org/10.1002/1529-0131(199810)41:10<1894::AID-ART24>3.0.CO;2-E)
- Kvien, T. K., Gaston, J. S. H., Bardin, T., Butrimiene, I., Dijkmans, B. a. C., Leirisalo-Repo, M., ... Vischer, T. (2004). Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *63*(9), 1113–1119. <http://doi.org/10.1136/ard.2003.010710>
- Kvien, T. K., Glennås, A., Melby, K., Granfors, K., Andrup, O., Karstensen, B., & Thoen, J. E. (1994). Reactive arthritis: incidence, triggering agents and clinical presentation. *The Journal of Rheumatology*, *21*(1), 115–122.
- Laan, R. F., Jansen, T. L., & Riel, P. L. van. (1999). Glucocorticosteroids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, *38*(1), 6–12. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/38.1.6>
- Lamping, N., Dettmer, R., Schröder, N. W., Pfeil, D., Hallatschek, W., Burger, R., & Schumann, R. R. (1998). LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gram-negative bacteria. *The Journal of Clinical Investigation*, *101*(10), 2065–2071. <http://doi.org/10.1172/JCI2338>
- Langer, H. E. (2012, Januar). Krankheitsbild der Arthrose. Abgerufen von <http://www.rheuma-online.de/krankheitsbilder/arthrose/krankheitsbild-der-arthrose.html>

- Leirisalo-Repo, M., & Suoranta, H. (1988). Ten-year followup study of patients with yersinia arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 31(4), 533–537. <http://doi.org/10.1002/art.1780310410>
- Liew, F. Y., & McInnes, I. B. (2002). The role of innate mediators in inflammatory response. *Molecular Immunology*, 38(12–13), 887–890. [http://doi.org/10.1016/S0161-5890\(02\)00014-7](http://doi.org/10.1016/S0161-5890(02)00014-7)
- Lingg, D. G., & Schorn, C. (2006). Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen. *Der Radiologe*, 46(5), 354–364. <http://doi.org/10.1007/s00117-006-1366-7>
- Locht, H., Peen, E., & Skogh, T. (1995). Antineutrophil cytoplasmic antibodies in reactive arthritis. *The Journal of Rheumatology*, 22(12), 2304–2306.
- Löffler, G., & Petrides, P. E. (2002). *Biochemie und Pathobiochemie* (7., völlig neu bearb. Aufl.). Berlin: Springer.
- Lundström, E., Källberg, H., Alfredsson, L., Klareskog, L., & Padyukov, L. (2009). Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking in the risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis: all alleles are important. *Arthritis and Rheumatism*, 60(6), 1597–1603. <http://doi.org/10.1002/art.24572>
- Machold, K. P., Stamm, T. A., Eberl, G. J. M., Nell, V. K. P., Dunky, A., Uffmann, M., & Smolen, J. S. (2002). Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. *The Journal of Rheumatology*, 29(11), 2278–2287.
- Mahlke, K., Murphy, K. M., Travers, P., & Walport, M. (2009). *Janeway Immunologie*. (L. Seidler & I. Haüßer-Siller, Trans.) (7. Aufl. 2009). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.

- Makrygiannakis, D., Hermansson, M., Ulfgren, A.-K., Nicholas, A. P., Zendman, A. J. W., Eklund, A., ... Catrina, A. I. (2008). Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *67*(10), 1488–1492. <http://doi.org/10.1136/ard.2007.075192>
- Mangan, P. R., Harrington, L. E., O'Quinn, D. B., Helms, W. S., Bullard, D. C., Elson, C. O., ... Weaver, C. T. (2006). Transforming growth factor- β induces development of the TH17 lineage. *Nature*, *441*(7090), 231–234. <http://doi.org/10.1038/nature04754>
- Menninger, H., Herborn, G., Sander, O., Blechschmidt, J., & Rau, R. (1998). A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, *37*(10), 1060–1068. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/37.10.1060>
- Metsärinne, K. P., Nordström, D. C. E., Konttinen, Y. T., Teppo, A.-M., & Fyhrquist, F. Y. (1992). Plasma interleukin-6 and renin substrate in reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, *12*(3), 93–96. <http://doi.org/10.1007/BF00290261>
- Mihara, M., Ohsugi, Y., & Kishimoto, T. (2009). Evidence for the role of Th17 cell inhibition in the prevention of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody. *BioFactors*, *35*(1), 47–51. <http://doi.org/10.1002/biof.9>
- Mizell, J. S. (2014a, Oktober). Complications of abdominal surgical incisions. Abgerufen von <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-rheumatoid-arthritis/abstract/1>
- Mizell, J. S. (2014b, Oktober). Principles of abdominal wall closure. Abgerufen von <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-rheumatoid-arthritis/abstract/4>
- Nakahara, H., Song, J., Sugimoto, M., Hagihara, K., Kishimoto, T., Yoshizaki, K., & Nishimoto, N. (2003). Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endo-

- thelial growth factor production in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48(6), 1521–1529. <http://doi.org/10.1002/art.11143>
- Nanagara, R., Li, F., Beutler, A., Hudson, A., & Schumacher, H. R. (1995). Alteration of *Chlamydia trachomatis* biologic behavior in synovial membranes. Suppression of surface antigen production in reactive arthritis and Reiter's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 38(10), 1410–1417.
- National Center for Biotechnology Information. (n.d.). CRP C-reactive protein, pentraxin-related [*Homo sapiens* (human)]. Rockville Pike. Abgerufen von <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1401>
- National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. (2013, Oktober). Questions and Answers About Reactive Arthritis. Abgerufen von http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Reactive_Arthritis/default.asp
- Natvig, J. B., & Munthe, E. (1975). Self-associating IgG rheumatoid factor represents a major response of plasma cells in rheumatoid inflammatory tissue. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 256(1), 88–95. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb36038.x>
- Navarro-Millán, I., Singh, J. A., & Curtis, J. R. (2012). Systematic Review of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A New Biologic Agent Targeting the Interleukin-6 Receptor. *Clinical Therapeutics*, 34(4), 788–802.e3. <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.014>
- Nemeth, E., Rivera, S., Gabayan, V., Keller, C., Taudorf, S., Pedersen, B. K., & Ganz, T. (2004). IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *Journal of Clinical Investigation*, 113(9), 1271–1276. <http://doi.org/10.1172/JCI20945>

- Niehues, T., Horneff, G., Michels, H., Höck, M. S., & Schuchmann, L. (2005). Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic diseases: a consensus statement of the Working Groups Pediatric Rheumatology Germany (AGKJR) and Pediatric Rheumatology Austria. *Rheumatology International*, 25(3), 169–178. <http://doi.org/10.1007/s00296-004-0537-y>
- Nielen, M. M. J., Horst, A. R. van der, Schaardenburg, D. van, Horst-Bruinsma, I. E. van der, Stadt, R. J. van de, Aarden, L., ... Hamann, D. (2005). Antibodies to citrullinated human fibrinogen (ACF) have diagnostic and prognostic value in early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(8), 1199–1204. <http://doi.org/10.1136/ard.2004.029389>
- Nielen, M. M. J., Van Schaardenburg, D., Reesink, H. W., Twisk, J. W. R., Van De Stadt, R. J., Van Der Horst-Bruinsma, I. E., ... Dijkmans, B. A. C. (2004). Increased levels of C-reactive protein in serum from blood donors before the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 50(8), 2423–2427. <http://doi.org/10.1002/art.20431>
- Nyhäll-Wåhlin, B.-M., Jacobsson, L. T. H., Petersson, I. F., & Turesson, C. (2006). Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(5), 601–606. <http://doi.org/10.1136/ard.2005.039172>
- Ogata, A., Hirano, T., Hishitani, Y., & Tanaka, T. (2012). Safety and Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Medicine Insights. Arthritis and Musculoskeletal Disorders*, 5, 27–42. <http://doi.org/10.4137/CMAMD.S7371>
- Olivieri, I., Barozzi, L., Padula, A., De Matteis, M., Pierro, A., Cantini, F., ... Pavlica, P. (1998). Retrocalcaneal bursitis in spondyloarthropathy: assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *The Journal of Rheumatology*, 25(7), 1352–1357.
- Paetz, B., & Benzinger-König, B. (2004). *Chirurgie für Pflegeberufe*. Georg Thieme Verlag.

- Palazzi, C., Olivieri, I., D'Amico, E., Pennese, E., & Petricca, A. (2004). Management of reactive arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5(1), 61–70. <http://doi.org/10.1517/14656566.5.1.61>
- Paleolog, E. M. (2002). Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 4(Suppl 3), 1–10. <http://doi.org/10.1186/ar575>
- Penttinen, M. A., Holmberg, C. I., Sistonen, L., & Granfors, K. (2002). HLA-B27 modulates nuclear factor kappaB activation in human monocytic cells exposed to lipopolysaccharide. *Arthritis and Rheumatism*, 46(8), 2172–2180. <http://doi.org/10.1002/art.10557>
- Ramadori, G., Meyer zum Buschenfelde, K. H., Tobias, P. S., Mathison, J. C., & Ulevitch, R. J. (1990). Biosynthesis of lipopolysaccharide-binding protein in rabbit hepatocytes. *Pathobiology: Journal of Immunopathology, Molecular and Cellular Biology*, 58(2), 89–94.
- Rau, R., Herborn, G., Menninger, H., & Sangha, O. (2002). Radiographic outcome after three years of patients with early erosive rheumatoid arthritis treated with intramuscular methotrexate or parenteral gold. Extension of a one-year double-blind study in 174 patients. *Rheumatology*, 41(2), 196–204. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/41.2.196>
- Renz, H. (2009). *Praktische Labordiagnostik* (1. Auflage). Berlin: de Gruyter.
- Reveille, J. D., Ball, E. J., & Khan, M. A. (2001). HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Current Opinion in Rheumatology*, 13(4), 265–272.
- Rhee, D. K., Marcelino, J., Baker, M., Gong, Y., Smits, P., Lefebvre, V., ... Carpten, J. D. (2005). The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. *Journal of Clinical Investigation*, 115(3), 622–631. <http://doi.org/10.1172/JCI200522263>

- Roche. (2014, Dezember). Rheumatoide Arthritis. Abgerufen von <http://www.roche.de/pharma/indikation/rheuma/index.html?sid=a0fcea84cfc3a6a447823e456a43b993>
- Ruckdeschel, K., Harb, S., Roggenkamp, A., Hornef, M., Zumbihl, R., Köhler, S., ... Rouot, B. (1998). *Yersinia enterocolitica* impairs activation of transcription factor NF-kappa-B: involvement in the induction of programmed cell death and in the suppression of the macrophage tumor necrosis factor alpha production. *The Journal of Experimental Medicine*, 187(7), 1069–1079.
- Saag, K. G., Teng, G. G., Patkar, N. M., Anuntiyo, J., Finney, C., Curtis, J. R., ... Furst, D. E. (2008). American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 59(6), 762–784. <http://doi.org/10.1002/art.23721>
- Sabeh, F., Fox, D., & Weiss, S. J. (2010). Membrane-Type I Matrix Metalloproteinase-Dependent Regulation of Rheumatoid Arthritis Synoviocyte Function. *The Journal of Immunology*, 184(11), 6396–6406. <http://doi.org/10.4049/jimmunol.0904068>
- Sakaguchi, S. (2004). Naturally Arising CD4+ Regulatory T Cells for Immunologic Self-Tolerance and Negative Control of Immune Responses. *Annual Review of Immunology*, 22(1), 531–562. <http://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141122>
- Salgado, E., & Maneiro, J. R. (2014). Nuevos tratamientos en artritis reumatoide. *Medicina Clínica*, 143(10), 461–466. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.11.011>
- Sanmartí, R., Gómez-Centeno, A., Ercilla, G., Larrosa, M., Viñas, O., Vazquez, I., ... Cañete, J. D. (2007). Prognostic factors of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a two year prospective study after a structured therapeutic strategy using DMARDs and very low doses of glucocorticoids. *Clinical Rheumatology*, 26(7), 1111–1118. <http://doi.org/10.1007/s10067-006-0462-4>

- Sarzi-Puttini, P., D’Ingianna, E., Fumagalli, M., Scarpellini, M., Fiorini, T., Chérié-Lignière, E. L., ... Atzeni, F. (2005). An open, randomized comparison study of cyclosporine A, cyclosporine A + methotrexate and cyclosporine A + hydroxychloroquine in the treatment of early severe rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 25(1), 15–22. <http://doi.org/10.1007/s00296-003-0384-2>
- Sattar, N., McCarey, D. W., Capell, H., & McInnes, I. B. (2003). Explaining How “High-Grade” Systemic Inflammation Accelerates Vascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *Circulation*, 108(24), 2957–2963. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000099844.31524.05>
- Sattar, N., & McInnes, L. B. (2005). Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions. *Current Opinion in Rheumatology*, 17(3), 286–292.
- Schellekens, G. A., Visser, H., De Jong, B. A. W., Van Den Hoogen, F. H. J., Hazes, J. M. W., Breedveld, F. C., & Van Venrooij, W. J. (2000). The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis & Rheumatism*, 43(1), 155–163. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(200001\)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3](http://doi.org/10.1002/1529-0131(200001)43:1<155::AID-ANR20>3.0.CO;2-3)
- Schett G, Kiechl S, Weger S, & et al. (2006). High-sensitivity c-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the bruneck study. *Archives of Internal Medicine*, 166(22), 2495–2501. <http://doi.org/10.1001/archinte.166.22.2495>
- Schneider, M., Flügge, C., Specker, C., Lelgemann, M., Blumenroth, M., Gerken, M., ... Zellner, M. (2011). *DGRh-Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis* (3rd ed.). Berlin: Springer.
- Schoels, M., Knevel, R., Aletaha, D., Bijlsma, J. W. J., Breedveld, F. C., Boumpas, D. T., ... Smolen, J. S. (2010). Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a

- systematic literature search. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(4), 638–643. <http://doi.org/10.1136/ard.2009.123976>
- Schumann, R. R., Leong, S. R., Flaggs, G. W., Gray, P. W., Wright, S. D., Mathison, J. C., ... Ulevitch, R. J. (1990). Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science (New York, N.Y.)*, 249(4975), 1429–1431.
- Schumann, R. R., Rietschel, E. T., & Loppnow, H. (1994). The role of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the activation of different cell types by endotoxin. *Medical Microbiology and Immunology*, 183(6), 279–297. <http://doi.org/10.1007/BF00196679>
- Schur, P., & Crowson, C. S. (2014, November). Epidemiology of, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. Abgerufen von <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-risk-factors-for-and-possible-causes-of-rheumatoid-arthritis#H2>
- Schur, P. H. (2014, Februar). Pathogenesis of rheumatoid arthritis. Abgerufen von http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-rheumatoid-arthritis?source=search_result&search=arthritis+rheumatoid+and+pathogenesis&selectedTitle=1%257E150
- Schur, P. H., & Moreland, L. W. (2014, April). General principles of management of rheumatoid arthritis in adults. Abgerufen von <http://www.uptodate.com/contents/general-principles-of-management-of-rheumatoid-arthritis-in-adults>
- Scott, D. L. & Kingsley, G. H. (2006) Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 355, 704-12
- Sehgal, P., May, L., Tamm, I., & Vilcek, J. (1987). Human beta 2 interferon and B-cell differentiation factor BSF-2 are identical. *Science*, 235(4790), 731–732. <http://doi.org/10.1126/science.3492764>

- Seibl, R., Birchler, T., Loeliger, S., Hossle, J. P., Gay, R. E., Saurenmann, T., ... Lauener, R. P. (2003). Expression and Regulation of Toll-Like Receptor 2 in Rheumatoid Arthritis Synovium. *The American Journal of Pathology*, *162*(4), 1221–1227. [http://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63918-1](http://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63918-1)
- Seyler, T. M., Park, Y. W., Takemura, S., Bram, R. J., Kurtin, P. J., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2005). BlyS and APRIL in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Investigation*, *115*(11), 3083–3092. <http://doi.org/10.1172/JCI25265>
- Shetty, A., Hanson, R., Korsten, P., Shawagfeh, M., Arami, S., Volkov, S., ... Sweiss, N. J. (2014). Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Design, Development and Therapy*, *8*, 349–364. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S41437>
- Sibilia, J., & Limbach, F.-X. (2002). Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases*, *61*(7), 580–587.
- Sieper, J., Braun, J., & Kingsley, G. H. (2000). Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, *43*(4), 720–734. [http://doi.org/10.1002/1529-0131\(200004\)43:4<720::AID-ANR2>3.0.CO;2-8](http://doi.org/10.1002/1529-0131(200004)43:4<720::AID-ANR2>3.0.CO;2-8)
- Sieper, J., Kingsley, G. H., & Märker-Hermann, E. (1996). Aetiological agents and immune mechanisms in enterogenic reactive arthritis. *Baillière's Clinical Rheumatology*, *10*(1), 105–121. [http://doi.org/10.1016/S0950-3579\(96\)80008-2](http://doi.org/10.1016/S0950-3579(96)80008-2)
- Sieper, J., Rudwaleit, M., Braun, J., & van der Heijde, D. (2002). Diagnosing reactive arthritis: Role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis & Rheumatism*, *46*(2), 319–327. <http://doi.org/10.1002/art.504>
- Singh, R., Aggarwal, A., & Misra, R. (2007). Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *The Journal of Rheumatology*, *34*(11), 2285–2290.

- Smitten, A. L., Simon, T. A., Hochberg, M. C., & Suissa, S. (2008). A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, *10*(2), R45.
- Smolen, J. S., Aletaha, D., Bijlsma, J. W. J., Breedveld, F. C., Boumpas, D., Burmester, G., ... Heijde, D. van der. (2010). Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(4), 631–637. <http://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>
- Smolen, J. S., Beaulieu, A., Rubbert-Roth, A., Ramos-Remus, C., Rovensky, J., Alecock, E., ... Alten, R. (2008). Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*, *371*(9617), 987–997. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60453-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60453-5)
- Smolen, J. S., Landewé, R., Breedveld, F. C., Dougados, M., Emery, P., Gaujoux-Viala, C., ... Heijde, D. van der. (2010). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(6), 964–975. <http://doi.org/10.1136/ard.2009.126532>
- Smolen, J. S., Schoels, M. M., Nishimoto, N., Breedveld, F. C., Burmester, G. R., Dougados, M., ... van der Heijde, D. (2013). Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *72*(4), 482–492. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202469>
- Solomon, D. H., Karlson, E. W., Rimm, E. B., Cannuscio, C. C., Mandl, L. A., Manson, J. E., ... Curhan, G. C. (2003). Cardiovascular Morbidity and Mortality in Women Diagno-

- sed With Rheumatoid Arthritis. *Circulation*, 107(9), 1303–1307. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000054612.26458.B2>
- Stoffel, M. P., Csernok, E., & Gross, W. L. (1996). Are antineutrophil cytoplasmic antibodies of immunodiagnostic value in reactive arthritis? *The Journal of Rheumatology*, 23(9), 1670–1672.
- Straub, R. H., Paimela, L., Peltomaa, R., Schölmerich, J., & Leirisalo-Repo, M. (2002). Inadequately low serum levels of steroid hormones in relation to interleukin-6 and tumor necrosis factor in untreated patients with early rheumatoid arthritis and reactive arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 46(3), 654–662. <http://doi.org/10.1002/art.10177>
- Su, G. L., Simmons, R. L., & Wang, S. C. (1995). Lipopolysaccharide binding protein participation in cellular activation by LPS. *Critical Reviews in Immunology*, 15(3-4), 201–214.
- Tamura, T., Udagawa, N., Takahashi, N., Miyaura, C., Tanaka, S., Yamada, Y., ... Taga, T. (1993). Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(24), 11924–11928.
- Tanaka, T., Kuwahara, Y., Shima, Y., Hirano, T., Kawai, M., Ogawa, M., ... Kishimoto, T. (2009). Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Arthritis Care & Research*, 61(12), 1762–1764. <http://doi.org/10.1002/art.24899>
- Taylor-Robinson, D., Gilroy, C. B., Thomas, B. J., & Keat, A. C. (1992). Detection of *Chlamydia trachomatis* DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Lancet*, 340(8811), 81–82.
- Ten Wolde, S., Breedveld, F. C., Dijkmans, B. A. C., Hermans, J., Vandenbroucke, J. P., van de Laar, M. A. F. J., ... van den Brink, H. R. (1996). Randomised placebo-controlled

- study of stopping second-line drugs in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 347(8998), 347–352. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90535-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90535-8)
- Tijhuis, G. J., Zwinderman, A. H., Hazes, J. M. W., Van Den Hout, W. B., Breedveld, F. C., & Vliet Vlieland, T. P. M. (2002). A randomized comparison of care provided by a clinical nurse specialist, an inpatient team, and a day patient team in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 47(5), 525–531. <http://doi.org/10.1002/art.10665>
- Tobias, P. S., Mathison, J., Mintz, D., Lee, J. D., Kravchenko, V., Kato, K., ... Ulevitch, R. J. (1992). Participation of lipopolysaccharide-binding protein in lipopolysaccharide-dependent macrophage activation. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 7(3), 239–245. <http://doi.org/10.1165/ajrcmb/7.3.239>
- Toivanen, A. (2000). Managing reactive arthritis. *Rheumatology*, 39(2), 117–119. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/39.2.117>
- Toivanen, A., & Toivanen, P. (2004). Reactive arthritis. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 18(5), 689–703. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2004.05.008>
- Toivanen, P. (2001). From reactive arthritis to rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 16(3), 369–371. <http://doi.org/10.1006/jaut.2000.0496>
- Triantafilou, M., & Triantafilou, K. (2002). Lipopolysaccharide recognition: CD14, TLRs and the LPS-activation cluster. *Trends in Immunology*, 23(6), 301–304. [http://doi.org/10.1016/S1471-4906\(02\)02233-0](http://doi.org/10.1016/S1471-4906(02)02233-0)
- Tschaikowsky, K., Hedwig-Geissing, M., Schmidt, J., & Braun, G. G. (2011). Lipopolysaccharide-Binding Protein for Monitoring of Postoperative Sepsis: Complemental to C-Reactive Protein or Redundant? *PLoS ONE*, 6(8), e23615. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0023615>

- Ulevitch, R. J., & Tobias, P. S. (1999). Recognition of Gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Current Opinion in Immunology*, *11*(1), 19–22. [http://doi.org/10.1016/S0952-7915\(99\)80004-1](http://doi.org/10.1016/S0952-7915(99)80004-1)
- Vahamiko, S., Penttinen, M. A., & Granfors, K. (2005). Aetiology and pathogenesis of reactive arthritis: role of non-antigen-presenting effects of HLA-B27. *Arthritis Research & Therapy*, *7*(4), 136–141. <http://doi.org/10.1186/ar1762>
- Van der Heijde, D. M. F. M. (1995). Joint Erosions and Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, *XXXIV*(suppl 2), 74–78. http://doi.org/10.1093/rheumatology/XXXIV.suppl_2.74
- Van Der Helm-van Mil, A. H. M., Detert, J., Cessie, S. L., Filer, A., Bastian, H., Burmester, G. R., ... Raza, K. (2008). Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: Moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis & Rheumatism*, *58*(8), 2241–2247. <http://doi.org/10.1002/art.23681>
- Van der Helm-vanMil, A. H. M., le Cessie, S., van Dongen, H., Breedveld, F. C., Toes, R. E. M., & Huizinga, T. W. J. (2007). A prediction rule for disease outcome in patients with Recent-onset undifferentiated arthritis: How to guide individual treatment decisions. *Arthritis & Rheumatism*, *56*(2), 433–440. <http://doi.org/10.1002/art.22380>
- Van Voorhis, W. C., Barrett, L. K., Sweeney, Y. T., Kuo, C. C., & Patton, D. L. (1996). Analysis of lymphocyte phenotype and cytokine activity in the inflammatory infiltrates of the upper genital tract of female macaques infected with *Chlamydia trachomatis*. *The Journal of Infectious Diseases*, *174*(3), 647–650.
- Veldhuis, G. J., Willemsse, P. H., Sleijfer, D. T., Graaf, W. T. van der, Groen, H. J., Limburg, P. C., ... Vries, E. G. de. (1995). Toxicity and efficacy of escalating dosages of recombi-

- nant human interleukin-6 after chemotherapy in patients with breast cancer or non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 13(10), 2585–2593.
- Venables, P., & Maini, R. N. (2014, September). Clinical manifestations of rheumatoid arthritis. Abgerufen von <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-rheumatoid-arthritis>
- Venables, P., & Maini, R. N. (2015, März). Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. Abgerufen von http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-rheumatoid-arthritis?source=see_link#H1
- Visser, H., le Cessie, S., Vos, K., Breedveld, F. C., & Hazes, J. M. W. (2002). How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 46(2), 357–365. <http://doi.org/10.1002/art.10117>
- Vittecoq, O., Inçaurgarat, B., Jouen-Beades, F., Legoedec, J., Letourneur, O., Rolland, D., ... Tron, F. (2004). Autoantibodies recognizing citrullinated rat filaggrin in an ELISA using citrullinated and non-citrullinated recombinant proteins as antigens are highly diagnostic for rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*, 135(1), 173–180. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02341.x>
- Vlieland, T. P. V., Breedveld, F. C., & Hazes, J. M. (1997). The two-year follow-up of a randomized comparison of in-patient multidisciplinary team care and routine out-patient care for active rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 36(1), 82–85. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/36.1.82>
- Vljlend, T. P. M. V., Zwinderman, A. H., Vandenbroucke, J. P., Breedveld, F. C., & Hazes, J. M. W. (1996). A Randomized Clinical Trial of in-Patient Multidisciplinary Treatment Versus Routine Out-Patient Care in Active Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology*, 35(5), 475–482. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/35.5.475>

- Vreugdenhil, A. C., Dentener, M. A., Snoek, A. M., Greve, J. W., & Buurman, W. A. (1999). Lipopolysaccharide binding protein and serum amyloid A secretion by human intestinal epithelial cells during the acute phase response. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *163*(5), 2792–2798.
- Wegner, N., Lundberg, K., Kinloch, A., Fisher, B., Malmström, V., Feldmann, M., & Venables, P. J. (2010). Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunological Reviews*, *233*(1), 34–54. <http://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x>
- Wegner, N., Wait, R., Sroka, A., Eick, S., Nguyen, K.-A., Lundberg, K., ... Venables, P. J. (2010). Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and α -enolase: Implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *62*(9), 2662–2672. <http://doi.org/10.1002/art.27552>
- Weisman, M. ., van der Heijde, D., & Reveille, J. D. (2006). *Ankylosing spondylitis and the spondyloarthropathies*. Philadelphia: Mosby Elsevier.
- Wendling, D. (2010). Interleukin-6 as a therapeutic target in spondylarthritis: Comment on the article by Tanaka et al. *Arthritis Care & Research*, *62*(5), 745–745. <http://doi.org/10.1002/acr.20086>
- Winter, S. (2007, Dezember). *Rheumatoide Arthritis*. Abgerufen von <http://studium.echsi.de/klinik/patho/Rheumatoide%20Arthritis%20-%20Pathogenese.pdf>
- Wolfe, F., Mitchell, D. M., Sibley, J. T., Fries, J. F., Bloch, D. A., Williams, C. A., ... Cathey, M. A. (1994). The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *37*(4), 481–494. <http://doi.org/10.1002/art.1780370408>
- Wolfe, F., & Zwillich, S. H. (1998). The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: A 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in

- 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 41(6), 1072–1082.
[http://doi.org/10.1002/1529-0131\(199806\)41:6<1072::AID-ART14>3.0.CO;2-G](http://doi.org/10.1002/1529-0131(199806)41:6<1072::AID-ART14>3.0.CO;2-G)
- Wolfe, M. M. (2014, Juli). Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. Abgerufen von <http://www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-rheumatoid-arthritis/abstract/5>
- Wollenhaupt, J., & Zeidler, H. (1998). Undifferentiated arthritis and reactive arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 10(4), 306–313.
- Wu, I. B., & Schwartz, R. A. (2008). Reiter's syndrome: The classic triad and more. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(1), 113–121. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.02.047>
- Wurfel, M. M., Monks, B. G., Ingalls, R. R., Dedrick, R. L., Delude, R., Zhou, D., ... Golenbock, D. (1997). Targeted Deletion of the Lipopolysaccharide (LPS)-binding Protein Gene Leads to Profound Suppression of LPS Responses Ex Vivo, whereas In Vivo Responses Remain Intact. *The Journal of Experimental Medicine*, 186(12), 2051–2056.
<http://doi.org/10.1084/jem.186.12.2051>
- Yli-Kerttula, T., Luukkainen, R., Yli-Kerttula, U., Möttönen, T., Hakola, M., Korpela, M., ... Toivanen, A. (2003). Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(9), 880–884.
- Yu, D. T., Sieper, J., & Romain, P. L. (2015, März). Reactive arthritis. Abgerufen von <http://www.uptodate.com/contents/reactive-arthritis>
- Zvaifler, N. J. (1973). The Immunopathology of Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. In F.J. Dixon and Henry G. Kunkel (Ed.), *Advances in Immunology* (Vol. Volume 16, pp. 265–336). Academic Press. Abgerufen von <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065277608602990>

9. Danksagung

Zunächst möchte ich in besonderem Maße meinem Doktorvater Herrn PD. Dr. Blatzer für die freundliche Überlassung des Themas und die stets hilfreiche, konstruktive und freundliche Betreuung danken. Herr PD. Dr. Baltzer war mir stets ein geduldiger Betreuer, der mir mit guten Ratschlägen und professionellen Korrekturvorschlägen zur Seite stand.

Einen nicht minder großen Dank möchte ich Herrn Dr. Pfeiffer, ehem. medizinischer Leiter des Labor Benrath, aussprechen. Auch Herr Dr. Pfeiffer stand mir oftmals mit wertvollen Hilfestellungen zur Seite.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern der Gemeinschaftspraxis Königsallee in Düsseldorf, dem Zentrum für molekulare Orthopädie, welche stets bemühte Ansprechpartner waren.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei meinen lieben Eltern und meinem lieben Ehemann für die organisatorische und moralische Unterstützung.