

# Skriptum

Kongressjournal



## Jahrestagung

### der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation

25. und 26. November 2005, Wien

Wissenschaftliche Leitung:

**UNIV.-PROF. DDR. MANFRED HEROLD, INNSBRUCK**



# Willkommen in Wien!

## Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Ende November 2005 findet zum zweiten Mal die wissenschaftlichen Herbsttagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) zweitägig in dem mit öffentlichen Verkehrsmittel gut erreichbaren Tech-Gate Vienna statt. Die Erfahrungen aus 2004 lassen keinen Zweifel an der Sinnhaftigkeit einer regelmäßigen nationalen wissenschaftlichen Tagung mit Schwerpunkt Rheumatologie.

Zur heurigen Tagung wird auf Grund der Voranmeldungen und der eingesandten wissenschaftlichen Beiträge (49 Posterpräsentationen aus nahezu allen österreichischen Bundesländern) wieder eine hohe Teilnehmerzahl erwartet. Die Thematik der Beiträge reicht von Rheumaerkrankungen im frühen Kindesalter bis zu pharmakoökologischen Überlegungen in der Therapie der Erwachsenen, von tierexperimentellen Grundlagenstudien bis zu neuen diagnostischen und therapeutischen Verfahren in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen.

Bessere Erkenntnisse über Krankheitsverläufe, gut formulierte Diagnosekriterien und neue, zum Teil sehr spezifische und gezielte Therapieformen führen zu immer besseren Behandlungserfolgen. Obwohl für die meisten rheumatischen Erkrankungen die Krankheitsursache unklar und eine kausale Behandlung bisher unbekannt ist, führen moderne und richtig eingesetzte Therapieformen zu eindrucksvoller Eindämmung der Krankheitsprogredienz und teilweise zu klinischen Remissionen, die einer Heilung nahe kommen. Voraussetzung für die Behandlungserfolge aber sind neben den Ergebnissen der Grundlagenforschungen intensive Beobachtungen der Krankheitsverläufe und der Therapiewirkungen. Die jährlich stattfindende Tagung der ÖGR bietet die Gelegenheit zum regen Erfahrungsaustausch bezüglich Erforschung und Behandlung rheumatischer Erkrankungen.

Die vorliegende Ausgabe der Kongresszeitschrift „WMW-Skriptum“ bringt einen Auszug der präsentierten Vorträge und wissenschaftlichen Arbeiten und bietet einen Überblick über die vielfältige Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der Rheumatologie in Österreich.



**Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold**  
Leiter der medizinisch-wissenschaftlichen Sektion der ÖGR



Wien – Tech Gate Vienna

**Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation  
Wien, 25. und 26. November 2005**

**Tissue Engineering in der Meniskus-Chirurgie** ..... 6  
C. CHIARI-GRISAR UND S. NEHRER | WIEN

**Anti-TNF bei SLE** ..... 7  
M. ARINGER | WIEN

**Neuer Link zwischen dem angeborenen und erworbenen  
Immunsystem bei Morbus Bechterew** ..... 8  
C. DEJACO, B. RAFFEINER, C. DUFTNER, W. KULLICH, C. GOLDBERGER UND M. SCHIRMER | INNSBRUCK

**Erfahrungen aus dem Rheumabus** ..... 9  
M. KÖLLER | WIEN

**Hoher positiv prädiktiver Wert von 28kDa Drosophila Antigen kreuzreagierenden  
Antikörpern zur Diagnose des Morbus Bechterew** ..... 10  
C. DUFTNER, C. DEJACO, A. KLAUSER, A. FALKENBACH, H. J. LAKOMEK UND M. SCHIRMER | INNSBRUCK

**Kernspinresonanztherapie verbessert den Rehabilitationserfolg  
bei chronischem Kreuzschmerz** ..... 11  
W. KULLICH, N. FAGERER, K. MACHREICH UND H. SCHWANN | SAALFELDEN

**EULAR-Response-Kriterien für die Polymyalgia rheumatica  
und den Polymyalgia Rheumatica Activity Score (PMR-AS)** ..... 12  
I. ANDEL, J. SAUTNER, T. SVOBODA, B. RINTELEN UND B. LEEB | STOCKERAU

**Patientenschulung in der Rheumatologie** ..... 13  
G. LIND-ALBRECHT | BAD GASTEIN

**Zur Biologie von Hyaluronan** ..... 14  
K. M. STUHLMEIER | WIEN

**PET-CT in der Rheumatologie** ..... 16  
R. THONHOFER UND U. THONHOFER | KLAGENFURT

**Therapie von Mikrozirkulationsstörungen bei Autoimmunerkrankungen** ..... 17  
H. SCHULZE-KOOPS | ERLANGEN

**Health-Assessment-Questionnaire** ..... 18  
E. WAGNER | BADEN

**COMP: Serummarker für Knorpelzerstörung** ..... 19  
E. RUSSE UND M. HEROLD | INNSBRUCK

**Paradigmenwechsel in der Therapie der Arthrose (Osteoarthritis)** ..... 20  
J. GRUBER | INNSBRUCK

**Fortschritte in der Kinderrheumatologie** ..... 22  
C. HUEMER | BREGENZ

**Sport bei Arthrose** ..... 24  
M. QUITTAN | WIEN

**EDITORIAL** ..... 3  
M. HEROLD | INNSBRUCK



**IMPRESSUM**

**Herausgeber und Verleger:** Springer-Verlag GesmbH, Wissenschaftliche Kommunikation, Sachsenplatz 4-6, 1201 Wien, Tel.: +43/1/330 24 15-256, Fax: +43/1/330 24 26-260; **Internet:** www.wikom.springer.at;  
**Leitung:** Michael Katzenberger; **Redaktion:** Dr. Herbert Kurz; **Redaktionelle Koordination:** Gabriele Hollinek; **Produktion:** Gabriele Popernitsch; **Anzeigenrepräsentanz:** Gertrude Rudolf (agentur RUDOLF).  
Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 2 (2005). **Erscheinungsweise:** 10x jährlich. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Wien. **Erscheinungsort:** Wien. P.b.b./Verlagspostamt: 1201 Wien. **Grafik und Layout:**  
Greiner & Greiner, 1050 Wien, Schlossgasse 10-12. **Druck:** Holzhausen Druck & Medien GmbH, 1140 Wien-Auhof, Holzhausenplatz 1; **ISSN:** 1613-3803

**Urheberrecht:** Mit der Annahme eines Beitrags zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, im Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

**Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2005 Springer-Verlag/Wien; SpringerWienNewYork ist ein Unternehmen von Springer Science+Business Media. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 23–24/2005.



Dr. Catharina Chiari-Grisar

Der Verlust von Meniskusgewebe führt zu Knorpelschäden und Arthrose. Rezente Forschungsergebnisse zeigen die Entwicklung eines Ersatzmeniskus mit Hilfe von Tissue-Engineering-Techniken als eine erfolgsversprechende Zukunftsperspektive. Meniskusverletzungen zählen mit einer Prävalenz von 61 / 100.000 zu den häufigsten Sportverletzungen. Der Verlust des Meniskus führt zu irreversiblen Knorpelschäden, die in einer Gonarthrose resultieren. Dieser Zusammenhang wurde bereits 1948 von Fairbanks beschrieben – bis heute ist keine ideale Behandlungsmethode ausgedehnter Meniskusläsionen, die eine Resektion erfordern, vorhanden.

Um das Problem der Meniskusregeneration wissenschaftlich zu bearbeiten, beteiligt sich die Orthopädische Universitätsklinik mit einem Team von Wissenschaftlern und Ärzten unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan Nehrer seit 2001 an einem EU-geförderten Forschungsprojekt. Sechs Arbeitsgruppen aus Italien, Großbritannien, der Schweiz und Österreich haben sich in diesem Projekt zum Ziel gesetzt, einen biotechnologisch hergestellten Meniskus zu entwickeln. Im Folgenden soll ein Überblick über die Problematik der Behandlung von Meniskusläsionen und die aktuellen Therapiekonzepte gegeben werden.

#### GRUNDLAGEN

Der Meniskus ist eine fibrocartilaginäre Struktur, die Hauptaufgaben liegen in der Belastungsaufnahme, Kraftverteilung und Stabilisierung des Kniegelenks, außerdem spielt er eine wichtige Rolle für die Gelenksschmierung und Knorpelernährung. Eine primäre Heilung des Meniskus durch Bildung einer fibrovaskulären Narbe ist nur im periphe-

# Tissue Engineering in der Meniskus-Chirurgie

## Entwicklung im Rahmen eines EU-Projekts

C. CHIARI-GRISAR UND S. NEHRER | UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR ORTHOPÄDIE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

ren Drittel des Meniskus, das der vaskularisierten „red-zone“ entspricht, möglich. Die Meniskuszelle ist bisher nur wenig charakterisiert. Sie stellt eine Übergangsform zwischen Knorpelzelle und Fibroblast dar. Im Gegensatz zur Knorpelzelle produziert die Meniskuszelle vornehmlich Kollagen Typ I. Der Kollagenfaserverlauf, der in der Peripherie zirkumferent, an der Oberfläche radiär und in den tiefen Anteilen gekreuzt ist, gibt dem Meniskus seine ausgezeichneten biomechanischen Eigenschaften.

#### MENISKUSRESEKTION – MENISKUS-NAHT

Bei Meniskusrissen, die zum regelmäßigen Auftreten von Symptomen führen, ist die Entfernung des pathologisch veränderten Anteils indiziert, insgesamt gilt es einen möglichst großen Anteil der peripheren Zone zu erhalten, da die zu erwartende Knorpeldegeneration direkt proportional zum Ausmaß der Meniskusresektion ist.

Die ideale Indikation für die Meniskusnaht sind akute periphere longitudinale Risse (Korbhakenrisse), da die Heilungspotenz in der peripheren vaskularisierten Zone am größten ist. Sie kann in offener oder arthrosko-



Abbildung 1: Frisches laterales Meniskusallotgraft (Abb. von Prof. R. Verdonk, Universität Gent)

pischer Technik durchgeführt werden.

#### MENISKUSERSATZ

Die Meniskustransplantation von Allografts (Abb. 1) ist eine etablierte Methode nach komplettem Meniskusverlust, die sowohl im medialen als auch lateralen Kompartiment angewendet wird. „Frische“ Allografts, haben den Vorteil der erhaltenen Zell- und Gewebearchitektur, bieten jedoch logistische Probleme sowie das Risiko einer Krankheitsübertragung mit sich. Tieffrieren und Gefriertrocknung führen zum Verlust der Vitalität und zum Schrumpfen des Grafts, der Vorteil liegt jedoch in der Möglichkeit, Depots anzulegen und die Eingriffe planbar zu machen. Die Implantation findet üblicherweise mittels Verankerung

durch Knochenblöcke statt, eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg spielt die korrekte Größenwahl des Transplantats. Die Hauptprobleme der Meniskustransplantation liegen in ihrer limitierten Verfügbarkeit, weiters konnten, wie von Prof. Brittberg berichtet, kein Langzeiterfolg hinsichtlich Knorpelschutz nachgewiesen werden, allerdings verbessert sich die Schmerzsymptomatik.

Bisherige Meniskusprothesen aus Kunststoff (Polyurethan, Polyester und Polytetrafluorethylen) brachten hinsichtlich Verträglichkeit und Materialeigenschaften keine Erfolge. Die vielversprechendsten Ergebnisse zeigte bisher der von Kevin Stone entwickelte Kollagenmeniskus (collagen meniscus implant – CMI) (Abb. 2). Das Implantat ist das einzige, das beim Menschen angewendet wurde. Es eignet sich nur für den partiellen Meniskusersatz, da zumindest ein zirkumferenter Rand des Eigenmeniskus zur Implantatfixierung mit Nähten nötig ist. Die vorläufigen Ergebnisse noch laufender Follow-up-Studien zeigen eine postoperative Verbesserung der klinischen Symptome, in der Arthroskopie zeigten sich in einigen Fällen jedoch eine beträcht-



Abbildung 2: CMI – Collagen Meniscus Implant

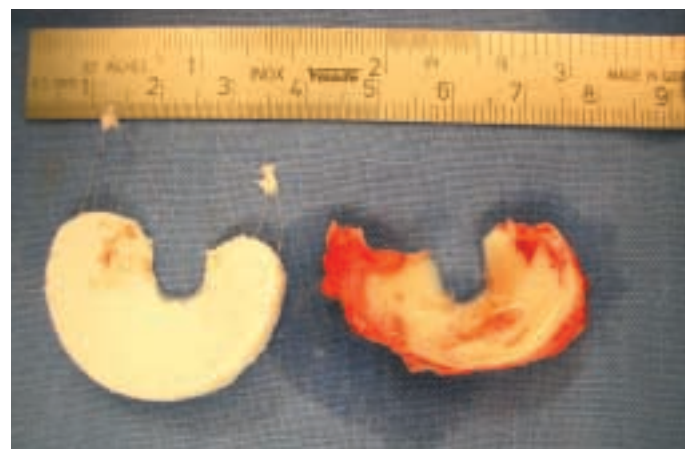


Abbildung 3: Meniskusimplantat aus Polycaprolacton / Hyaluronsäure, Entwicklung im Rahmen des EU-Projektes



liche Resorption des eingebrachten Materials. Kritisch ist auch die Herstellung aus Rinderkollagen zu bewerten.

**AUSBLICK – TISSUE ENGINEERING**

Der Begriff „Tissue Engineering“ umfasst Methoden, die die Verwendung von kultivierten Zellen, Matrixsubstanzen und Wachstumsregulatoren beinhalten und einen multidisziplinären Ansatz von Technik, Biochemie, Zellbiologie und Medizin erfordern. Das in dem aktuellen EU-Projekt entwickelte Material

(Abb. 3) besteht aus einem resorbierbaren Kunststoff, kombiniert mit Hyaluronsäure. Durch ein spezielles Herstellungsverfahren (Universität Neapel, Fidia Advanced Biopolymers) gelingt es, die Faserstruktur des Meniskus zu imitieren und gleichzeitig eine Porengröße, die die Anhaftung und Proliferation von Zellen erlaubt, zu erzielen. Durch eine Zellbesiedelung des Trägermaterials mit Zellen vor der Implantation soll eine Optimierung der Verträglichkeit sowie eine Ankurbelung der Matrixsynthese

und somit der Ab- und Umbau des Biomaterials in ein meniskusähnliches Gewebe erreicht werden. Die bisherigen Untersuchungen an den Universitäten Basel, Edinburgh und Manchester zeigten die Gelenksknorpelzelle als am besten geeignet, die Effektivität der Besiedelungstechniken konnte durch Experimente im Bioreaktor gesteigert werden. Erste Pilotversuche am Schafmodell, die an den Universitäten Bologna und Wien durchgeführt wurden, zeigten positive Resultate hinsichtlich

Einwachsverhalten und Formstabilität des Implantats. Längerfristige Ergebnisse bleiben selbstverständlich abzuwarten, wobei auch die Eignung des Implantats als Teil- und/oder Totalersatz zu klären sein wird.

**KORRESPONDENZ:**

Dr. C. Chiari-Grisar  
 Universitätsklinik für Orthopädie  
 Medizinische Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18-20  
 1090 Wien  
 Fax: ++43/1/40400-4029  
 E-Mail: catharina.chiari@meduniwien.ac.at



Univ.-Prof. Dr. Martin Aringer

## Anti-TNF bei SLE

### Erste Erfolge motivieren zu klinischer Studie

**M. ARINGER** | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN III, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Während die Therapie mit TNF-Blockern bei einer Reihe anderer rheumatischer Erkrankungen seit Jahren erfolgreiche Routine ist, wurden diese Medikamente in der Therapie des systemischen Lupus erythematoses bis vor kurzem bewusst vermieden. Das beruhte im Wesentlichen auf zwei Denkansätzen:

Einerseits gibt es ein bekanntes Maus-Modell der Erkrankung, die NZB/W-Maus (die erste Generation der Kreuzung von New Zealand Black- [NZB] mit New Zealand White-Mäusen). Diese Mäuse entwickeln ein schweres, SLE-artiges Krankheitsbild mit einer tödlichen Glomerulonephritis. Für sie wurde bereits früh gezeigt, dass hier ein Defekt in der Produktion von TNF vorliegt, eine Therapie mit rekombinantem TNF konnte die Erkrankung hinausschieben, allerdings aber nicht verhindern (1, 2). Aus diesen Erfahrungen wurde geschlossen, dass TNF auch für SLE-Patienten gut sein müsste, und eine TNF-Blockade daher schädlich wäre.

Andererseits erhielt diese Hypothese weiteren Aufwind, als Patienten mit chronischer Poly-

arthritis oder Morbus Crohn unter TNF-Blocker-Therapie SLE-artige Krankheitsbilder entwickelten, wenn auch sehr selten (3). Dieser durch TNF-Blocker induzierte SLE unterschied sich nicht von anderen Formen von Medikamenten-indiziertem SLE, wie er auch durch Medikamente ausgelöst wird, die auch bei Patienten mit „richtigem“ SLE erfolgreich verwendet werden, zum Beispiel Antiepileptika. Insbesondere verschwindet das Krankheitsbild, wenn die Therapie gestoppt wird. Viel häufiger traten antinukleäre Antikörper (ANA) und zum Teil Antikörper gegen doppelsträngige DNS auf, die aber in aller Regel nicht zu Symptomen führten.

Unsere Laborergebnisse sprachen allerdings dafür, dass TNF beim SLE meist eine ganz andere Rolle spielt. Nicht nur war TNF im Serum von Patienten deutlich erhöht, die Serumspiegel korrelierten auch eng mit der SLE-Krankheitsaktivität (4, 5). Obwohl beim SLE auch viel freier TNF-Rezeptor im Blut zu

messen ist, konnten wir zeigen, dass der TNF im Serum von SLE-Patienten sehr wohl bioaktiv ist (6). Und schließlich fanden wir, wie auch andere Gruppen, große Mengen TNF in der Niere von Patienten mit SLE-Nephritis (7). Noch dazu korrelierten auch hier die TNF-Mengen mit der histologischen Aktivität der Erkrankung.

Nachdem zudem in einem anderen Maus-Modell der Erkrankung, der MRL/lpr-Maus, ebenfalls hohe TNF-Spiegel im Blut und in der nephritischen Niere zu finden waren (8), und dort anti-TNF-Therapie positive Effekte zu haben schien, entschlossen wir uns zu einer ersten offenen Sicherheitsstudie mit vier Infusionen des Anti-TNF-Antikörpers Infliximab zusätzlich zu einer stabilen Azathioprin- oder Methotrexat-Therapie.

In die Studie, die natürlich von der Ethikkommission der medizinischen Universität und des Allgemeinen Krankenhauses Wien genehmigt war, wurden

Patienten mit mittlerer Krankheitsaktivität eingeschlossen, die an einer Lupus-Arthritis oder Nephritis litten. Primär war die klinische Prüfung als Sicherheitsstudie angelegt, um eine etwaige Verschlechterung der SLE-Aktivität zu erkennen, daneben wurden aber die Zahl der geschwollenen Gelenke und die Proteinurie genau beobachtet.

Die Ergebnisse dieser ersten Studie, die letztes Jahr publiziert wurden, waren durchwegs erfolgversprechend (9). Nicht nur kam es zu keinen SLE-Schüben, aber wie erhofft zu einer Remission der SLE-Arthritis. Während die Arthritis aber, ähnlich wie bei der chronischen Polyarthritis, nach Ende der Therapie wieder auftrat, beobachteten wir bei der Lupus-Nephritis einen deutlichen Rückgang der Proteinurie, der noch dazu über ein ganzes Jahr anhielt (Abb. 1). Tatsächlich kam es unter Therapie auch zu einem Anstieg der Autoantikörper gegen doppelsträngige DNS, aber dieser Anstieg war vorübergehend und löste keine Schübe und keine Komplement-Vermin-derung als Zeichen einer gesteigerten SLE-Aktivität aus.

Diese erfreulichen ersten Ergebnisse sind natürlich nicht ausreichend, um daraus schon Empfehlungen für die Routine abzuleiten. Die gesehene Erfolgsergebnisse sind aber so beeindruckend, dass wir derzeit daran arbeiten, eine doppelblinde, randomisierte klinische Prüfung mit Unterstützung

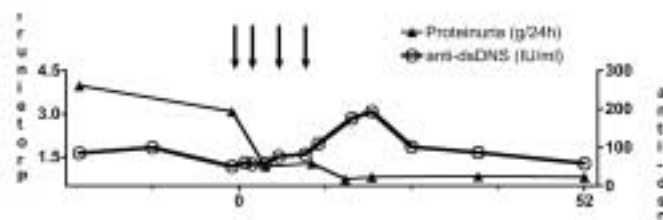


Abbildung 1: Typischer Verlauf unter Anti-TNF-Therapie (jeder Pfeil zeigt eine Infusion): Langfristige Besserung der Proteinurie (Dreiecke), vorübergehender Anstieg der Antikörper gegen doppelsträngige DNS (Kreise). Zeit in Wochen nach der 1. Infusion

durch die Infliximab-Hersteller-Firma Centocor zu Stande zu bringen. Mit etwas Glück werden wir im nächsten Frühjahr die ersten Patienten einschließen können.

### LITERATUR

(1) Jacob CO, McDevitt HO (1988) Tumour necrosis factor-alpha in murine autoimmune 'lupus' nephritis. *Nature* 331: 356-358  
 (2) Gordon C, Ranges GE, Greenspan JS, Wofsy D (1989) Chronic therapy with recombinant tumor necrosis factor-alpha in autoimmune NZB/NZW F1

mice. *Clin Immunol Immunopathol* 52: 421-434  
 (3) Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN (2000) Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum* 43: 2383-2390  
 (4) Studnicka-Benke A, Steiner G, Petera P, Smolen JS (1996) Tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors parallel clinical disease and autoimmune activity in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 35:

1067-1074  
 (5) Aringer M, Stummvoll GH, Steiner G, Koller M, Steiner CW, Hoffer E et al (2001) Serum interleukin-15 is elevated in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 40: 876-881  
 (6) Aringer M, Feierl E, Steiner G, Stummvoll GH, Höfler E, Steiner CW et al (2002) Increased bioactive TNF in human systemic lupus erythematosus: associations with cell death. *Lupus* 11: 102-108  
 (7) Aringer M, Smolen JS (2005) Cytokine expression in lupus kidneys. *Lupus* 14: 13-18  
 (8) Yokoyama H, Kreft B, Kelley VR (1995) Biphasic increase in circulating and renal TNF-alpha in MRL-lpr mice

with differing regulatory mechanisms. *Kidney Int* 47: 122-130  
 (9) Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS (2004) Safety and efficacy of TNF-alpha blockade in systemic lupus erythematosus – an open label study. *Arthritis Rheum* 50: 3161-3169

### KORRESPONDENZ:

Univ.-Prof. Dr. M. Aringer  
 Klinische Abteilung für Rheumatologie  
 Universitätsklinik für Innere Medizin III  
 Medizinische Universität Wien  
 Währinger Gürtel 18-20  
 1090 Wien  
 Fax: ++43/1/40 400-4306  
 E-Mail: martin.aringer@meduniwien.ac.at



Univ.-Prof. Dr. Michael Schirmer



Dr. Christian Dejaco

„Pattern recognition receptors“ (PPRs) sind Rezeptoren des angeborenen Immunsystems und dienen der Erkennung von sogenannten pathogenassoziierten Molekülmustern. Diese Moleküle haben eine einzigartige Struktur und kommen auf Bakterien, Viren und Pilzen vor. Die wichtigsten PRRs sind Toll-like Rezeptoren (TLRs) und CD14, die vor allem auf Zellen des angeborenen Immunsystems wie Monozyten, neutrophile Granulozyten, dendritischen Zellen und natürlichen Killer (NK)-Zellen vorkommen. Beim Morbus Bechterew (MB) wie bei anderen

## Neuer Link zwischen dem angeborenen und erworbenen Immunsystem bei Morbus Bechterew

### Toll like Rezeptor-4 medierte Aktivierung von CD28- T-Helfer-Zellen

C. DEJACO<sup>1</sup>, B. RAFFEINER<sup>1</sup>, C. DUFTNER<sup>1</sup>, W. KULLICH<sup>2</sup>, C. GOLDBERGER<sup>1</sup> UND M. SCHIRMER<sup>1</sup> |

<sup>1</sup>UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK,

<sup>2</sup>LUDWIG BOLTZMANN INSTITUT, SAALFELDEN

chronischen, immun-medierten Erkrankungen wurde bereits früher eine Subpopulation von T-Zellen entdeckt, die pro-inflammatorisch und zytotoxisch ist und der das wichtige kostimulatorische Molekül CD28 fehlt. Aus diesem Grunde glaubt man, dass alternative Rezeptoren zur Zellaktivierung notwendig sind. So ist bekannt, dass diese CD28- T-Zellen NK-Zell-Rezeptoren an ihrer Oberfläche haben und somit auch Eigenschaften des angeborenen Immunsystems besitzen. Andererseits besitzen NK-Zellen TLRs, und die Expression von TLRs auf CD28- T-Zellen ist eine denkbare Schlussfolgerung. Ziel dieser Studie war die Untersuchung von CD4+ und CD8+ T-Zellen und deren Subtypen von Patienten mit MB. Es sollte geprüft werden, ob diese TLRs exprimieren und ob diese TLRs die Aktivierung der T-Zellen ermöglichen.

### METHODEN

In diese Studie wurden 90 konsekutive Patienten mit Spondyloarthritis, 72 Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und 64 gesunde Kontrollen eingeschlossen. Die Oberflächenanalyse von T-Zellen wurde mittels 3-Farben FACS-Analyse durchgeführt und Fluoreszenz-markierte Antikörper gegen CD4,

CD8, CD28, TLR2 und TLR4 wurden entsprechend eingesetzt. Die Messung der intrazellulären

Perforin-Produktion erfolgte im Rahmen von funktionellen Analysen mittels Intrazellulärfär-

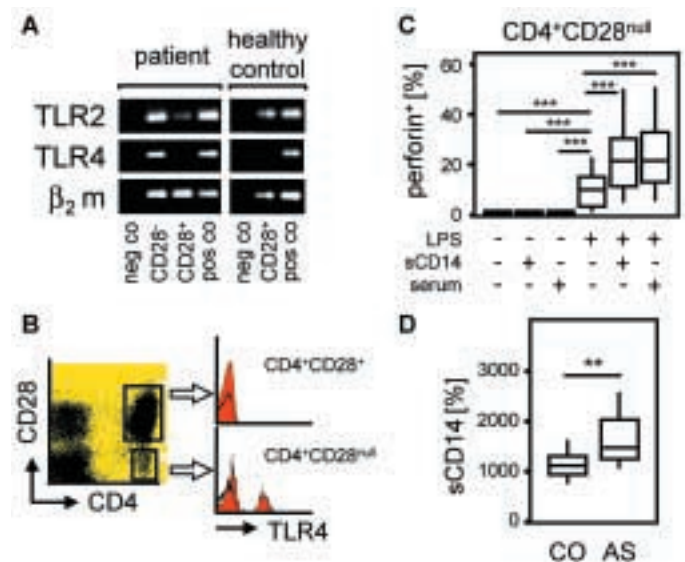


Abbildung 1: (A) mRNA-Expression von TLR2, TLR4 und  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2m, house-keeping gene) in CD3+CD4+CD28- T-Zellen (CD28-) und CD3+CD4+CD28+ T-Zellen (CD28+). Periphere mononukleäre Blutzellen wurden als Positivkontrolle verwendet (pos co) und bei der Negativkontrolle wurde keine cDNA zugegeben. (B) Beispiel einer FACS Auswertung, die die TLR4-Expression (gefüllte Kurve, schwarze Linie stellt die Isotyp-Kontrolle dar) auf CD4+CD28+ und CD4+CD28- T-Zellen zeigt. (C) Die Box plots zeigen den Prozentsatz der Perforin-positiven CD4+CD28- T-Zellen in 7 unabhängigen Experimenten. Frische periphere mononukleäre Blutzellen wurden, wie in der Abbildung zeigt, mit Medium ohne (als Negativkontrolle) und mit autologem Serum, löslichen CD14, LPS allein oder in Kombination für 16 Stunden stimuliert. Nach Oberflächenfärbung mit Fluoreszenz-markierten Antikörpern und intrazellulärer Färbung von Perforin erfolgte die Analyse mittels FACS. Die Signifikanz der gezeigten Unterschiede wurde mit dem Wilcoxon Test getestet. \*\*\*  $p \leq 0,001$ . (D) Die Konzentration von löslichen CD14 wurde in 50 Seren von Patienten mit ankyloisierender Spondylitis und 23 gesunden Kontrollen bestimmt. Die Signifikanz der gezeigten Unterschiede wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test getestet. \*\*  $p < 0,01$

bung und FACS-Messungen. Zum Nachweis von messenger RNA (mRNA) von TLR 2 und TLR4 in MACS gereinigten und Monozyten-depletierten CD4+CD28- und CD4+CD28+ T-Zellen wurde eine Reverse Transcriptase-PCR durchgeführt. Zur Bestimmung von solublen CD14 in Seren von Patienten mit AS wurde ein ELISA-Kit verwendet. Die Expression von TLR2 und TLR4 auf frischen T-Zellen wurde in 9 AS Patienten auch vor und nach der Behandlung mit TNF- $\alpha$ -Blockern gemessen.

**ERGEBNISSE**

In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen zeigt diese Studie, dass CD4+CD28- und CD8+CD28- T-Zellen in Patienten mit chronisch immun-medierten Erkrankungen vermehrt vorkommen. Die Prävalenz von CD4+CD28- T-Zellen betrug in Patienten mit MB, Psoriasis Arthritis und RA jeweils 5,1  $\pm$  9,8 %, 5,1  $\pm$  6,8 % und 4,6  $\pm$  5,2 %, was signifikant höher als bei den Kontrollen war (1,5  $\pm$  4,5 %, jeweils p < 0,001). Ebenso war die Prävalenz von CD8+CD28- T-Zel-

len in Patienten mit MB, Psoriasis-Arthritis und RA gegenüber Kontrollen signifikant erhöht (38,4  $\pm$  21,9 %, 44,4  $\pm$  21,7 % und 46  $\pm$  26,2 % versus 22,3  $\pm$  12,4 %, jeweils p < 0,001). Die Auswertung der Reverse Transcriptase-PCR zeigte, dass gereinigte CD4+CD28- T-Zellen mRNA für TLR2 und TLR4 exprimieren, während CD4+CD28+ T-Zellen nur geringe Mengen an TLR2 mRNA und keine TLR4 mRNA aufweisen. An der Zelloberfläche von CD4+CD28- wurde TLR4 und in geringerem Ausmaß TLR2 (23,1  $\pm$  21,9 % und 4,1  $\pm$  5,8 % der CD4+CD28- T-Zellen positiv) gemessen, während weder CD4+CD28+ noch CD8+ T-Zellen diese Rezeptoren an der Zelloberfläche aufwiesen. Die Stimulation von frischen peripheren mononukleären Blutzellen mit Lipopolysacchariden (LPS), einem Liganden von TLR4, führte zur vermehrten Produktion von Perforin in CD4+CD28-, nicht aber in CD4+CD28+ T-Zellen. Dieser Effekt wurde durch die Zugabe von autologem Serum oder rekombinanten CD14 deutlich gesteigert. Andererseits konnte die

Perforin-Produktion durch die Zugabe von blockierenden Antikörpern gegen CD14 beziehungsweise TLR4 signifikant gehemmt werden. Es zeigte sich also, dass die LPS induzierte Perforin-Produktion von CD4+CD28-T-Zellen nicht nur von TLR4, sondern auch von CD14 abhängt. Da die Konzentration von solublen CD14 im Serum von Patienten deutlich höher war als in Kontrollen (1653,6  $\pm$  463 pg/ml verglichen mit 1170  $\pm$  259 pg/ml; p = 0,008) könnte Patientenserum auch in vivo die LPS induzierte Perforin Produktion von CD4+CD28- T-Zellen verstärken. FACS-Analysen zeigten außerdem, dass CD14 an der Oberfläche von 13,3  $\pm$  20,4 % der CD4+CD28-, aber nur auf 0,7  $\pm$  1 % der CD4+CD28+ T-Zellen vorkommt. Durch die Zugabe von TNF- $\alpha$  werden TLR2 und TLR4 auf CD4+CD28-, nicht aber auf CD28+ T-Zellen vermehrt exprimiert. MB-Patienten nach Therapie mit TNF- $\alpha$ -Blockern weisen verglichen mit Werten vor der Therapie eine reduzierte Expression von TLR2 und TLR4 auf CD4+CD28- T-Zellen auf.

**SCHLUSSFOLGERUNG**

Die Entdeckung von PRRs auf CD4+CD28- T-Zellen ist ein neuer patho-physiologischer Link zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem. Nach Zugabe von LPS produzieren CD4+CD28- T-Zellen Perforin und diese Produktion kann durch die Zugabe von autologem Serum oder rekombinanten CD14 deutlich gesteigert werden, andererseits aber durch den Einsatz von blockierenden Antikörpern gegen CD14 oder TLR4 gehemmt werden.

**LITERATUR**

- (1) Schirmer M et al (2000) Arthr Res Ther
- (2) Duftner C et al (2003) Arthr Res Ther
- (3) Raffaeiner B et al (2005) Arthr Res Ther

**KORRESPONDENZ:**

Univ.-Prof. Dr. M. Schirmer  
 Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin  
 Universitätsklinik für Innere Medizin  
 Medizinische Universität Innsbruck  
 Anichstraße 35  
 6020 Innsbruck  
 Fax: ++43/512/504-23317  
 E-Mail: michael.schirmer@uibk.ac.at



Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller

# Erfahrungen aus dem Rheumabus

## Rheumatologe kommt zu den Patienten

M. KÖLLER | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN III, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

**DAS RHEUMABUS-TEAM (IN ALPHABETISCHER REIHENFOLGE):** M. ARINGER, M. AUSSERWINKLER, A. BEINHAUER, E. BÖTTCHER, E. CAUZA, A. DUNKY, S. EDER, S. EGGER, G. EICHBAUER-STURM, M. ETEMAD, M. FARKAS, E. FEIERL, S. FEIGL, A. FERLITSCH, J. FEYERTAG, M. GAUGG, G. GONDA, J. GRISAR, G. HABERHAUER, H. HASCHKOVITZ, W. HASSFELD, M. HINTERREITER, J. HITZELHAMMER, W. ILIAS, E. JIMENEZ-BOJ, H. JUST, P. KNOFLACH, M. KÖLLER, F. KÖPPL, M. KRIESSMAYR, B. LEEB, K. MACHOLD, M. MARTEAU, F. MAYERHOFER, M. MIERAU, B. MIRTL, T. MITTENTHALER, K. MONTAG, J. MÜLLNER, V. NELL, S. PFLUGBEIL, H. PLATTNER, R. PUCHNER, K. REDLICH, C. SCHEINECKER, G. SCHETT, A. SCHUSTER, C. SITTENTALER, M. SLAVICEK, J. SMOLEN, U. STUBY, W. THOMA, R. THONHOFER, M. THUN, H. TÜRK, G. A. VESENMAYER, E. WAGNER, V. WEILER, D. WILDPANER, F. WINKLER, K. WOHAK, J. WOLF, C. ZIMMERMANN, J. ZWERINA

Die Erfahrung aus der täglichen Praxis lehrt uns, dass der Großteil unserer Patienten erst nach einem langen Leidensweg und damit leider oft sehr spät eine rheumatologisch-fachärztliche Behandlung aufsucht oder erhält. „Wenn die Patienten nicht zu den Rheumatologen kommen, dann müssen die Rheumatologen eben zu den Menschen gehen“, war das Motto der Aktion „Rheumabus“. Diese Initiative der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie (ÖGR) hat zum Ziel, an zentral gelegenen Standorten Menschen mit Beschwerden im Bewegungspap-

parat kostenlos durch Fachärzte zu beraten und damit den ersten Schritt zu einer adäquaten Abklärung und schließlich Behandlung zu setzen.

Die Aktion wurde am 31. März 2005 in einer Pressekonferenz der Öffentlichkeit präsentiert, und ab 5. April 2005 stand der „Rheumabus“ den Menschen zunächst bis Juni an 33 Standorten in Wien, und dann auch in einigen Bundesländern (NÖ, OÖ, Stmk, Kärnten) zur Verfügung. Insgesamt wurde an 46 Plätzen und Orten durch 60

Ärzte 2862 Patientinnen und Patienten begutachtet und beraten. Ein überwiegender Teil, nämlich 78,2 %, waren Frauen. Das Alter der Besucher lag durchschnittlich bei 67,8 Jahren und reichte von einem 3-jährigen Kind bis zu einer 102-jährigen Patientin. Die Dauer der angegebenen Beschwerden lag bei durchschnittlich 102 Monaten. Die Intensität der Schmerzen wurde im Durchschnitt mit 59 mm auf einer 100 mm Visuellen Analog-Skala (VAS) angegeben.

Über 42 % der Patienten

hatte bis zum Besuch im Rheumabus keinen Arzt wegen der geschilderten Beschwerden konsultiert. Rund ein Viertel, konkret 26 %, waren bei einem Arzt für Allgemeinmedizin in Betreuung. Immerhin 16,7 % wurden von Fachärzten für Orthopädie betreut, aber nur 5,7 % waren in rheumatologisch-fachärztlicher Behandlung. Ein ebenso großer Teil machte keine Angaben, der Rest verteilt sich auf Internisten, Neurologen, Fachärzte für Physikalische Medizin und andere Fächer.



Erwartungsgemäß war ein überwiegender Teil, nämlich rund 60 % der Beschwerden auf degenerative Gelenk- und/oder Wirbelsäulenerkrankungen zurückzuführen. Bei immerhin 7,6 % der Besucher war eine Osteoporose bekannt. Bei 2,2 % der Patienten musste aus Anamnese und klinischer Untersuchung (soweit diese im Rahmen der Gegebenheiten möglich war) der hochgradige Verdacht auf eine inzipiente Rheumatoide Arthritis (RA) gestellt werden, und die Betroffenen wurden mit einer raschen Terminvereinbarung an ein Schwerpunktzentrum weitergewiesen. Weitere 2,5 % litten an einer gesicherten RA, nur die Hälfte dieser Patienten

war zum Zeitpunkt der Vorstellung in rheumatologisch-fachärztlicher Betreuung, jeder 7. von ihnen war diesbezüglich davor noch nie ärztlich untersucht oder behandelt worden.

Aus diesen Zahlen sind mehrere Schlussfolgerungen zu ziehen: 1) Sie bestärken unsere Erfahrung, dass Menschen mit chronischen Schmerzen und insbesondere mit Beschwerden im Bewegungsapparat viel zu spät ärztliche Hilfe aufsuchen. Dies mag mehrere Gründe haben: Die Beschwerden werden einerseits bagatellisiert oder als „Schicksal“ hingenommen. Andererseits ist es aber für die Betroffenen oft mit großen Mühen verbunden, entsprechende, auf

rheumatische Erkrankungen spezialisierte Einrichtungen (Ambulanzen oder Fachärzte) aufzusuchen. Im Großteil Österreichs besteht diesbezüglich ein Versorgungsdefizit. 2) Die Ergebnisse unterstreichen, welche bedeutende Rolle den Ärzten für Allgemeinmedizin bei der Früherkennung rheumatischer Erkrankungen zukommt. Die Erfassung früher Warnsymptome und die Überweisung zu den entsprechenden Spezialisten sind essentiell, um einen guten Therapieerfolg zu erzielen. Hier ist die ÖGR als Fachgesellschaft auch weiterhin aufgerufen, den niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen entsprechende Fortbildungsprogramme anzu-

bieten. Die Forderung nach Schaffung von mehr Versorgungseinrichtungen und auch Ausbildungsstellen ist an die Verantwortlichen in der Gesundheitspolitik zu stellen. Letztlich muss rheumatischen Erkrankungen sowohl in der Öffentlichkeit wie als auch bei den Ärzten jene Aufmerksamkeit zukommen, wie etwa Herz-Kreislauf- oder Krebserkrankungen.

**KORRESPONDENZ:**

Univ.-Prof. Dr. M. Köller  
Klinische Abteilung für Rheumatologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin III  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
1090 Wien  
Fax: ++43/1/40 400-4306  
E-Mail: marcus.koeller@meduniwien.ac.at



Dr. Christina Duftner

## Hoher positiv prädiktiver Wert von 28kDa Drosophila Antigen kreuzreagierenden Antikörpern zur Diagnose des Morbus Bechterew

### Ein neuer Labormarker für MB

C. DUFTNER<sup>1</sup>, C. DEJACO<sup>1</sup>, A. KLAUSER<sup>2</sup>, A. FALKENBACH<sup>3</sup>, H. J. LAKOMEK<sup>4</sup>, M. SCHIRMER<sup>1</sup> | <sup>1</sup>ABTEILUNG FÜR ALLGEMEINE INNERE MEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK, <sup>2</sup>ABTEILUNG FÜR RADIOLOGIE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK, <sup>3</sup>REHABILITATIONSZENTRUM-SONDERKRANKENANSTALT DER PENSIONSVERSICHERUNGSANSTALT BAD ISCHL, <sup>4</sup>KLINIK FÜR RHEUMATOLOGIE UND PHYSIKALISCHE MEDIZIN, MINDEN

Die Prävalenz des Morbus Bechterew (MB) liegt bei mehr als 1 % der Bevölkerung. Bei einigen AS Patienten vergehen Jahre von dem Beginn der Symptome bis zur Diagnose der Erkrankung, besonders ausgeprägt ist diese Diagnoseverzögerung bei HLA-B27 negativen MB-Patienten. Entsprechend den modifizierten New York-Kriterien sind zur Diagnose des MB knöchernen Veränderungen der Iliosakralgelenke im Nativröntgen sowie typische klinische Manifestationen notwendig. Die Durchführung einer Magnetresonanztomographieuntersuchung der Iliosakralgelenke ermöglicht eine frühe Diagnosestellung, jedoch ist diese Methode teuer und nicht überall verfügbar. Außer HLA-B27 gibt es derzeit keinen allgemein verfügbaren Labormarker zur Diagnose des MB. HLA-B27 zeigt eine hohe Assoziation mit der Erkrankung, kann jedoch in 10 % der MB-Patienten negativ sein bzw. kommt in ungefähr 5 % der Gesunden vor. Ein spezifischer Labortest

könnte also die Diagnosestellung des MB erleichtern.

Lakomek et al. identifizierten 5 Antikörper, die ausschließlich in Seren von AS-Patienten vorkommen und in Zytoimmuno-fluoreszenz- und Immunoblottingtests mit polytären Chromosomen der Speicheldrüsen bzw. nukleären Proteinen der Kc-Zel-

len von *Drosophila melanogaster* reagierte. Das 28kDa Drosophila Antigen des in Seren von MB-Patienten am häufigsten vorkommenden Antikörpers wurde gereinigt und prokariotisch in *E. coli* exprimiert.

**NEUE ERGEBNISSE**

Wie wir kürzlich in Rheumato-

logy (2005, Sep 13 [Epub ahead of print]) beschrieben haben, waren in den Seren von Bechterew-Patienten spezifische kreuzreagierende Antikörper gegen das 28kDa Drosophila Antigen vorhanden und mit durchschnittlich 39,5 U/ml erhöht im Vergleich zu den Werten bei gesunden Kontrollen (22,6 U/ml). Unabhängig von den verwendeten Cut-off-Werten von 50, 60 oder 75 U/ml waren die Prozentsätze der Antikörper positiven Testergebnisse höher in der Patientengruppe verglichen mit den gesunden Kontrollen. Die diagnostischen Werte für den ELISA-Test in Abhängigkeit von den jeweils gewählten Cut-off-Werten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die positiven prädiktiven Werte waren größer als 95,1 %, die Odds Ratio lag bei 1,9, 2,2 und 3,8 für die Cut-off-Werte von 50, 60 und 75 U/ml.

Patienten mit anderen rheu-

**Tabelle 1: Diagnostische Werte der Antikörper, die mit dem 28 kDa Drosophila Antigen kreuzreagieren im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die diagnostischen Werte wurden für die Cut-offs von 50, 60 und 75 U/ml berechnet. KI = Konfidenzintervall. Likelihood Ratio = Sensitivität/(100-Spezifität) (aus Duftner et al., Rheumatology 2005)**

Diagnostische Werte	Cut-off Werte der mit dem 28 kDa Drosophila Antigen [U/ml] kreuzreagierenden Antikörper		
	≥ 50 [95% KI]	≥ 60 [95% KI]	≥ 75 [95% KI]
Sensitivität	42,1 [37,0 – 47,3]	36,1 [31,2 – 41,2]	30,7 [26,1 – 35,7]
Neg. prädiktiver Wert	11,9 [8,1 – 16,6]	11,6 [8,0 – 16,0]	11,7 [8,2 – 15,9]
Spezifität	78,4 [61,8 – 90,2]	83,8 [68,0 – 93,8]	91,9 [78,1 – 98,3]
Pos. prädiktiver Wert	95,1 [90,6 – 97,9]	95,7 [90,9 – 98,4]	97,4 [92,7 – 99,5]
Odds Ratio	2,6 [1,1 – 6,4]	2,9 [1,1 – 8,0]	5,0 [1,4 – 21,0]
Likelihood Ratio	1,9 [1,2 – 3,8]	2,2 [1,3 – 5,0]	3,8 [1,6 – 15,4]



matologischen Erkrankungen wie Morbus Behçet, rheumatoider Arthritis oder primärem Sjögren-Syndrom wiesen keine unterschiedlichen Serumkonzentrationen des spezifischen Antikörpers im Vergleich zu den gesunden Kontrollen auf.

**SCHLUSSFOLGERUNGEN**

Dieser ELISA-Test zum Detektieren von Antikörpern, die mit dem 28kDa Drosophila Antigen reagieren, ist einfach zu handhaben, ein positives Testergebnis hat einen hohen prädiktiven Wert für die Diagnose

Morbus Bechterew. Die positiven prädiktiven Werte lagen zumindest bei 95,1 % und die Sensitivität zwischen 30,7 % (26,1-35,7) und 42,1 % (37,0-47,3) in Abhängigkeit von den jeweils verwendeten Cut-off-Werten.

**KORRESPONDENZ:**

Dr. C. Duftner  
Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
Fax: ++43/512/504-23317  
E-Mail: christine.duftner@uibk.ac.at

# Kernspinresonanztherapie verbessert den Rehabilitationserfolg bei chronischem Kreuzschmerz

## Schmerzlinderung hält länger an

W. KULLICH, N. FAGERER, K. MACHREICH, H. SCHWANN | LUDWIG BOLTZMANN-INSTITUT FÜR REHABILITATION INTERNER ERKRANKUNGEN, SAALFELDEN

Unter den Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates besitzen die chronischen Kreuzschmerzen (Low back pain) aufgrund ihrer Häufigkeit eine herausragende epidemiologische und gesundheitsökonomische Bedeutung; sie verursachen eine hohe Zahl an Arbeitszeitausfällen bzw. führen überhaupt zu Invaldität und damit verbundener Berufsunfähigkeit. Gezielte schmerzmindernde Maßnahmen mit Langzeiteffekt sind daher neben dem für den unmittelbar Betroffenen zu erwartenden Benefit auch unter sozioökonomischen Aspekten zu sehen.

In multidisziplinären rehabilitativen Ansätzen sucht man heute Konzepte, welche neue Wege zur Verminderung der schmerzbedingten Behinderung aufzeigen. In einem multimodalen Rehabilitationskonzept der Behandlung chronischer Kreuzschmerzen werden in der Regel neben aktiven auch passive physikalische Maßnahmen eingesetzt, um schmerzreduzierende Effekte zu bewirken. Neuerdings kann eine besondere Form der Magnetresonanztechnik, ein Therapieverfahren mit hochkomplexen pulsierenden wechselnden Magnetfeldern basierend auf der Kernspinresonanzfrequenz eingesetzt werden, das als MBST®-KernspinResonanz-Therapie (MBST®) bezeichnet wird. Das Wirkprinzip basiert auf jenem von bekannten kernspintomographischen Diagnostiksystemen für bildgebende Verfahren. Jüngste Studien belegen den stimulierenden Einfluss der Kernspinresonanztherapie auf die Proliferation bzw. Regeneration von Knorpelzellen ohne gleichzeitige Apoptoseinduktion (Temiz-Artmann et al., 2005).

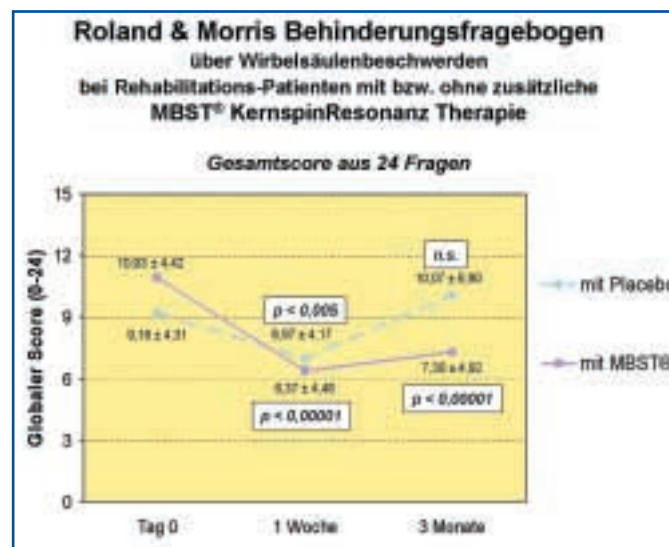


Abbildung 1: Signifikante Besserung der Beschwerden in beiden Gruppen, in der MBST®-Gruppe längerfristiger positiver Effekt (gemessen mit dem Roland & Morris-Fragebogen für Low back pain)

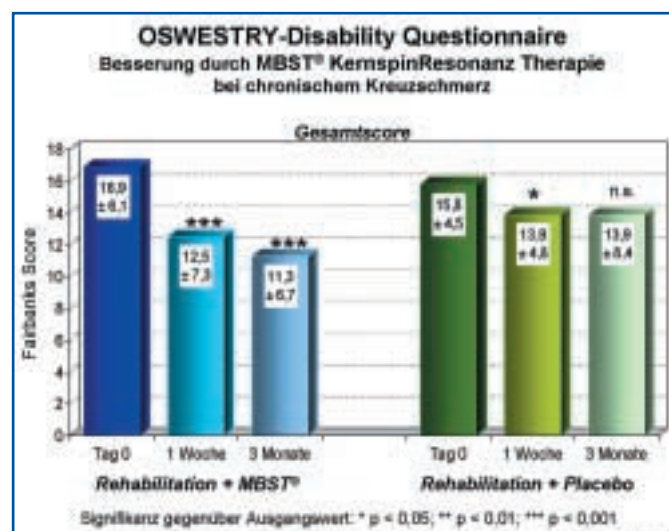


Abbildung 2: Signifikante Besserung der Beschwerden in beiden Gruppen, in der MBST®-Gruppe längerfristiger positiver Effekt (gemessen mit dem Oswestry Disability Questionnaire)

In die Untersuchungen wurden 62 Patienten (36 Männer, 26 Frauen) im Alter von 18 bis 71 Jahren (mittleres Alter: 48,1

Jahre) mit Low back pain eingeschlossen, die in der Sonderkrankenanstalt für Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates der Pensionsversicherungsanstalt Saalfelden zu einem 3wöchigen stationären Rehabilitationsverfahren aufgenommen wurden. Das Design der Studie war eine Placebo-kontrollierte, doppelblinde, randomisierte monozentrische Mehrpunkterhebung über einen Zeitraum von 3 Monaten.

Im Rahmen eines multidisziplinären Rehabilitationskonzeptes betreffend die Wirbelsäulenbeschwerden erhielten alle Patienten ein standardisiertes stationäres Physiotherapieprogramm bestehend aus Wirbelsäulengymnastik und Mechanotherapie, weiters Massagen, Parafango und Medizinalbäder. Abstand genommen wurde von hydrogalvanischen Bädern sowie elektrotherapeutischen Anwendungen an den betroffenen Wirbelsäulensegmenten.

In einer Behandlungsserie mit je einer Therapiestunde an täglich 5 aufeinander folgenden Tagen in einer Multibiosignal-Kernspinresonanzspule wurde die betroffene Wirbelsäulenregion behandelt (Gesamtbehandlungszeit mit MBST-Kernspinresonanz = 5 Stunden; Kernspinresonanztherapie-system KSRT-Key 1B, Typ MBST 600 KSRT; Med-Tech Medizintechnik GesmbH., Wetzlar, Deutschland). Dabei werden durch ein Steuergerät Befehle zum Aufbau der komplexen 3-dimensionalen Behandlungsfelder über 12 getrennt ansteuerbare und unabhängige Spulensysteme, die teilweise orthogonal versetzt sind, induziert.

Mittels codierter Computerchipkarten wurde auch die doppelblinde Randomisierung

durchgeführt. So war bei der Hälfte der Patienten über das Steuergerät der Aufbau der komplexen Kernspinbehandlungsfelder aktiviert (= Patientengruppe mit MBS-Therapie), bei dem anderen Teil der Patienten erfolgte kein Aufbau des Kernspinfeldes (= Patientengruppe ohne zusätzlicher MBS-Therapie = Kernspinresonanz-Plazebobehandlung).

### POSITIVE ERGEBNISSE BEZÜGLICH LÄNGERFRISTIGER BESCHWERDE-BESSERUNG

Die Untersuchungen zeigen, dass während der 3wöchigen Rehabilitation mit standardisierter Physiotherapie in beiden Behandlungsgruppen Rehabilitationserfolge mit signifikanten Verbesserungen der Funktion, gemessen a) mit Hilfe des Roland & Morris-Fragebogens für Low back pain (Abb. 1) und b) mit Hilfe des Oswestry Disability Questionnaire (Abb. 2) sowie eine Schmerzreduktion (visuelle Analogskala) nachgewiesen werden konnten. Dies dokumentiert klar die Wirksamkeit des standardisierten multimodalen Therapieprogramms in der stationären Rehabilitation. Die zusätzliche Anwendung der Kernspinresonanztherapie kann aber bei

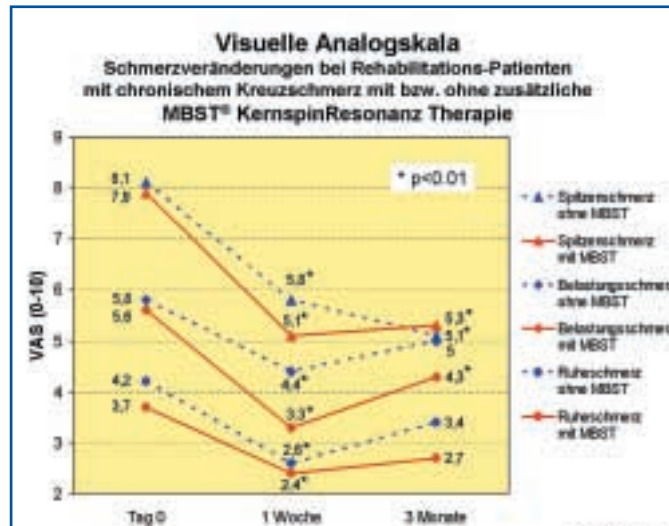


Abbildung 3: Signifikante Reduktion des Bewegungsschmerzes unter Belastung, in der Verum-Gruppe auch nach 3 Monaten, in der Plazebogruppe nicht. Anhaltende und signifikante Verringerung des Spitzenschmerzes in beiden Gruppen

Kreuzschmerzpatienten einen längerfristigen Erfolg bewirken, dies geht aus den 3-Monate-Daten hervor. Zu diesem Zeitpunkt war der Roland & Morris-Globalscore ebenso wie der Oswestry-Score immer noch signifikant gebessert (Abb. 1 und 2). Im Gegensatz dazu dürfte sich ohne MBS-Therapie nach 3 Monaten der Rehabilitationseffekt der standardisierten physikalischen

Therapiemaßnahmen teilweise erschöpfen, da sich die Global-scores der Plazebogruppe von beiden verwendeten Untersuchungsinstrumentarien zu diesem Zeitpunkt statistisch nicht mehr signifikant von den Ausgangswerten unterschieden.

In Zusammenhang mit den positiven Resultaten der beiden rüchenspezifischen Funktions-scores steht auch die signifi-

kante Reduktion des Bewegungsschmerzes unter Belastung (Abb. 3), welche in der Gruppe mit MBS-Therapie nach 3 Monaten immer noch statistisch nachweisbar war, in der Plazebogruppe jedoch nicht mehr. Bereits im Rahmen der Rehabilitationsmaßnahmen wurde der Spitzenschmerz signifikant verringert, diese Besserung hielt sowohl bei Patienten mit aktiver MBST® als auch bei jenen mit inaktiver MBST® nach 3 Monaten an und dokumentiert damit den Gesamterfolg der multidisziplinären stationären Rehabilitation.

Generell sehen wir in der Kernspinresonanztherapie ein ergänzendes, einfach anzuwendendes Therapieverfahren, das nebenwirkungsfrei den Langzeittherapieerfolg in der Rehabilitation von Patienten mit Low back pain, insbesondere in Bezug auf die durch Kreuzschmerz verursachte Behinderung der Funktion, verbessern kann.

### KORRESPONDENZADRESSE:

Univ.-Doz. Dr. W. Kullich  
Ludwig Boltzmann Institut für Rehabilitation Interner Erkrankungen  
Thornerstraße 26  
5760 Saalfelden  
Fax: ++43/6582/790-600  
E-Mail: lbirehab@salzburg.co.at



Prim. Dr. Burkhard F. Leeb

## EULAR-Response-Kriterien für die Polymyalgia rheumatica und den Polymyalgia Rheumatica Activity Score (PMR-AS)

Wichtig für die Objektivierung des Verlaufes und des Ansprechens auf die Therapie

I. ANDEL, J. SAUTNER, T. SVOBODA, B. RINTELEN UND B. LEEB | 2. MEDIZINISCHE ABTEILUNG, NÖ ZENTRUM FÜR RHEUMATOLOGIE, ENDOKRINOLOGIE, HUMANIS KLINIKUM, STOCKERAU

Obwohl durch die Anwendung von Kortikosteroiden ein klares therapeutisches Schema zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica seit langer Zeit bekannt ist, waren bislang keine Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolges definiert, um zum Beispiel Therapiealternativen untersuchen zu können. Die Entwicklung derartiger Kriterien war eine der Hauptaufgaben der europäischen PMR-Studiengruppe.

Nach Einschluss in die Untersuchung erhielten die Pa-

tienten eine Glukokortikoidmedikation in einer Prednisolon-äquivalenzdosis von im Mittel 25 mg/Tag, die bei den darauffolgenden Kontrollen, nach Entscheidung des lokalen Prüfärztes, schrittweise reduziert wurde. Bei jeder Visite wurde die ursprünglich gestellt Diagnose einer PMR überprüft und der Patient auf Hinweise für eine neuauftretende Krankheit wie z. B. Neoplasie untersucht. Wurde ein entsprechender Hinweis auf eine neuauftretende

Krankheit gefunden, führte dies selbstverständlich zum Ausschluss des Patienten aus der Studie.

Insgesamt wurden 76 Patienten (davon 69 weibliche und 7 männliche) in diese Studie aufgenommen. 48 Wochen wurden als Beobachtungszeitraum festgelegt. Zusätzlich zu der oben beschriebenen Patientenkohorte wurde auch eine Patientengruppe von 24 Patienten, rekrutiert vom Niederösterreichischen Zentrum für Rheumatolo-

gie, nach demselben Protokoll geführt.

Als Resultat zeigte sich ein erwartetes, sehr schnelles Ansprechen auf die Kortisontherapie, bei initialer Dosis von  $24,68 \pm 28,61$  mg Prednisolonäquivalent, sowie eine mögliche Reduktion in Woche 24 auf  $7,68 \pm 3,61$  mg. Die Ansprechzeit auf Kortikoide wurde von den Patienten mit  $35,4$  Stunden  $\pm 19$  angegeben.

Die erhobenen Parameter zeigten sich allesamt signifikant rückläufig im Laufe der Behand-

lung. Auffällig bei der Auswertung der Daten war, dass sich die Blutsenkungsgeschwindigkeit, das C-reaktive Protein, und die Morgensteifigkeit als schmerz-unabhängige Parameter erwiesen. Jedoch konnte sehr wohl eine direkte Abhängigkeit zwischen Myalgien, Möglichkeit der Elevation der Arme und der parallel geäußerten Schmerzangaben gezeigt werden.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden folgende Parameter als Kriterien zur Beurteilung herangezogen: CRP oder BSG als Repräsentanten der Akutphase und andererseits Visuelle Analogskalen (VAS) für Schmerz und Arztbeurteilung, sowie die Dauer der Morgensteifigkeit und die Fähigkeit, die Oberarme zu heben (0 = nicht möglich, 1 = unter den Schultergürtel, 2 = bis zum Schultergürtel, 3 = über den Schultergürtel) als Marker der klinischen Situation.

Bei Evaluierung dieser 5 Einzelfaktoren zeigte sich eine unterschiedliche Gewichtung der Faktoren in abnehmender Reihenfolge mit VAS-Schmerz als wichtigstem Parameter, gefolgt von der VAS-Arztbeurteilung, CRP, Morgensteifigkeit sowie der Möglichkeit der Elevation der Oberarme.

Aufgrund der Gewichtung der Einzelfaktoren errechnen sich die „EULAR response criteria“ wie folgt: Obligatorisch ist eine Veränderung der VAS für Schmerz, von den restlichen vier Parametern werden die besten drei in die Evaluierung miteinbezogen.

Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wird in Prozent ausgedrückt, und zwar 20 %, 50 %, 70 % und 90 % Veränderung, Remission ist für die PMR derzeit noch nicht definiert (Tab. 1). Unter Verwendung der oben genannten Response-Kriterien konnte in Woche 24 bei mehr als 50 % der Patienten eine Verbesserung um 90 % erreicht werden, die 70 % Response Rate lag bei 76,8 %.

In der Folge wurden die Einzelfaktoren der EULAR-Response-Kriterien zu einem Krankheitsaktivitätsindex zusammengefasst, dem PMR-AS (Polymyalgia Rheumatica Activity Score) und zwar nach der Formel:  $CRP \text{ (mg/dl)} + MST \text{ (min)} \times 0,1 + \text{Möglichkeit der Elevation der oberen Extremitäten (3 = keine, 2 = unter Schultergürtelniveau; 1 = bis Schultergürtelniveau; 0 = über Schultergürtelniveau)} + VAS \text{ Schmerz (0-10)} + VAS \text{ Arztbeurteilung (0-10)} = PMR-AS$ .

**Tabelle 1: Aufgrund der Gewichtung der Einzelparameter errechnen sich die „EULAR response criteria“ aus der Veränderung der VAS für Schmerz, von den restlichen vier Parametern werden die besten drei in die Evaluierung miteinbezogen**

VAS-Schmerz, obligatorisch
VAS-Arztbeurteilung
CRP oder BSG
Dauer der Morgensteifigkeit
Elevation der Arme: 0 = nicht möglich; 1 = unter Schulterniveau; 2 = auf Schulterniveau; 3 = über Schulterniveau; für die Berechnung des PMR-AS umgekehrte Reihenfolge)
Prozentveränderung von 1 + die besten drei von 2 - 5

Der PMR-AS ergibt einen absoluten Zahlenwert als Ausdruck des Schweregrades der Erkrankung, aus dem sich ebenfalls die Response-Rate berechnen lässt. Dieser Score erwies sich als hoch intern konsistent mit einem  $\alpha > 0,9$  und auch als sensitiv für Veränderungen der Krankheitsaktivität. Weiters ist der PMR-AS hoch signifikant mit der BSG, der globalen Patientenselbstbeurteilung und vor allem auch mit der Zufriedenheit der Patienten korreliert, das heißt mit den bisher verwendeten Beurteilungskriterien. Darüber hinaus können anhand des PMR-AS validierte Kategorien der Krankheitsaktivität festgelegt werden, deren Grenzen wie folgt definiert sind: 0 – < 7: niedrige; 7–17 mittlere; > 17 hohe Krankheitsaktivität.



Prim. Dr. Gudrun Lind-Albrecht

(Entzündlich-)Rheumatische Erkrankungen schränken die Lebensqualität der Betroffenen auf vielfältige Weise ein (chronische Schmerzen, progrediente Funktionseinschränkungen, reaktive Depression, Erschöpfung, gesellschaftlicher Rückzug) und bedeuten für die Gesellschaft hohe soziale Folgekosten (direkte und indirekte Behandlungskosten, Arbeitsunfähigkeit, vorzeitige Erwerbsunfähigkeit). Die struk-

**ZUSAMMENFASSUNG**

In Anbetracht der ausgesprochen günstigen therapeutischen Optionen bei PMR bedeutet die gestellte Diagnose in aller Regel bereits eine eindeutige Verbesserung bis hin zu weitgehender Beschwerdefreiheit innerhalb kurzer Zeit für die betroffenen Patienten. Wie bei anderen Erkrankungen auch besteht die Voraussetzung lediglich darin, daran zu denken, dass eine PMR vorliegen könnte. Die genannten Response-Kriterien und der PMR-AS zeigen sich als vielversprechendes Werkzeug, um die Krankheitsaktivität und den Therapieerfolg bei PMR-Patienten zu dokumentieren. Die Response-Kriterien werden im Zuge zukünftiger Untersuchungen hinsichtlich alternativer Therapieoptionen bei PMR eine

objektive Möglichkeit bieten therapeutische Regime zu vergleichen.

Die etablierten Diagnosekriterien einerseits und die Response-Kriterien bzw. der PMR-AS andererseits erlauben eine rasche und in aller Regel erfolgreiche und auch leicht zu kontrollierende therapeutische Intervention.

**LITERATUR**

Leeb BF, Bird HA, Neshet G, Andel I, Hueber W, Logar D, Montecucco C, Rovinsky J, Sautner J, Sonnenblick M (2003) EULAR response criteria for Polymyalgia rheumatica. Results of an initiative of the European collaborating Polymyalgia Rheumatica group (Subcommittee of ESCISIT [EULAR Standing Committee on Clinical Trials Including Therapeutic Trials]). Ann Rheum Dis 62: 1189-1194  
 Leeb BF, Bird HA (2004) A disease activity score for Polymyalgia Rheumatica (PMR-AS) Ann Rheum Dis 63: 1279-1283  
 Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM, Misiuniene N, Neshet G, Pai S, Pease C, Rovinsky J, and Rozman B (2005) A Comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis 64: 626-629

**KORRESPONDENZ:**

Prim. Dr. B. F. Leeb  
 2. Medizinische Abteilung  
 NÖ Zentrum für Rheumatologie  
 Endokrinologie  
 Humanis Klinikum NÖ  
 Landstrasse 18  
 2000 Stockerau  
 Fax: ++43/2266/609 707  
 E-Mail: leeb.humanis@kav-kost.at

# Patientenschulung in der Rheumatologie

## Ein Weg zum besseren Krankheitsmanagement durch Kompetenzsteigerung bei den Betroffenen

G. LIND-ALBRECHT | GASTEINER HEILSTOLLEN, KURTHERME BADEHOSPIZ, BAD GASTEIN

turierten Patientenschulungsprogramme der DGRh (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie) wurden multizentrisch und interdisziplinär von Experten aus den verschiedenen in das Behandlungskonzept involvierten Berufsgruppen in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Selbsthilfegruppen entwickelt. Sie gehören heute zum gehobenen Standard der rheumatologischen Gesamtbehandlung in Deutschland.

Die Programme bieten zugleich eine Möglichkeit für eine Kostensenkung aus soziökonomischer Gesamtperspektive und für die Anhebung der Lebens-

qualität der Betroffenen – im Sinne einer Hilfe zur Selbsthilfe (Empowerment).

**VORGEHENSWEISE BEI PATIENTENSCHULUNG NACH DEN RICHTLINIEN DER DGRH**

In geschlossenen Kleingruppen mit maximal 12 Teilnehmern einer Diagnosegruppe werden unter Leitung von speziell didaktisch ausgebildeten und zertifizierten Fachtrainern (Ärzte, Psychologen, Physio- und Ergotherapeuten, Ernährungsberater, Selbsthilfegruppenmitglieder) – ohne frontalen Vortragsstil, ohne Fachjargon und ohne „weißen Kittel“ – Arbeitsgespräche am





Abbildung 1: Module der Patientenschulung

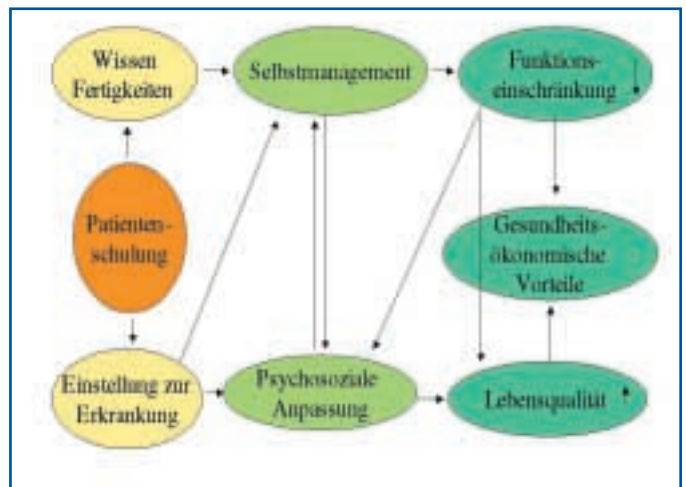


Abbildung 2: Auswirkungen der Vermittlung von Wissen und Fertigkeiten sowie der Arbeit an der Einstellung zur Erkrankung

runden Tisch geführt. 6 bis 7 einzelne strukturierte Module (Abb. 1) bauen aufeinander auf. Definierte Lernziele sind dabei zu erarbeiten. Moderne Erwachsenenpädagogik unter Einbeziehung von gruppenspezifischen Aspekten prägt den Arbeitsstil. Fragen und Probleme der Teilnehmer bestimmen trotz des Curriculums aber den gesamten Ablauf der Schulung. Jede/r TeilnehmerIn wird da abgeholt, wo er/sie steht.

Durch die strukturierte und dennoch erlebnisorientierte und an die individuelle Gruppenkonstellation adaptierte Vermittlung von Wissen und Fertigkeiten sowie durch Arbeit an der Einstellung zur Erkrankung werden die Fähigkeiten der Teilnehmer im Sinne der Hilfe zur Selbsthilfe gestärkt und ihre psychosoziale

Anpassung mit und trotz der Erkrankung verbessert. Über diesen Weg gelingt ein insgesamt verbessertes und kostengünstiges Krankheitsmanagement (Abb. 2).

Dies haben 2 kontrollierte Studien bei M. Bechterew (im 1-Jahresverlauf) und bei RA (im 7 Jahres-Follow up) nachgewiesen. Das Wissen der Patienten zur eigenen Erkrankung und die Selbstwirksamkeit nahmen anhaltend zu. Die Schmerzen wurden erträglicher und die Angst vor dem Verlauf der Erkrankung nahm ab. Damit ist eine Verbesserung der Lebensqualität plausibel.

Gleichzeitig nahmen die sozialen Folgekosten ab, da die Arbeitsunfähigkeitszeiten sanken (bei M. Bechterew) und die Erwerbsunfähigkeit (um 2 Jahre) hinausgezögert wurde (bei RA).

Die Kosten/Einsparungsrelation für die Gesellschaft betrug insgesamt 1:17 (Ehlebracht-König 2004, Mau 2004, Krauth 2005).

Strukturierte Patientenschulungsprogramme der DGRh existieren derzeit für Spondylitis ankylosans, M. Bechterew, chronische Polyarthrit (RA), Fibromyalgie-Syndrom, Osteoporose, LED und für Rheuma im Kindesalter. In Vorbereitung sind Programme für Sklerodermie, Vaskulitis, Arthrosen. Die Programmqualität, -Überarbeitung und -Evaluation sowie die standardisierte Ausbildung der Fachtrainer untersteht der Kommission Patientenschulung der DGRh.

Eine flächendeckende Implementierung von strukturierter Patientenschulung in Österreich steht noch aus. Am Gasteiner Heilstollen wird das DGRh-Program

gramm für Spondylitis ankylosans seit 4/05, dasjenige für Fibromyalgie ab 2006 regelmäßig durchgeführt, das adaptierte Programm analog DGRh für chronische Polyarthrit gibt es seit 2004 am AKH in Linz, das DGRh-Programm für Osteoporose wird ab 11/05 im Badehosspiz Bad Gastein angeboten. Eine baldige Verbreitung des Schulungsgedankens und ein einheitliches Vorgehen in ganz Österreich sind wünschenswert, um die Versorgung unserer Patienten weiter zu optimieren.

**KORRESPONDENZ:**

Prim. Dr. G. Lind-Albrecht  
Gasteiner Heilstollen  
Kurtherme Badehosspiz  
5645 Bockstein / Bad Gastein  
Fax: ++43/6434/375 366  
E-Mail: lind-albrecht@gasteiner-heilstollen.com



Univ.-Doz. Dr. Karl M. Stuhlmeier

Wie eine Durchsicht der wissenschaftlichen Literatur zeigt, gibt es Befürworter aber auch zahllose vehemente Kritiker der Hyaluronaninjektionen als „Thera-

## Zur Biologie von Hyaluronan

### Drei Gene für Hyaluronansynthesen

K. M. STUHLMEIER | LUDWIG BOLTZMANN-INSTITUT FÜR RHEUMATOLOGIE UND BALNEOLOGIE, WIEN-OBERLAA

pieform“ zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen. In den letzten Jahren wurde diese Form der Behandlung auch in Österreich wieder hinterfragt. So haben ein kürzlich veröffentlichtes systematisches Review und Meta-Analyse, durchgeführt am AKH-Wien, keine signifikanten Vorteile dieser Behandlung ergeben (1). Diese Daten stehen im Einklang mit einer Reihe weiterer Studien mit ähnlichen Ergebnissen. Selbst Studien, die dieser Therapieform positiv gegenüber

stehen, merken unisono an, dass weitere Studien, insbesondere aber Studien, die einem höheren wissenschaftlichen Standard entsprechen, notwendig sind, um eine mögliche Wirksamkeit der Hyaluronantherapie zu beweisen (2-4).

#### HYALURONANINJEKTIONEN – KLINISCHE RELEVANZ FRAGWÜRDIG

Interessant ist auch, dass wissenschaftlich fundiert durchgeführte Langzeit-Tierversuche (> 5 Wochen), aber auch eine Reihe

von in vitro Experimenten sogar auf eine Reihe möglicher negativer Effekte einer Hyaluronanbehandlung hinweisen. So wurde im Tiermodell gezeigt, dass neben anderen Glykosaminoglykanen auch Hyaluronaninjektionen zu allen klassischen Zeichen einer rheumatoiden Arthritis führen können (5). Wie auch die Analyse einer erst kürzlich publizierten Studie zeigt, konnte selbst eine Gruppe, die ein Patient auf Hyaluronanherstellung besitzt, überwiegend über nur



negative Ergebnisse (z. B. Schwellungen, Gelenksentzündung und Knorpelzerstörung) als Konsequenz von Hyaluronaninjektionen, berichten (6).

### DREI GENE KODIEREN FÜR ENZYME, DIE HYALURONAN FREISETZEN

Während z. B. in der Krebsforschung schon seit einiger Zeit reges Interesse an Hyaluronansynthase (HAS)-Genen besteht, ist ein solches im Bereich der Rheumatologie kaum vorhanden. Interessanterweise wurden die Gene, die Hyaluronansynthesen kodieren, erst Ende der 90er Jahre erstmals beschrieben. Diese Untersuchungen ergaben, dass es im humanen Genom mindestens drei solche Gene gibt. Sieht man davon ab, dass die Produkte der drei Gene von unterschiedlicher Länge zu sein scheinen, ist es bis heute aber nicht gelungen, wesentliche funktionelle Unterschiede der HAS-Produkte zu demonstrieren. Die Forschung im Bereich der Glycobiologie ist unter anderem dadurch extrem erschwert, dass z. B. Antikörper, die unter anderem für die enormen Fortschritte in der Proteinforschung verantwortlich zeichnen, zur Untersuchung von Zuckermolekülen nicht zur Verfügung stehen.

### OFFENE FRAGEN

Warum mindestens drei Hyaluronan produzierende Gene? Wie unterscheiden sie sich? Welche biologische Funktion üben sie aus?

Seit einigen Jahren gehen wir der Frage nach, welche Zellen im Gelenk Hyaluronan synthetisieren, welche der HAS-Gene in Gelenken von Gesunden bzw. Rheumapatienten exprimiert werden und untersuchen die Regulationsmechanismen der HAS-Gene in unterschiedlichsten Zelltypen. Ein weiterer Schwerpunkt unserer Forschungsarbeit waren Untersuchungen bezüglich der Wirkungen bestimmter Medikamente auf die Expression der HAS-Gene. Wie diese Untersuchungen zeigten, sind in ruhenden, unstimulierten Typ-B-Synoviozyten die Gene HAS2 und HAS3 aktiviert, während das Gen HAS1 nicht transkribiert wird. Interessanterweise ist HAS1 das einzige der drei Gene, das durch eine Reihe von Zytokinen, darunter TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 und TGF $\beta$ , signifikant aktiviert werden kann (7). Daraus könnte man folgern, dass HAS2 und HAS3 „housekeeping“ Funktionen ausführen, während vor allem HAS1 eine Rolle bei Entzündungen spielen könnte.

In dieses Bild fügt sich auch der zeitliche Verlauf der HAS1-Aktivierung. Ähnlich einer Reihe anderer entzündungsfördernder Gene, z. B. Adhäsionsmoleküle, erreichen HAS1 mRNA maximale Werte 6 bis 8 Stunden nach Aktivierung, um danach wieder auf Ausgangsniveau abzunehmen. Wir konnten auch demonstrieren, dass HAS1 – wiederum ähnlich einer Reihe anderer Gene, die in Entzündungsprozesse involviert sind – über mitogen-aktivierte-Protein-Kinasen (MAPK) aktiviert wird (7).

Für nahezu alle entzündungsfördernden Gene ist die Aktivierung bzw. Bindung des Transkriptionsfaktors Nuklear Faktor kappaB (NF- $\kappa$ B) in deren Promotorregion essentiell. Wie eine Analyse dieser Regionen der HAS Gene zeigt, ist HAS1 das einzige dieser Gene, welches über NF- $\kappa$ B Bindungselemente verfügt. Wichtiger noch ist, dass wir auch demonstrieren konnten (Poster, Manuscript submitted), dass zumindest IL-1 $\beta$  induzierte HAS1-Aktivierung tatsächlich ein NF- $\kappa$ B abhängiger Prozess ist und dass HAS2 bzw. HAS3 Transkription nicht durch Blockieren der NF- $\kappa$ B Aktivierung gehemmt werden können.

Ein weiterer wichtiger Hinweis auf funktionelle Differenzen der HAS-Gene erbrachten auch Experimente, in denen Auswirkungen ausgewählter Medikamente auf die Hyaluronan-Freisetzung untersucht wurden. Wir konnten demonstrieren, dass Glukokortikoide die Hyaluronanfreisetzung blockieren. Wir zeigten auch, dass Hydrokortison durch Hemmung der p38 MAPK-Aktivierung die HAS1-Transkription verhindert (8). Darüber hinaus zeigten Experimente in unserem Labor, dass z. B. Leflunomide Cytokin-induzierte HAS1-Aktivierung gänzlich verhindern kann, aber keinerlei Einfluss auf die Gene HAS2 bzw. HAS3 ausübt (9). Ähnlich wirkt sich die Behandlung von Synoviozyten mit Sulfasalazine aus, wiederum sind HAS2 und HAS3 nicht beeinflusst, weil induzierte HAS1 mRNA-Transkription dosisabhängig inhibiert wird (unpublished observations). Könnte es daher sein, dass diese Medikamente gerade auch deshalb wirksam sind, weil sie unter anderem auch gezielt dasjenige HAS-Gen inaktivieren, das eine Reihe unerwünschter Eigenschaften aufzuweisen scheint?

Von Bedeutung für ein besseres Verständnis der Hyaluronanbiologie scheint auch die Demonstration zu sein (Poster, Manuscript submitted), dass eine weitere Klasse von Molekülen, nämlich die Arachidonsäuremetaboliten, die mit Entzündungen eng in Verbindung gebracht werden, auch das Gen HAS1 aktivieren, aber wiederum die Gene HAS2 und HAS3 nicht beeinflussen. Wie diese Experimente zeigen, zählt PGE2 zu den wirksamsten Aktivatoren der HAS1-Transkription und darauf folgender Hyaluronan-Freisetzung. Interessant auch, dass selbst N-Salizilat, der aktive Metabolit von Aspirin, IL-1 $\beta$  als auch TNF-induzierte HAS1-Synthese verhindert. Wieder beeinflusst Salizilat die beiden anderen HAS Gene nicht.

Diese in vitro Daten bilden die Basis unsere Hypothese die besagt, dass HAS1 ein Gen ist, das eine Reihe unerwünschter Eigenschaften aufweist und möglicherweise auch ursächlich an der Entstehung und Progression rheumatischer Erkrankungen beteiligt sein könnte. Seit langem ist jedoch klar, dass zumindest Hyaluronanabbauprodukte eine Reihe unerwünschter Eigenschaften aufweisen, sie fördern die Angiogenese, fungieren als „Chemoattractant“ und haben eine Reihe entzündungsfördernder Eigenschaften z. B. die Aktivierung von NF- $\kappa$ B. Diese Eigenschaften fördern die Migration und Aktivierung immunkompetenter Zellen und die weitere Freisetzung von Zytokinen, was in der Folge wiederum zur weiteren Aktivierung der Hyaluronansynthese führt – ein Kreislauf der in Gelenkszerstörung mündet. Weitere Experimente z. B. HAS1-knockout-Experimente werden zeigen, welchen Anteil unkontrollierte HAS1-Aktivierung tatsächlich an rheumatischen Erkrankungen hat.

### ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Ein Kennzeichen rheumatoider Arthritis ist die Freisetzung enormer Mengen an Hyaluronan, messbar selbst im Plasma betroffener Patienten. Im Gegensatz zu HAS2 und HAS3 ist HAS1 dasjenige Gen das sämtliche Eigenschaften eines entzündungsfördernden Genes aufweist. Da kontrollierte Hyaluronanfreisetzung für eine normale Gelenksfunktion unentbehrlich ist, ist es von Bedeutung die intra- und extrazellulären Regulationsmechanismen bzw. funktionellen Unterschiede

der HAS-Gene zu erforschen. Ein besseres Verständnis der Hyaluronbiologie könnte so zu besseren Behandlungsformen führen, indem erwünschte HAS-Gene ausgeschaltet werden ohne diejenigen HAS Gene zu beeinflussen, die für die normale Funktion des Gelenkes notwendig sind.

### LITERATUR

1. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Mullner M (2005) Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Cmaj* 172:1039
2. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM (2004) Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 86-A:538
3. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT (2003) Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Jama* 290:3115
4. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G (2005) Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* CD005321
5. Wang JY, Roehrl MH (2002) Glycosaminoglycans are a potential cause of rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:14362
6. Roth A, Mollenhauer J, Wagner A, Fuhrmann R, Straub A, Venbrocks RA, Petrow P, Brauer R, Schubert H, Ozeowski J, Peschel G, Muller PJ, Kinne RW (2005) Intra-articular injections of high-molecular-weight hyaluronic acid have biphasic effects on joint inflammation and destruction in rat antigen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther* 7:R677
7. Stuhlmeier KM, Pollaschek C (2004) Differential effect of transforming growth factor beta (TGF-beta) on the genes encoding hyaluronan synthases and utilization of the p38 MAPK pathway in TGF-beta-induced hyaluronan synthase 1 activation. *J Biol Chem* 279:8753
8. Stuhlmeier KM, Pollaschek C (2004) Glucocorticoids inhibit induced and non-induced mRNA accumulation of genes encoding hyaluronan synthases (HAS): hydrocortisone inhibits HAS1 activation by blocking the p38 mitogen-activated protein kinase signalling pathway. *Rheumatology (Oxford)* 43:164
9. Stuhlmeier KM (2005) Effects of leflunomide on hyaluronan synthases (HAS): NF-kappa B-independent suppression of IL-1-induced HAS1 transcription by leflunomide. *J Immunol* 174:7376.

Die wissenschaftlichen Arbeiten zu den oben erwähnten Projekten wurden vom Team am Ludwig-Boltzmann-Institut Oberlaa, Mag. Christine Pollaschek und Dr. Karl M. Stuhlmeier, geplant und ausgeführt.

### KORRESPONDENZ:

Univ.-Doz. K. M. Stuhlmeier  
Ludwig-Boltzmann-Institut für  
Rheumatologie und Balneologie  
Kurbadstrasse 10  
1100 Wien  
Fax: ++43/1/68 009-9234  
E-Mail: karlms@excite.com

# PET-CT in der Rheumatologie

## Diagnostik und Bestimmung der Krankheitsaktivität

R. THONHOFER UND U. THONHOFER | INTERNE ABTEILUNG, KRANKENHAUS DER ELISABETHINEN, KLAGENFURT



Dr. Rene Thonhofer

In der Rheumatologie erfordern die neuen Therapiestrategien eine möglichst frühe Diagnostik, aber auch ein exaktes Monitoring der entzündlichen Aktivität rheumatologischer Erkrankungen. Rezente Studien (1) haben gezeigt, dass in der Behandlung der chronischen Polyarthrit (cP) der Einsatz konventioneller Röntgenuntersuchungen zur Verlaufskontrolle des Therapieerfolges nicht ausreichend ist. Unmöglich ist mit konventionellen Verfahren auch die Diagnostik und Dokumentation der Früharthrit oder aber die Bestimmung der globalen Krankheitsaktivität. Es besteht somit ein hohes Interesse an einem bildgebenden Verfahren, welches den Therapieerfolg über die Quantifizierung der entzündlichen Aktivität dokumentieren kann und auch zur Diagnostik früher Krankheitsstadien eingesetzt werden kann. Interessant für Rheumatologen sind Verfahren, die eine Beurteilung der

metabolischen Aktivität eines entzündlichen Prozesses zulassen, da diese Aktivität bei der cP meist mit der Gelenksdestruktion korreliert.

Die 2-(F18)-fluro-2-deoxy-D-Glukose Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie (PET-CT) ist eine neue bildgebende Technik, die für den Einsatz im klinischen Alltag, aber auch für die Forschung einen hohen Stellenwert hat. Die PET-CT kombiniert zwei Techniken, eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und eine Computertomographie (CT). Durch die Kombination zweier bildgebender Verfahren ergibt sich eine neue Dimension in der Diagnostik und im Follow-up hypermetabolischer Prozesse. Die Möglichkeit den gesamten Körper in 2D, vor allem aber in 3D zu untersuchen, erlaubt neben der genauen Lokalisation auch die Bestimmung von Größe und Ausdehnung eines pathologischen Prozesses. Diese Technik ermöglicht eine rasche Abschätzung der entzündlichen Aktivität, da eine hohe entzündliche Aktivität durch eine verstärkte Anreicherung des Tracers (2-4) in den betroffenen Gelenken oder Organen gekennzeichnet ist. Einen erfolgreichen Einsatz findet die PET-CT bereits bei Autoimmunprozessen – vor allem in der Diagnostik von Vasku-

litiden, Infektionen und Tumoren. Einen hohen Stellenwert im klinischen Alltag hat die PET-CT in der Dokumentation des Therapieerfolges bei Chemotherapien maligner Tumoren. Insbesondere erscheinen auch entzündlich rheumatische Gelenkerkrankungen, wie die cP, als ideales Anwendungsgebiet für die PET-CT, da mit dieser Technik die Aktivität der Synovitis gut erfasst werden kann.

### METHODIK

In einem Untersuchungsgang werden PET- und CT-Untersuchung durchgeführt. Als Tracer für die PET-Untersuchung kommt bei rheumatologischer Fragestellung zur Zeit vor allem 2-(F18)-fluro-2-deoxy-D-Glukose (FDG) zur Verwendung. Deoxyglukose wird hierfür mit 18F markiert. FDG ist ein Gammastrahler mit einer Energie von 511 keV und einer Halbwertszeit von 109,8 Minuten. Sie reichert sich in Zellen mit einem hohen Glukoseumsatz, wie Entzündungs- oder Tumorzellen, an. Bei der Synovitis im Rahmen einer cP wird FDG unter anderem von Leukozyten (neutrophilen Granulozyten, aktivierten Makrophagen) und von Fibroblasten (5, 6), welche das destruierend wachsende Pannusgewebe bilden, aufgenommen. FDG wird Patienten nach zumindest sechs-

stündiger Nahrungskarenz sowie bei einem Blutglukosewert kleiner 120 mg/dl intravenös appliziert. Nach etwa 60 Minuten wird die emittierte Gammastrahlung mittels PET-Scanner detektiert. Die PET liefert Daten über die Aktivität der Synovitis (Abb. 1A).

Bei der CT-Untersuchung entzündlich rheumatischer Gelenkerkrankungen wird ein niedrig Dosis CT-Protokoll (35 mA, 130 kV) verwendet, wobei Schnittebenen mit 5 mm Dicke Verwendung finden. Die CT wird lediglich in vor dem Untersuchungsbeginn definierten Regionen (bei der cP z. B. Hände und Vorfüße) durchgeführt. Die CT bringt zusätzlich wichtige anatomische Informationen zur Lage von ossären Strukturen und Weichgeweben (Abb. 1B). Beide Verfahren werden mit Hilfe entsprechender Software zum vollständigen PET-CT kombiniert (Abb. 1C). Computergestützt lässt sich jedes Gelenk (Abb. 1 und 2) oder Organ aus allen Raumrichtungen und unterschiedlich vergrößert betrachten.

### ZUSAMMENFASSUNG UND DISKUSSION

Vorteile der PET-CT gegenüber einer konventionellen PET oder einer Knochenszintigraphie liegen vor allem in der Möglichkeit einer genauen Lokalisationsdiagnostik. Neben der exakten



Abbildung 1A – 1C: Hände eines Patienten mit aktiver cP. Darstellung in mehreren möglichen Ebenen. PET (A) zur Detektion der Aktivität der Synovitis durch FDG Aufnahme. CT (B) liefert zusätzliche anatomische Informationen. PET-CT (C) durch Summation der Informationen von PET und CT

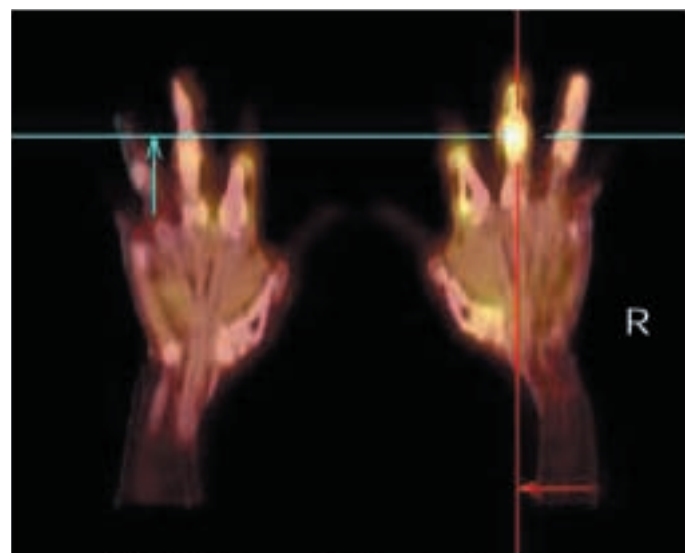


Abbildung 2: Schnittebene einer PET-CT von dorsal gesehen bei Patienten mit aktiver cP. Synovitis an MCP II und III sowie PIP II und III links. Synovitis auch an MCP I und II sowie PIP II und III rechts. R = rechte Hand

Unterscheidung entzündlicher Weichteilveränderungen (z. B. Tendosynovitis) von echter Gelenkentzündung (Synovitis), lässt sich die Synovitis aufgrund des guten räumlichen Auflösungsvermögens auch einzelnen betroffenen Gelenken genau zurechnen. Dies ist vor allem für die karpokarpalen und karpometakarpalen Gelenke wichtig, da hier klinische Untersuchungsmethoden wie die bimanuelle Palpation versagen. Die Traceraufnahme in einem betroffenen Gelenk ist direkt proportional zur entzündlichen Aktivität (4). Dieses Faktum, sowie die Möglichkeit, alle Gelenke des Körpers zu erfassen, ermöglichen eine gute Beurteilung der globalen Krankheitsaktivität bei rheumatologischen Gelenkerkrankungen. Ein weiterer wichtiger Vorteil der PET-CT, zum Beispiel beim Monitoring des Therapieverlaufs bei Patienten mit cP, ist eine nur geringe Inter- und

Intraobservervariabilität und somit eine valide Beurteilung des Therapieverlaufes.

Histopathologische Untersuchungen der Synovia bei Früharthritis haben eine Infiltration durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen nachgewiesen. Da FDG von diesen inflammatorischen Zellen aufgenommen wird, könnte die PET-CT auch eine geeignete Technik zur Frühdiagnostik rheumatischer Gelenkerkrankungen darstellen. Zurzeit liegen jedoch diesbezüglich noch keine validen Daten vor.

Im Vergleich zur MRT, dem momentanen Goldstandard der Synovitisdiagnostik, könnte die PET-CT einige Vorteile bieten. Während in der MRT bereits kleinste metallische Partikel großflächige Artefaktbildung verursachen, hat die PET-CT keine diesbezüglichen Limitationen, daher könnte die immer häufigere Implantation metallischer Prothesen im Bereich der

kleinen Fingergelenke zu einer zunehmenden Bedeutung der PET-CT in der Routinediagnostik ausgewählter Patienten mit entzündlich rheumatischen Gelenkerkrankungen beitragen.

Weitere klinische Studien zur Bestimmung des vollen Potentials des PET-CT in der Diagnostik sowie im Monitoring eines Therapieerfolges bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen sind notwendig.

**LITERATUR**

1 Wakefield RJ, Gibbon WW, Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Pease C, Green MJ, Veale DJ, Isaacs JD, Emery P (2000) The value of sonography in the detection of bone erosions in patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional radiography. *Arthritis Rheum* 43: 2762-2770  
 2 Polisson RP, Schoenberg OI, Fischman A, Rubin R, Simon LS, Rosenthal D, Palmer WE (1995) Use of magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the assessment of synovial volume and glucose metabolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 819-825

3 Yasuda S, Shohtsu A, Ide M, Takagi S, Mitomi T, Suzuki Y (1996) F-18 FDG Accumulation in Inflamed Joints. *Clin Nucl Med* 21: 740

4 Palmer WE, Rosenthal DI, Schoenberg OI, Fischman AJ, Simon LS, Rubin RH, Polisson RP (1995) Quantification of inflammation in the wrist with gadolinium-enhanced MR imaging and PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 196: 647-655

5 Kubota R, Kubota K, Yamada S, Tada M, Ido T, Tamahashi N (1994) Microautoradiographic study for the differentiation of intratumoral macrophages, granulation tissues and cancer cells by the dynamics of fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake. *J Nucl Med* 35: 104-112

6 Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N (1995) High accumulation of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 36: 1301-1306

**KORRESPONDENZ:**

Dr. R. Thonhofer  
 Interne Abteilung  
 Allgemein öffentliches Krankenhaus der Elisabethinen  
 Völkermarkterstrasse 15-19  
 9020 Klagenfurt  
 Fax: ++43/3866/2700 4  
 E-Mail: rene\_thonhofer@hotmail.com



PD Dr. Hendrik Schulze-Koops

# Therapie von Mikrozirkulationsstörungen bei Autoimmunerkrankungen

## Beeinflussung von Endothel und glatter Muskulatur der Gefäße

H. SCHULZE-KOOPS | KLINISCHE FORSCHERGRUPPE III, NIKOLAUS-FIEBIGER-ZENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN, UNIVERSITÄT ERLANGEN

Die Zirkulation in der terminalen Strombahn wird im Wesentlichen durch das Endothel und die glatte Muskulatur der Gefäße der Endstrombahn gesteuert. Die wichtigsten Mediatoren der Vasodilatation sind Stickstoffmonoxid und Prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), die vom Endothel freigesetzt werden und zur Relaxation der Gefäßmuskulatur führen. Gleichzeitig bewirken beide Substanzen in der Blutbahn eine Hemmung der Thrombozytenaktivierung bzw. deren Aggregation und fördern dadurch die Fließeigenschaften in der terminalen Strombahn.

Potenteste Gegenspieler von Stickstoffmonoxid und PGI<sub>2</sub> sind das ebenfalls vom Endothel gebildete Endothelin und das von Thrombozyten gebildete Throm-

boxan A<sub>2</sub>. Beide erhöhen nach Bindung an ihre spezifischen Rezeptoren in den glatten Muskelzellen die intrazelluläre Kalziumkonzentration und führen dadurch zur Kontraktion der Muskelzellen und damit zur Vasokonstriktion.

Die molekularen Regulationsmechanismen des Gefäßtonus der peripheren Mikrozirkulation stellen die Grundlage vieler pharmakologisch therapeutischer Ansätze einer gestörten Mikrozirkulation dar. Die medikamentöse Therapie des Raynaud-Syndroms und der pulmonalen Hypertonie basiert folglich auf dem Versuch, pharmakologisch die Wirkung von Stickstoffmonoxid und von PGI<sub>2</sub> zu erhöhen und/oder eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration in den Gefäßmuskulzellen zu verhindern. So wurden bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und Raynaud-Syndrom verschiedene Kalziumkanalblocker, Sympatholytika, ACE-Hemmer, Stickstoffdonoren

oder Prostaglandine in verschiedenen Einzelfallbeobachtungen, offenen oder kontrollierten Studien eingesetzt (ausführliche Zusammenfassung in den Literaturstellen 1 und 2). In diesen Studien hat sich allerdings leider herausgestellt, dass der therapeutische Effekt vieler der eingesetzten Substanzen limitiert ist. Slow-release-Formen von Kalziumkanalblockern scheinen einen gewissen therapeutischen Erfolg zu haben. Topische Nitrate oder die systemische Gabe von Nitroglyzerin oder Isorbiddinitrat haben ebenfalls in klinisch-kontrollierten Studien einen Effekt gezeigt. Sollte damit kein befriedigender Therapieerfolg erzielt werden können, kann Prazosin und letztlich intravenös verabreichtes Prostaglandin erwogen werden (1, 2). Von besonderer Bedeutung in der Behandlung eines mit Autoimmunerkrankungen assoziierten Raynaud-Phänomens ist jedoch die suffiziente Behandlung der Grunderkrankung, da dadurch

das Raynaud-Phänomen meist günstig beeinflusst werden kann.

Zwei moderne therapeutische Ansätze verdienen eine besondere Darstellung. Zum einen kann durch selektive Hemmung der zyklischen GMP-spezifischen Phosphodiesterase V (PDE-V) der Abbau des zyklischen GMP verhindert und damit die intrazelluläre Konzentration dieses potenten Vasodilatators erhöht werden. Einzelfallbeobachtungen und kleinere Studien scheinen einen Effekt von spezifischen PDE-V-Hemmern, wie z. B. Sildenafil, in der Behandlung von in Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen aufgetretenen peripheren Durchblutungsstörungen zu belegen. Der endgültige Stellenwert von selektiven PDE-V-Hemmern in der Behandlung des Raynaud-Syndroms bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen muss aber noch in größeren Studien bestimmt werden.

Durch spezifische Hemmung



der Endothelinrezeptoren gelingt ebenfalls eine therapeutische Modifikation des Verhältnisses vasokonstriktorischer zu vasodilatatorischer Mechanismen. Durch medikamentöse Blockade der Endothelinrezeptoren bei Patienten mit Sklerodermie konnte das Auftreten neuer Ulzerationen signifikant gesenkt werden (3). Damit einhergehend war eine signifikante Besserung der Handfunktionsteste im Vergleich zur Placebogruppe zu verzeichnen. Wichtigste Nebenwirkung war der reversible Anstieg der Transaminasen. Einen Einfluss auf die Heilung bereits existierender Ulzera hatte die Blockade der Endothelinrezeptoren dagegen nicht.

Die pulmonale Hypertonie kann lange klinisch stumm verlaufen und ist vor allem bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wegen der Schwierigkeit, frühe klinische Symptome von denen der Grunderkrankung zu unterscheiden, unterdiagnostiziert. Da sich die Prognose der pulmonalen Hypertonie mit steigendem pulmonal-arteriellen Druck aber dramatisch verschlechtert, ist die frühzeitige Diagnose für das

Einleiten einer adäquaten Therapie essentiell.

Grundsätzlich ist die Therapie der pulmonalen Hypertonie komplex und potentiell gefährlich und sollte daher nur in enger Kooperation mit einem pulmonologischen oder einem kardiologischen Zentrum erfolgen (4). Neben üblichen Allgemeinmaßnahmen erfolgt die Therapie der pulmonalen Hypertonie bei rheumatischen Erkrankungen in Anlehnung an die allgemeinen Therapieempfehlungen der pulmonalen Hypertonie. Von großer Bedeutung ist allerdings auch hier die Therapie der Grunderkrankung durch Immunsuppressiva und/oder zytotoxische Medikamente, da die klinischen Symptome der pulmonalen Hypertonie bei rheumatischen Erkrankungen häufig durch eine optimale immunsuppressive Therapie günstig beeinflusst werden kann.

Jeder Patient mit einer rheumatischen Erkrankung und einer pulmonalen Hypertonie sollte mit Antikoagulanzen behandelt werden, um das Risiko von Thromboembolien zu reduzieren. Dieses gilt insbesondere für Patienten mit Anti-Phospholipid-Antikörpern, da rezidivie-

rende pulmonale Embolien zu einer pulmonal-arteriellen Hypertonie führen können, die aber nach Verhinderung weiterer Embolien lange reversibel ist.

Die medikamentöse Therapie der pulmonalen Hypertonie basiert wie die der Behandlung des Raynaud-Syndroms auf dem pathophysiologischen Verständnis der Regulation der Mikrozirkulation (4). So kommen Substanzen zum Einsatz, die die Konzentration der vasodilatatorischen Mediatoren Stickstoffmonoxid und PGI<sub>2</sub> in den glatten Muskelzellen der Endstrombahn erhöhen oder die muskuläre intrazelluläre Kalziumkonzentration herabsetzen. Dabei werden heute vor allem Substanzen eingesetzt, die neben der Vasodilatation einen Effekt auf das „Vascular Remodelling“ haben. Zu diesen Medikamenten gehören Prostazyklin (Epoprostenol) und seine Analoga (Iloprost, Treprostenil, Beraprost), oral verfügbare Endothelin-1-A/B-Rezeptor Antagonisten oder PDE-V-Hemmer. Es muss betont werden, dass langfristige Erfahrungen mit den zuletzt genannten Substanzen und vor allem ausführliche Erfahrungen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen im Moment noch nicht vorliegen.

Die ultimative Therapie der pulmonalen Hypertonie stellt die bilaterale Lungentransplantation dar.

#### LITERATUR

- (1) Riemekasten G, Schulze-Koops H (2005) Medikamentöse vasoaktive Therapien von Mikrozirkulationsstörungen bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 64: 123-136  
 (2) Riemekasten G (2005) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie des Raynaud-Syndroms bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen. *Z Rheumatol* 64: 90-92  
 (3) Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, Rich E, Carpentier P, Molitor J, Seibold JR, Hsu V, Guillevin L, Chatterjee S, Peter HH, Coppock J, Herrick A, Merkel PA, Simms R, Denton CP, Furst D, Nguyen N, Gaitonde M, Black C. (2004) Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 50: 3985-3993  
 (4) Schulze-Koops H (2005) Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen. *Z Rheumatol* 64: 93-95

#### KORRESPONDENZ:

PD Dr. H. Schulze-Koops  
 Medizinische Klinik III mit Poliklinik  
 Universität Erlangen-Nürnberg  
 Krankenhausstraße 12  
 91054 Erlangen  
 Fax: ++49/9131/853 4770  
 E-Mail: hendrik.schulze-koops@med3.imed.uni-erlangen.de



Prim. Dr. Ernst Wagner

Wir untersuchten den Wert des Health-Assessment-Questionnaire (HAQ) als ein Outcome-Instrument für ein 3-wöchiges multimodales Heilverfahren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. HAQ ist ein valides und allgemein akzeptiertes Instrument zur Erfassung des funktionellen Status von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Der Wert als ein Outcome-Instrument in klinischen Studien wurde untersucht und bestätigt. Tugwell et al. zeigten in einer Studie von Leflu-

## Health-Assessment-Questionnaire

### Bedeutung als ein Outcome-Instrument in der Evaluation von Patienten in stationärer Rehabilitation?

E. WAGNER | RSKA BADEN DER NÖGKK, INSTITUT FÜR RHEUMATOLOGIE DER KURSTADT BADEN, LUDWIG-BOLTZMANN-FORSCHUNGSSTELLE FÜR EPIDEMIOLOGIE RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN

nomid im Vergleich zu Placebo, dass der HAQ und die SF36-Schmerzskala die höchste Responsivität für Gruppendifferenzen in der Behandlung aufwiesen. Dem gegenüber konnte in einer Reihe von klinischen Untersuchungen über Trainingstherapie (mit den Zielen von Verbesserung der aeroben Kapazität, der Muskelkraft und der Gelenkbeweglichkeit) keine Effekte auf den HAQ nachgewiesen werden. Ebenso konnten Hazes und van den Ende (J Rheumatol 1997;24:1972-1977) in einer 12-wöchigen Studie mit einem intensiven Bewegungs- und Kräftigungsprogramm bei Patienten mit rheumatoider Arthritis keine Änderungen des HAQ-Scores feststellen. Ob eine Änderungssensitivität des HAQ für ein 3-wöchiges multimodales Heilver-

fahren gegeben ist, wurde in der vorliegenden Studie überprüft.

#### PATIENTEN UND METHODIK

Wir untersuchten 156 Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die demografischen Daten zeigt Tabelle 1. Alle Patienten erfuhren multimodale Therapien im Rahmen eines stationären Heilverfahrens; diese bestanden in Bewegungstherapie (einzeln und in der Gruppe), umfassende ergotherapeutische Betreuung (Funktionstraining, Erlernen von Gelenkschutzmaßnahmen, Schienenversorgung), weiters passive analgesierende physikalische Maßnahmen und psychologische Maßnahmen. Die medikamentöse Therapie wurde, wenn indiziert, adaptiert. Bei allen Patienten wurde am Beginn des Heilverfahrens eine eingehende

klinische Untersuchung durchgeführt, Routinelaborparameter, und die Krankheitsaktivitätsparemeter (DAS-Score) erhoben. Der HAQ-Score wurde am Beginn des 3-wöchigen Heilverfahrens sowie auch am Ende bestimmt. Wir untersuchten die Änderungssensitivität des HAQ-Score innerhalb dieser 3 Wochen. Die Auswertung des HAQ erfolgte mittels Durchschnittsbildung der angegebenen (20) Items. Ausschlusskriterien waren Angaben zur weniger als 16 Items bzw. keine Angabe in einer der Domänen des HAQ-Scores. Statistik: Deskriptive Statistik mit Durchschnittswerten und Standardabweichungen des HAQ-Scores in der Kohorte, ANOVA.

#### ERGEBNISSE

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2



dargestellt. Es fand sich keine signifikante Änderung des HAQ-Scores innerhalb der 3 Wochen bei der gesamten Kohorte. Bei der differenzierten Betrachtung von Patienten mit niedrigerem (< 1) oder höherem (> 1) Ausgangs-HAQ-Score zeigten sich idente Ergebnisse. Da nur wenige Patienten einen HAQ-Score von > 2 aufwiesen, konnte diese Gruppe nicht gesondert berechnet werden. Das Fehlen der Verbesserung des HAQ-Scores ist also auch unabhängig von seiner absoluten Höhe. Die Änderung war auch nicht abhängig von der Dauer der Erkrankung sowie vom Alter (Daten nicht gezeigt).

**KONKLUSIO**

Der HAQ-Score gibt die Funktionsreserven von Patienten mit rheumatoider Arthritis wieder, hat aber eine Reihe von Einflussparametern. Auch Krankheitsaktivität und die Schmerzintensität sind wesentlich für das Ausmaß

Tabelle 1: demographische Daten der 156 Patienten	
Geschlechtsverteilung	130 weiblich, 26 männlich
Durchschnittsalter	59,25 Jahre
Durchschn. Manifestationsalter	47,96 Jahre
Seropos. Patienten	106
BSG, Mittelwert	23
CRP, Mittelwert	30 (Normalwerte bis 10 mg/l)

Tabelle 2: Änderungen des HAQ-Scores innerhalb von 3 Wochen		
Patienten	HAQ zu Beginn des HV	HAQ zu Ende des HV
Alle	0,699 (+/-0,523 Standardabweichung)	0,660 (+/-0,613 Standardabweichung)
Pat. mit HAQ < 1	0,390	0,386
Pat. mit HAQ > 1	1,372	1,271

der funktionellen Einschränkung. In Langzeittherapiestudien konnten eindeutige Verbesserungen des HAQ-Scores durch eine wirksame Basistherapie gegenüber Placebo festgestellt werden. Unsere Untersuchung

ging von der Annahme aus, dass eine funktionsverbessernde Bewegungstherapie sowie eine Verbesserung des Schmerzlevels durch medikamentöse Adaptation und durch physikalische Maßnahmen den HAQ-Score

innerhalb von 3 Wochen verbessern könnten.

Die Ergebnisse zeigen, dass durch ein multimodales Heilverfahren mit dem HAQ objektivierbare Änderungen des Funktionsstatus bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht erhoben werden können. Wir folgern, dass die Änderungssensitivität des HAQ nicht ausreichend ist, um damit einen Therapieerfolg zu dokumentieren. Offensichtlich geht die Verbesserung von Feinmotorik bzw. mancher grobmotorischer Funktionen wie Gangbild und Ganggeschwindigkeit nicht in die Skala des HAQ-Scores ein.

**KORRESPONDENZ:**

Dr. E. Wagner  
RSKA Baden  
NÖ Gebietskrankenkassa  
Sauerhofstraße 9-15  
2500 Baden  
Fax: ++43/2252/48177-3681  
E-Mail: ernst.wagner@noegkk.sozvers.at



Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold

## COMP: Serummarker für Knorpelzerstörung

### Anwendung in der klinischen Routine?

**E. RUSSE UND M. HEROLD** | RHEUMAAMBULANZ UND RHEUMALABOR, KLINISCHE ABTEILUNG FÜR ALLGEMEINE INNERE MEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Entzündliche oder degenerative Gelenkerkrankungen führen häufig zu einem Abbau des Gelenkknorpels und in der Folge zu einem Verlust der Gelenkfunktion. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) ist ein stabilisierendes nicht-kollagenes Knorpelmatrix-Protein, das sowohl im Rahmen von physiologischen Knorpelbelastungen als auch bei pathologischen Knorpelum- und Knorpelabbauprozessen an die Synovialflüssigkeit abgegeben wird und auch im Serum in messbaren Konzentrationen nachgewiesen werden kann. Hohe Serumkonzentrationen von COMP werden als Zeichen eines vermehrten Knorpelabbaus interpretiert. Entgegen den theoretischen Erwartungen zeigen bisher vorliegende Studien

bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) jedoch keine Korrelation zwischen Serum-COMP-Werten und klinischen oder serologischen Markern des Knorpelabbaus.

Die Interpretation eines einzelnen Serum-COMP-Werts ist schwierig und wird vielseitig beeinflusst. So ist die Serum-COMP-Konzentration bei Männern (Median 11,10 U/l) hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) höher als bei Frauen (Median 10,30) und korreliert in beiden Geschlechtern mit dem Lebensalter ( $r = 0,357, p < 0,001$ ) (Abb. 1). Die höhere Serum-COMP-Konzentration bei Männern scheint Folge der größeren Knorpelmasse und eines höheren Knorpelumsatzes zu sein.

Auch zeigen Serum-COMP-Konzentrationen hohe interindividuelle Streuungen, ohne dass erkennbare Zeichen einer Gelenkerkrankung vorliegen. Der Nutzen der Serum-COMP-Bestimmung liegt daher weniger in der Verwendung als diagnosti-

scher Marker von Gelenkerkrankungen, sondern vielmehr in der Verlaufsbeobachtung des einzelnen Patienten mit Gelenkschmerzen.

Neben den interindividuellen Streuungen finden sich im Labor trotz präziser Arbeitstechnik noch auffallend hohe assaybedingte Schwankungen. Nach unseren wiederholt durchgeführten Messungen und Überprüfung aller das Messergebnis be-

einflussender Größen (individuelle Schwankung von Tag zu Tag, analytische Präzision, ELISA bedingte Schwankung zwischen verschiedenen Testansätzen und unterschiedlicher Reagenzienchargen) ist eine Änderung der Serum-COMP-Konzentration erst ab einem Anstieg von 32 % über oder einem Abfall von 24 % unter den Bezugswert als klinisch relevant zu erachten. Ein Abfall des COMP-Werts unter 24 % des

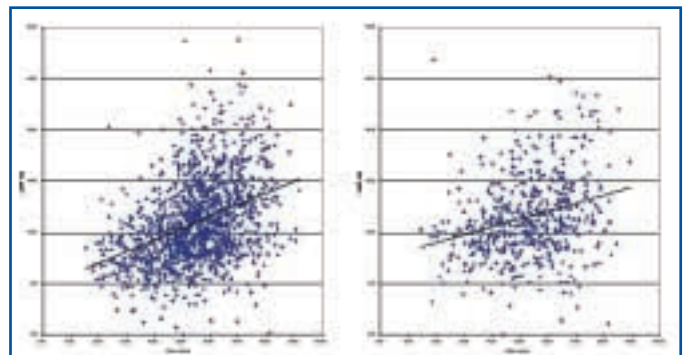


Abbildung 1: Serum-COMP-Konzentration in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Frauen (n = 1350; links) und bei Männern (n = 520; rechts)

Vorwerts lässt auf eine Eindämmung des Knorpelabbaus schließen, ein Anstieg um mehr als 32 % auf eine zunehmende Krankheitsaktivität von knorpelabbauenden Prozessen. Geringere Änderungen könnten messtechnisch oder physiologisch bedingt sein und sollten nur begrenzt als Ausdruck einer Krankheitsaktivität am Gelenkknorpel interpretiert werden.

Die hohe interindividuelle und analytische Streuung der COMP-Konzentrationen dürfte auch die wesentliche Ursache sein, dass in den vielen vorliegenden Studien kaum Korrelationen zwischen Serum-COMP-

Wert und klinischen oder serologischen Aktivitätsmarkern von Gelenkerkrankungen gefunden werden. Unter Einbeziehung der laborspezifischen analytischen Streuung der Serum-COMP-Konzentrationen und der Streuung der Akute-Phase-Reaktanten stimmt die markante Änderung der Serum-COMP-Konzentration mit einer signifikanten Änderung der serologisch messbaren Entzündungsaktivität (BSG-Differenz von mindestens 8 mm/h,  $p = 0,037$ ; bei höherer BSG Differenz  $p = 0,005$  oder einer CRP-Differenz von mindestens 1,9 mg/dl,  $p = 0,050$ ; bei höherer CRP Differenz  $p = 0,036$ )

überein. Bei IL-6 ist die gleichgerichtete Änderung (IL-6 Anstieg bei ansteigenden COMP-Werten) auch ohne Berücksichtigung einer analytischen Streuung von COMP oder IL-6 signifikant ( $p = 0,040$ ), die Signifikanz steigt jedoch unter Beachtung der analytischen Streuung von COMP ( $p = 0,028$ ).

COMP kann somit unter Berücksichtigung der hohen analytischen Streubreite als zusätzlicher und routinemäßig einsetzbarer biochemischer Serummarker zur Risikoabschätzung des individuellen Verlaufs einer chronischen Gelenkerkrankung (besonders in der Frühphase)

sinnvoll eingesetzt werden, um eine rasche und irreversible Knorpelzerstörung möglichst frühzeitig erkennen und dieser effizient entgegenwirken zu können. Unsere Ergebnisse bestätigen somit nicht nur die theoretische Sinnhaftigkeit des COMP-Tests, sondern auch die Verwertbarkeit im klinischen Alltag.

#### KORRESPONDENZ:

Univ.-Prof. DDR. M. Herold  
Rheumaambulanz und Rheumalabor  
Klinische Abteilung für Allgemeine  
Innere Medizin  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstrasse 35  
6020 Innsbruck  
Fax: ++43/512/504-8435  
E-Mail: manfred.herold@uibk.ac.at



Univ.-Prof. Dr. Johann Gruber

Die Arthrose, eine der wichtigen rheumatologischen Erkrankungen, die entsprechend hohe primäre und vor allem sekundäre Kosten verursacht, wurde bisher als eine vorwiegend degenerative Erkrankung gesehen, bei der die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten begrenzt sind. In letzter Zeit sind jedoch verschiedene basiswissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt worden, die eine – zumindest lokale Entzündung – als Ursache zeigen. Daher ist, um den Charakter der Entzündung zu betonen, der bereits im anglo-amerikanischen Sprachraum gängige Begriff der Osteoarthritis (OA) vorzuziehen und wird in weiterer Folge hier auch verwendet. Aus der Tatsache einer entzündlichen Reaktion ergeben sich potentiell vielversprechende neue therapeutische Konsequenzen.

#### VORKOMMEN UND WIRTSCHAFTLICHE BEDEUTUNG DER OA

Die OA ist eine der häufigsten rheumatischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 65 % bei 70-jährigen Männern in den

## Paradigmenwechsel in der Therapie der Arthrose (Osteoarthritis)

### Eingreifen in Entzündungsvorgänge

J. GRUBER | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR ALLGEMEINE INNERE MEDIZIN – RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

DIP-Gelenken und 75 % bei 70-jährigen Frauen. Die Inzidenz der Kniearthrose ist bei Männern etwa 800, bei Frauen etwa 1.100 / 100.000/ Jahr. Gemeinsam sind OA und die chronische Polyarthrit die häufigsten Ursachen für eine Behinderung in den USA und haben demgemäß eine große ökonomische Bedeutung. Beispielsweise führten diese beiden Erkrankungen in Großbritannien in den Jahren 1999 – 2000 durch Verlust von etwa 36 Millionen Arbeitstagen zu einem bedeutenden Produktionsausfall.

#### RISIKOFAKTOREN

Das Risiko eines Menschen, an OA zu erkranken, hängt zum einen von einer generalisierten Empfänglichkeit für die Erkrankung und andererseits von einer abnormen mechanischen Belastung der Gelenke ab. Neben einer genetischen Disposition spielen Faktoren wie Fettleibigkeit, Osteoporose und Rauchen eine Rolle bei der Entstehung der OA. Ein autosomal dominantes Muster – konsistent mit einem single gene model – ergibt ein 4,5-fach größeres Risiko für Verwandte an einer Heberden Arthrose zu erkranken.

Ein großes Trauma, vor allem ein Riss des Kreuzbandes, ist eine häufige Ursache für die Kniegelenksarthrose. Ähnliches

gilt für den Zustand nach der Entfernung eines Meniskus oder Frakturen des Schenkelhalses.

#### PATHOGENESE DER OA

Der Verlust des Knorpels ist ein wesentliches Merkmal der OA. Typische Veränderungen sind starke Fibrillationen sowie ein ausgeprägter Verlust an Proteoglykanen und Chondrozyten. Die Knorpeldestruktion wird unter anderem durch mechanische Faktoren beeinflusst. Es ist auch bekannt, dass Interleukin-1 (IL-1) und Tumor-Nekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) eine wichtige Rolle bei der Zerstörung des Knorpels spielen. IL-1 scheint dabei besonders für die Zerstörung des Knorpels verantwortlich zu sein, da es Matrix Metalloproteinasen und Aggrecanasen induziert, Osteoklasten stimuliert und die Resynthese von Proteoglykanen inhibiert. Dies alles führt letztendlich zu einem Verlust des Knorpels und damit zur OA.

Kürzlich konnten wir in einem Schweinemodell für OA zeigen (1), dass durch mechanischen Stress eine IL-1-Synthese in Chondrozyten induziert wird (Abb. 1). Dieses IL-1 könnte autokrin oder parakrin auf Chondrozyten wirken und möglicherweise auch Synoviozyten stimulieren, die dann ihrerseits IL-1 und TNF- $\alpha$  produzieren, was zu einer Verstärkung der

entzündlichen Reaktion führt. Noch nicht publizierte Beobachtungen scheinen darauf hinzuweisen, dass mechanischer Stress auch zu einer Induktion von Aggrecanase-1 (ADAMTS4), einem Aggrecan spaltenden Enzym führt, und dies zusätzlich neben IL-1 zu einer Destruktion des Knorpels beiträgt.

#### NEUE THERAPEUTISCHE OPTIONEN

Die bisherigen konservativen therapeutischen Maßnahmen beschränkten sich neben physikalischen Maßnahmen auf die Verabreichung von nichtsteroidalen Antirheumatika, Paracetamol und auf die intraartikuläre Gabe von Hyaluronsäure oder Kortison sowie auf die orale Verabreichung von Chondroitin- oder Glucosaminsulfat.

Die Hemmung von IL-1 stellt nun eine neue Option zur Therapie der OA dar. Hier wird erstmals in die pathogenetisch wichtige Zytokinkaskade bei der Entstehung der OA eingegriffen (Abb. 2). Es wird also nicht nur symptomatisch behandelt, sondern ein wesentliches Zytokin blockiert, das eine Schlüsselrolle zu spielen scheint.

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblind-Studie (2) an über 500 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Diacerein, einer Substanz, die IL-1 hemmt, ei-

**Daniela Loisl, Rudolf Puchner**

## **Diagnose Rheuma**

Lebensqualität mit einer entzündlichen  
Gelenkserkrankung

2005. X, 139 Seiten, 20 Abbildungen.  
Gebunden **EUR 19,80**, sFr 34,-  
ISBN 3-211-22042-9



Das Buch zeigt, dass es auch mit einer chronischen Erkrankung möglich ist, eine hohe Lebensqualität zu erzielen, wenn man gelernt hat, positiv mit der Krankheit umzugehen. Das Leben, der Alltag, die Beziehung und auch das Berufsleben werden nicht in Theorie beschrieben, sondern von einer seit 18 Jahren an chronischer Polyarthritits erkrankten Patientin, die mit der Diagnose „Rheuma“ leben lernen musste, unter vielen schwierigen Umwegen auch gelernt hat und heute ein sehr positives Leben führt.

Der erfahrene Rheumatologe beschreibt leicht verständlich verschiedene Krankheitsbilder des rheumatischen Formenkreises, begleitet von sehr anschaulichen Fallbeispielen aus seiner langjährigen Praxis, wobei verschiedene Therapieoptionen aufgezeigt werden. Kurzbiographien berühmter Persönlichkeiten zeigen, wie diese gelernt haben, mit ihrer schweren Krankheit umzugehen.

Das Buch soll nicht nur Betroffenen Mut machen, sondern kann auch für Ärzte im Umgang mit ihren Rheumapatienten sehr hilfreich sein.

Besuchen Sie unsere Website: [springer.at](http://springer.at)



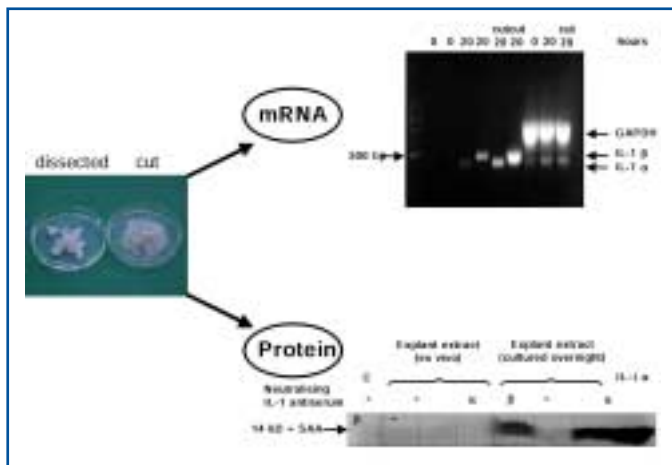


Abb. 1: Induktion von Interleukin-1 durch mechanischen Stress in einem Schweinemodell: Knorpel aus den MTP-Gelenken wurde entweder vorsichtig herausgeschnitten (dissected) oder stark zerkleinert (cut). mRNA für IL-1 $\alpha$  und IL-1 $\beta$  wurde mittels RT-PCR gewonnen. Mit Hilfe eines radioaktiven Labelling Assays wurde die Induktion eines Marker Proteins (SAA = Serum Amyloid A) als Hinweis für die IL-1 Aktivität bestimmt. Neutralisierende Antiseren zeigten eine Induktion von IL-1 $\alpha$  im über Nacht kultivierten Knorpel (Explant extract)

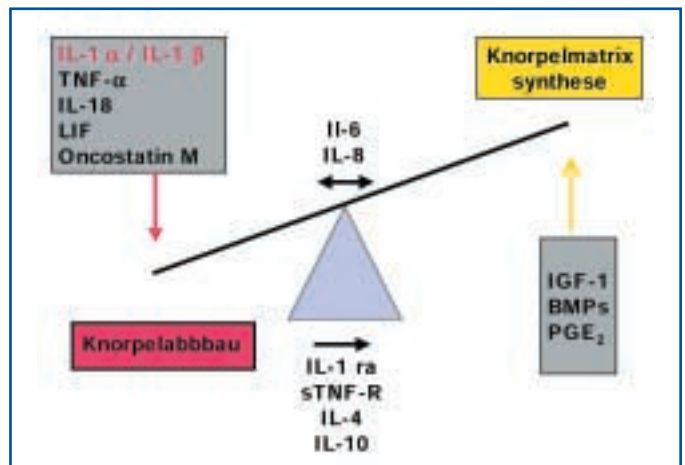


Abbildung 2: Gestörte Balance des Zytokin-Netzwerkes in der Osteoarthritis. Die Balance von katabolen und anabolen Zytokinen ist bei der OA zugunsten des Abbaus verschoben. IL-1 $\alpha$  = Interleukin-1 alpha, IL-1 $\beta$  = Interleukin-1 beta, TNF- $\alpha$  = Tumor Nekrose Faktor alpha, LIF = Leukemia inhibiting factor, IL-1ra = Interleukin-1 Receptor Antagonist, sTNF-R = löslicher Tumor Nekrose Faktor alpha Rezeptor, IGF-1 = Insulinlike growth Faktor -1, BMPs = Bone morphogenetic proteins, PGE<sub>2</sub> = Prostaglandin E<sub>2</sub> (modifiziert nach MB Goldring [5])

nen struktur-modifizierenden Effekt hat. Nach einer dreijährigen Behandlung mit 50 mg Diacerein 2 x täglich wurde anhand von Gelenkspalmmessungen im Hüftgelenk eine Verlangsamung der radiologischen Progression nachgewiesen. Die Nebenwirkungen waren Durchfall, insbesondere zu Beginn der Behandlung, abdominale Schmerzen sowie eine Dunkel färbung des Urins.

Eine andere Möglichkeit der Hemmung von IL-1 ist die intraartikuläre Gabe von IL-1 Rezeptor-Antagonisten (IL-1ra). In einer prospektiven Safety-Studie an 14 Patienten (3) wurde IL-1ra intraartikulär bei Kniegelenksarthrosen injiziert und eine signifikante Verbesserung im Schmerzprofil

nach 3 Monaten festgestellt. Dabei wurde auch gezeigt, dass die intraartikuläre Injektion von IL-1ra bis zu einer Dosierung von 150 mg gut toleriert wird.

Ein weiterer Ansatz könnte die selektive Hemmung von Aggrekanasen sein. So kann in Aggrekanase-2 (ADAMTS5) Knockout-Mäusen keine OA durch mechanischen Stress induziert werden (4). In den Wildtyp-Kontrollen führt die Durchtrennung des meniskotibialen Ligaments, die eine Instabilität erzeugt, innerhalb von 4 Wochen zu einer OA.

Weitere Faktoren, die möglicherweise eine zentrale Rolle in der Pathogenese der OA spielen, sind derzeit Gegenstand intensiver Forschung und manche könn-

ten sich in Zukunft als geeignete Targets für die Behandlung dieser Volkskrankheit erweisen.

#### LITERATUR

- (1) Gruber J, Vincent T, Hermansson M, Bolton M, Wait R, Saklatvala J (2004) Interleukin-1 is induced in porcine cartilage after explantation and cutting. *Arthritis Rheum* 50: 2539-2546
- (2) Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M, ECHODIAH Investigators Study Group (2001) Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. Arthritis Rheum* 44: 2539-2547
- (3) Chevalier X, Giraudeau B, Conrozier T, Marliere J, Kiefer P, Goupille P (2005) Safety study of intraarticular injection of interleukin 1 receptor antagonist in

patients with painful knee osteoarthritis: a multicenter study. *J Rheumatol* 32: 1317-1323

- (4) Glasson S, Askew R, Sheppard B, Carito B, Blanchet T, Ma H, Flannery C, Peluso D, Kanki K, Yang Z, Majumdar M, Morris E (2005) Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature* 434:644-648
- (5) Goldring MB (2000) The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 43: 916-926

#### KORRESPONDENZ:

Univ.-Prof. Dr. J. Gruber  
Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin  
Rheumatologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
Medizinische Universität Innsbruck  
Anichstraße 35  
6020 Innsbruck  
Fax: ++43/512/504-23317  
E-Mail: johann.gruber@uibk.ac.at



Prim. Univ.-Doz. Dr. Christian Huemer

Die Kinderreumatologie stellt eine „junge“, sich seit etwa 25 Jahren entwickelnde Subspezialität der Kinder- und Jugendheil-

## Fortschritte in der Kinderreumatologie

### Forschung in internationalen Netzwerken

C. HUEMER | ABTEILUNG FÜR KINDER- UND JUGENDHEILKUNDE, LANDESKRANKENHAUS BREGENZ UND OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL ST. GALLEN

kunde dar. Viele Fragen zur Diagnostik, zur Häufigkeit der kindlichen Rheumaerkrankungen und vor allem auch zur Langzeittherapie und Prognose sind derzeit noch unzureichend beantwortet.

Welches Diagnosespektrum umfasst die pädiatrische Rheumatologie? (Abb. 1). Die häufigste Diagnose des Kinderreumatologen ist die juvenile idiopathische Arthritis (JIA), die nach den vor wenigen Jahren

publizierten International League of Associations against Rheumatism (ILAR) Kriterien nun erstmals unter eine weltweit gültige gemeinsame Klassifikation gestellt wurde. Die JIA umfasst die oligoartikuläre Verlaufsform (Abb. 2), die polyartikuläre Verlaufsform und die systemische Verlaufsform. Neu aufgenommen wurden die Kategorien der juvenilen Psoriasisarthritis und der Enthesitis-assoziierten Arthritis, letztere war

bislang als „juvenile Spondylarthropathie“ benannt. Zusätzlich umfasst das Spektrum der Kinderreumatologie kindliche Kollagenosen wie den systemischen Lupus erythematoses (SLE), die juvenile Dermatomyositis und juvenile Sklerodermie sowie die periodischen Fiebersyndrome und Vaskulitiden. Die häufigsten Vaskulitiden sind das Kawasaki-Syndrom und Purpura Schönlein-Henoch. In der folgenden Übersicht soll der



gegenwärtige Wissensstand zu ausgewählten pädiatrisch rheumatologischen Krankheitsbildern zusammengefasst werden.

**NEUES ZUR PROGNOSE KINDLICHER RHEUMAERKRANKUNGEN**

Die pädiatrisch-rheumatologischen Erkrankungen umfassen seltene Erkrankungsbilder, die mit einer substantiellen Beeinträchtigung der Lebensqualität und signifikanten Kosten für das Gesundheitssystem verbunden sind (Abb. 3). Langzeituntersuchungen bei Kindern mit JIA zeigten, dass nach 15 Jahren die Mehrheit der Patienten noch eine deutliche Beeinträchtigung in den täglichen Aktivitäten aufwiesen, bei 30 % bestanden noch signifikante Schmerzsymptome. Die Diagnose eines kindlichen SLE bezeichnet eines der risikoreichsten Krankheitsbilder der Pädiatrie, obwohl die Prognose dieser Erkrankung in den vergangenen 20 Jahren dramatisch gebessert werden konnte. Nach 11 Jahren konnte bei kindlichem SLE eine Überlebensrate von 94 % dokumentiert werden. Allerdings nehmen gleichzeitig Aspekte wie die psychologischen Auswirkungen durch eine chronische Erkrankung, die Beeinträchtigung des normalen Wachstums und die sichtbaren äußerlichen Veränderungen durch Krankheit und Therapie an Bedeutung zu. Langfristig kann es bei kindlichem SLE außerdem zu anhaltenden neurokognitiven Beeinträchtigungen sowie zu einer signifikanten Steigerung des Risikos für die Entstehung einer frühen Atherosklerose kommen – etwa 16 % der Patienten zeigen bereits frühe Hinweise für Myokardischämie.

**JUVENILE IDIOPATHISCHE ARTHRITIS**

- ▶ oligoartikuläre Verlaufsform
- ▶ polyartikuläre Verlaufsform (+RF)
- ▶ systemische Verlaufsform
- ▶ juvenile Psoriasisarthritis
- ▶ Enthesitis-assoziierte Arthritis

**KOLLAGENOSEN**

- ▶ systemischer Lupus erythematodes
- ▶ juvenile Dermatomyositis
- ▶ juvenile Sklerodermie

**VASKULITIDEN z. B.**

- ▶ Kawasaki-Syndrom
- ▶ Purpura Schönlein-Henoch

Petty RE et al. 1998

Abbildung 1: Diagnosespektrum der pädiatrischen Rheumatologie

**NEUES ZUR PATHOGENESE UND THERAPIE DER SYSTEMISCHEN VERLAUFSFORM DER CHRONISCHEN ARTHRITIS**

Die systemische Verlaufsform der kindlichen Arthritis (SJIA, „Morbus Still“) manifestiert sich mit Fieberschüben, Hautsymptomen, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie und einer chronischen Arthritis und zählt zu den am schwierigsten zu behandelnden Krankheitsbildern. Zu den signifikanten Laborbefunden zählen Leukozytose, Thrombozytose und Anämie sowie deutliche Erhöhung der Akute-Phase Proteine C-reaktives Protein und Ferritin sowie der Blutsenkung. Die klinische Symptomatik der SJIA zeigt nur wenig Ähnlichkeit zu den anderen Formen der JIA. Die SJIA zeichnet sich durch einen raschen Beginn der Erkrankung ohne Prädominanz für ein Geschlecht, die Präsenz von Fieber

und Hautausschlägen sowie ein spezifisches Zytokinmuster aus. Diese Besonderheiten kennzeichnen die Erkrankung als eine zu den anderen Formen der JIA deutlich abzugrenzende Entität mit unterschiedlicher Pathogenese und Therapie. Kinder mit SJIA weisen in 30 % der Fälle ein signifikantes Risiko für eine lebenslange Beeinträchtigung und Behinderung auf. Wesentliche Faktoren dafür sind neben der organspezifischen Symptomatik das Risiko einer Steroidabhängigkeit sowie Komplikationen der Erkrankung wie Makrophagen-Aktivierungssyndrom oder Amyloidose. Eine Reihe verschiedener immunsuppressiver Regime wurden in der Vergangenheit zur Therapie der SJIA eingesetzt, eine frühe, komplette Remission konnte jedoch nur in wenigen Fällen dokumentiert werden. Das Erkennen spezifischer Zytokinmuster bei SJIA

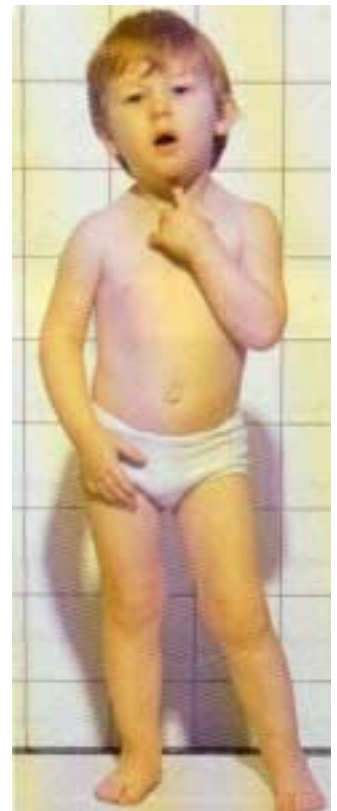


Abbildung 2: Beispiel eines rheumakranken Kindes: oligoartikuläre Verlaufsform der JIA

führte daher in der jüngsten Vergangenheit gerade bei diesem Krankheitsbild zur Entwicklung von Medikamenten, welche sich nur teilweise aus der modernen Basistherapie anderer Formen kindlicher Arthritis rekrutieren. Durch den Einsatz zytokin-spezifischer Medikamente wie Anakinra (Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist), MRA (rekombinanter monoklonaler Antikörper für den IL-6 Rezeptor) und auch Thalidomid (immunmodulie-



Abbildung 3: Prognose



Abbildung 4: Kind mit systemischer JIA

rende Substanz, die eine Reihe von Zytokinen wie TNF-alpha, IL-1 und IL-6 regulieren kann) scheint ein echter Durchbruch in der Therapie schwerer Formen von SJIA möglich. Ziel dieser neuen – bisher noch nicht an ausreichend großen Kollektiven untersuchten – Therapieansätze ist ein rasches Erzielen der Remission und damit die Prävention der Langzeitmorbidity.

## NEUES ZU DEN PERIODISCHEN FIEBERSYNDROMEN

Das Konzept der systemischen Autoimmunerkrankungen, die 1999 erstmals als periodische Fiebersyndrome beschrieben wurden, umfasst hereditäre Erkrankungen wie das Familiäre Mittelmeerfieber, TRAPS (Tumor Nekrose Faktor Rezeptor-assoziiertes Periodisches Syndrom), HIDS (Hyper-IgD-Syndrom) und eine Reihe dominant vererblicher Erkrankungen wie das Muckle-Wells-Syndrom. Allen diesen Krankheitsbildern – sie

zählen zu den wichtigen Differentialdiagnosen chronischen Fiebers – gemeinsam, ist eine nunmehr zunehmend präzisierte genetische Disposition, die ohne ätiologischen Faktor zum Ausbruch der systemischen Symptome führt. Rezente Untersuchungen zur molekularen Pathophysiologie inkludieren die genaue Beschreibung der N-terminalen Pyrin-Domäne bei Protein-Protein Interaktionen und die Beschreibung von NALP3 (Cryopyrin) als makromolekularer Komplex für die Interleukin-1-Aktivierung. Das bessere Verstehen der molekularen Basis dieser Fiebersyndrome ermöglicht nunmehr frühe Diagnose und die Entwicklung gezielter Therapieansätze.

## FORSCHUNGS-NETZWERKE ALS CHANCE

Aufgrund der Rarität der pädiatrisch-rheumatologischen Erkrankungen besteht dringender Bedarf im Rahmen multinationaler Netzwerke, die jeweiligen

Erfahrungen zu bündeln und für koordinierte Multicenter-Studien zur Verfügung zu stellen. In den letzten Jahren sind internationale Trial-Netzwerke entstanden, die jene Forschungsnotwendigkeit erfüllen. Auf europäischer Ebene wurde 1996 im Rahmen der PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organisation) ein Netzwerk von 43 Ländern mit mehr als 170 Zentren geschaffen. Wichtige Aktivitäten konnten bezüglich der Definition international standardisierter Erfolgskriterien („outcome criteria“) für die Therapie von JIA und kindlichen Kollagenosen sowie der Erstellung und Validierung eines Instrumentes zur Beurteilung der Lebensqualität gesetzt werden. Eine internationale multilinguale Rheuma-Homepage ([www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)) konnte etabliert werden. Mittels Initiierung einer Reihe entscheidender klinischer Studien kann

nun Kindern mit Arthritis das gleiche Recht eingeräumt werden wie dem erwachsenen Rheumapatienten: mit Medikamenten behandelt zu werden, deren Sicherheit und Effektivität auch einer Überprüfbarkeit standhalten können. Diesen Auftrag haben auch alle österreichischen pädiatrischen Rheumatologen zum Ziel, die sich bereits 1997 als Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Rheumatologie (unter dem Schirm der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde) zusammenschlossen haben und in enger Kooperation mit diesen Forschungsnetzwerken stehen.

## KORRESPONDENZ:

Univ.-Doz. Dr. C. Huemer  
Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde  
Landeskrankenhaus Bregenz und Ostschweizer Kinderspital St. Gallen  
Carl-Pedenz-Straße 2  
6900 Bregenz  
Fax: ++43/5574/401-8945  
E-Mail: christian.huemer@lkhb.at



Univ.-Prof. Dr. Michael Quittan

# Sport bei Arthrose

## Nutzen oder Schaden?

M. QUITTAN | INSTITUT FÜR PHYSIKALISCHE MEDIZIN, SOZIALMEDIZINISCHES ZENTRUM SÜD, KAISER-FRANZ-JOSEPH-SPITAL DER STADT WIEN

sein. Bei aller Diskussion über den Stellenwert körperlicher Bewegung bei degenerativer Gelenkerkrankung darf nicht übersehen werden, dass regelmäßige Bewegung ein evidenzbasierter Faktor zur Gesunderhaltung der Menschen darstellt.

## BEWIRKT VERMEHRTE KÖRPERLICHE BEWEGUNG EINE RASCHERE KNORPELDEGENERATION DER GROSSEN GELENKE?

Tierversuche lassen diesbezüglich einen eindeutigen Trend erkennen. Werden Beaglehunde einer Laufbelastung über mehrere Jahre unterzogen, so zeigt sich vor allem bei langer täglicher Laufbelastung eine Veränderung der Knorpelzusammensetzung, jedoch keine beschleunigte Entwicklung einer degenerativen Gelenkerkrankung. Wird die Gelenkbelastung jedoch durch zusätzliches Körpergewicht erhöht oder kommt es zu Störungen der Gelenkfunktion wie Subluxationen, muskulären Defiziten, Instabilitäten, so entwickelt sich im Tiermodell eine degenerative Gelenkerkrankung.

Übertragen auf das humane

Modell zeigen Verlaufsbeobachtungen, dass regelmäßige körperliche Aktivität bis hin zum Hochleistungssport im Ausdauerbereich nicht zu einer gesteigerten Inzidenz an Osteoarthritis der gewichtstragenden Gelenke führt. Findet sich im Verlauf des Lebens jedoch eine Gelenkverletzung, so steigt das Risiko der Entwicklung einer Osteoarthritis sprunghaft an (Odds Ratio 8,0; 95 % Konfidenzintervall 2,0–32,0) (Sutton AJ et al. 2001). Selbst die operative Sanierung von Band- oder Meniskusverletzungen des Kniegelenkes mindert nicht das Risiko von nachfolgenden degenerativen Gelenkprozessen. Das Risiko einer Gonarthrose nach einer sanierten Kreuzbandverletzung steigt um das 10fache an, eine komplette Menispektomie verdoppelt dieses Risiko noch weiter. Neben den Veränderungen des Knorpelgewebes selbst scheint die gelenksstabilisierende Muskulatur eine wichtige Rolle zu spielen. Thorstensson et al. zeigten in 2004, dass eine verminderte Leistungsfähigkeit der Knie-Streckmuskulatur der

stärkste Prädiktor einer degenerativen Kniegelenkerkrankung nach 5 Jahren ist. Dies weist auch auf die Bedeutung einer intakten und gut trainierten sensomotorischen Kontrolle der belasteten Gelenke hin.

## DIE ROLLE DER BEWEGUNGSTHERAPIE IM BEHANDLUNGSKONZEPT DER OSTEOARTHROSE

Die Datenlage weist heute eindeutig darauf hin, dass kontrollierte, regelmäßige, „Low-Impact“-Bewegung einen wichtigen Beitrag zu der Therapie einer manifesten Osteoarthritis leistet. Eine Normalisierung des Körpergewichtes ist unbedingt zusätzlich notwendig.

## Ausdauertraining

Das Ausdauertraining sollte mit einer moderaten Intensität entsprechend 50–75 % der maximalen Leistungsfähigkeit durchgeführt werden. Die Steuerung erfolgt über die Herzfrequenz, zusätzlich kann der subjektive Anstrengungsgrad zwischen 10 und 12 auf der Borgskala herangezogen werden. Das Ausdauertraining sollte 3 bis 4x pro Woche, 20

Das komplexe Thema „Bewegung bei Osteoarthritis“ kann unter drei Aspekten beleuchtet werden:

- ▶ Verursacht Sport Osteoarthritis?
- ▶ Körperliche Bewegung als Behandlungskomponente bei Osteoarthritis.
- ▶ Sportliche Betätigung bei Osteoarthritis.

Von den beiden Faktoren, die bei der Entwicklung der Osteoarthritis beteiligt sind, nämlich der Knorpel selbst und abnormaler Stress auf den Knorpel, ist es vor allem letzterer Faktor der beim Sport im Vordergrund steht. Stressoren können anatomisch-biomechanische Veränderungen, Verlust der Gelenkstabilität, vermehrte Belastung wie Übergewicht oder Traumata

bis 30 Minuten lang durchgeführt werden. Ein systematisches Review von Roddy et al. (2005) zeigt eine eindeutige Verringerung des Schmerzes und des Behinderungsgrades bei Patienten, die an einem regelmäßigen Ausdauertraining teilnahmen.

#### Krafttraining

Ähnliche Effekte werden auch für regelmäßiges Krafttraining beobachtet, sind jedoch nicht so stark ausgeprägt wie in ausdauerorientierten Trainingsprogrammen.

Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass immer noch erhebliche Unterschiede in den Behandlungsregimen bestehen, sowohl was den Inhalt als auch die Dauer der Therapie betrifft. Ebenso sind zusätzliche Co-Interventionen nicht berücksichtigt. Allerdings wurde die regelmäßige Teilnahme am Bewegungstherapieprogrammen als der entscheidende Faktor für eine Symptomverbesserung herausgefunden. Eine Einzeltherapie ist nicht notwendig, Gruppentherapieprogramme unterscheiden sich nicht in ihrer Effektivität, sollten jedoch alle motorischen Komponenten – Ausdauer, Kraft, Sensomotorik – ansprechen.

#### SPORT BEI BESTEHENDER OSTEARTHROSE

Um zu dieser Frage Stellung nehmen zu können, sind einige Informationen notwendig:

- Wie lange übt der Patient den

Sport bereits aus?

- Wie alt ist der Patient?
- Bestehen noch Fähigkeiten zum motorischen Lernen?
- Die Intensität des ausgeübten Sportes aus biomechanischem Blickwinkel.
- Gefahr des Analgetikamissbrauches, um hochbelastende Sportarten durchzuführen.
- Zustand der sensomotorischen Kontrolle des betroffenen Gelenkes.

Häufig wird man mit zwei Typen von Patienten konfrontiert, an einem Ende steht der aktive sportliche Typ, der eher zuviel als zuwenig Sport betreibt, am anderen Ende der passive Patient, der zur körperlichen Aktivität animiert werden muss.

Grundsätzlich sind Sportarten mit niedrigerem Impact auf die Gelenke zu empfehlen, dazu gehören Schwimmen, Standfahrradfahren, Gehen, Nordic Walking, Jogging auf weicher Unterlage, um nur einige davon zu nennen. Gelenkbelastende Sportarten sind diejenigen mit raschem Richtungswechsel, raschen Richtungswechseln und damit hohen Belastungen. Diese sind für Anfänger nicht zu empfehlen, sollten jedoch den Geübten, der sie jahrelang durchgeführt hat, nicht gänzlich vorenthalten werden.

**Empfehlenswerte Sportarten im Detail**  
*Schwimmen und Aquajogging:* Hier kommt die Gewichtsreduktion durch den Auftrieb des Wassers und die günstige Wasser-

temperatur zum Tragen. Als Schwimmstil empfiehlt sich Kraulen, es besteht ein zusätzlicher Ausdauertrainingseffekt für das Herz-Kreislaufsystem.

*Fahrradfahren, Fahrradergometertraining:* Hier sollte der Bewegungsumfang des Kniegelenkes gering gehalten werden, dies erreicht man durch ein Hochstellen des Sattels mit einem gestreckten Bein am unteren Totpunkt. Der Tretwiderstand sollte gering sein, dafür die Umdrehungsanzahl hoch („High-Speed-Cycling“).

*Walking – Jogging:* Die Gelenkbelastung beträgt beim Walking das 0,1- bis 0,5fache, beim Jogging das 2,5- bis 3fache des Körpergewichtes. Auf adäquate Technik und adäquates Schuhwerk ist zu achten. Nordic Walking empfiehlt sich nach dem gegenwärtigen Stand der Literatur, da es zur Gelenkbelastung im Bereich der unteren Extremitäten beiträgt. Arbeiten von Willson et al. (2001) zeigen eine reduzierte Bodenreaktionskraft und eine verlängerte Schwungphase, die ihrerseits wieder die Gelenkentlastung fördert.

#### Empfohlene Sportarten bei degenerativen Gelenkerkrankungen

- Fuß: Rudern, Reiten, Schwimmen, Radfahren, Aquajogging
- Knie: Bewegungsübungen, Radfahren, Walking, Schwimmen, Aquajogging
- Hüfte: Bewegungsübungen, Radfahren, Walking, Schwim-

men, Aquajogging

- Lendenwirbelsäule: Bewegungsübungen, Schwimmen, Skilanglauf, Walking, Reiten, Aquajogging
- Halswirbelsäule: Bewegungsübungen, Skilanglauf, Walking

#### ZUSAMMENFASSUNG

Regelmäßige Ausdauersportarten mit moderater Intensität verdicken den Knorpel, während hochintensive Ausdauerbelastungen die Knorpelschicht eher verdünnen. Der stärkste Prädiktor einer sportinduzierten Osteoarthritis sind vorhergehende Gelenksverletzungen. Bewegungstherapie unter Berücksichtigung aller Komponenten – Ausdauer, Kraft, Sensomotorik – sind ein wesentlicher, evidenzbasierter Bestandteil im Therapieregime einer manifesten Osteoarthritis. Sportarten mit geringer Gelenkbelastung sind für Patienten mit Osteoarthritis grundsätzlich empfehlenswert, alle anderen Sportarten müssen individuell unter Berücksichtigung der Erfahrung und der motorischen Fähigkeit der Patienten angepasst und entschieden werden.

#### KORRESPONDENZ:

Univ.-Prof. Dr. M. Quittan  
Institut für Physikalische Medizin  
Sozialmedizinisches Zentrum Süd  
Kaiser-Franz-Joseph-Spital der  
Stadt Wien  
Kundratstraße 3  
1100 Wien  
Fax: ++43/1/60191-3409  
E-Mail: michael.quittan@wienkav.at





<http://www.springer.com/journal/12545>

Wiener Medizinische Wochenschrift - Skriptum

ISSN: 1613-3803 (print version)

Journal no. 12545