

Die Rheumatoide Arthritis

Verknüpfung von Endokrinium und Immunsystem/Von Gunther Neeck

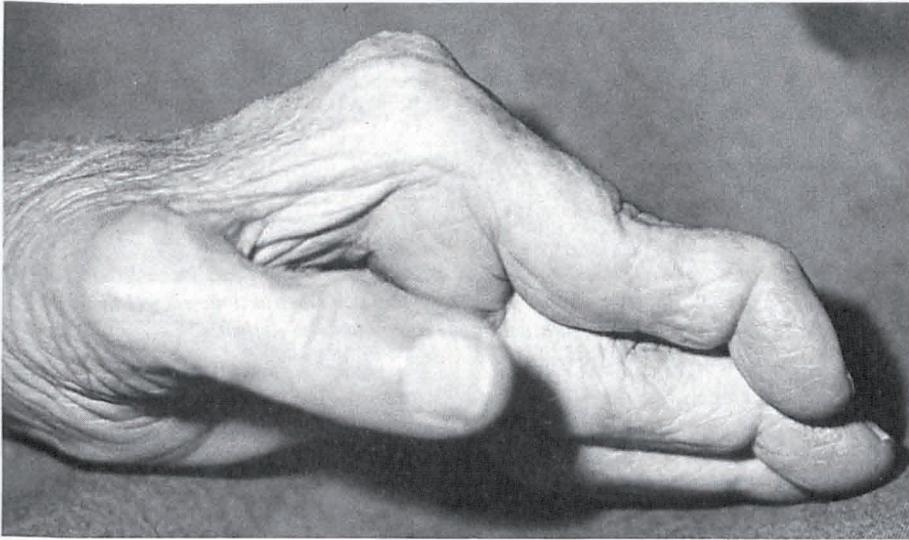


Abb. 1a: Typische „Schwanenhalsdeformität“ des Zeigefingers bei weit fortgeschrittener rheumatoider Arthritis einer 71jährigen Patientin.

Die große physiologische Bedeutung der Nebennierenrinde war in den 30er bis 50er Jahren unseres Jahrhunderts durch zahlreiche Forschungen evident geworden. Der in Kanada tätige Hans Selye entwickelte darauf fußend seine Theorie vom Allgemeinen Adaptations-Syndrom, nach dem für den Verlauf einer Erkrankung nicht nur Qualität und Quantität eines „Stressors“, wie Trauma oder Infektion, sondern auch die gegenregulativen Mechanismen des Organismus von wesentlicher Bedeutung sind. Selye glaubte, in den Reaktionen der Achse Hypophyse-Nebennierenrinde den zentralen Mechanismus dieser Gegenregulation erkannt zu haben. Obwohl heute viele seiner Einzelheiten nicht mehr haltbar sind, gebührt ihm das Verdienst, „die Bedeutung des endokrinen insbesondere des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems in den Abwehrvorgängen erkannt und betont zu haben“. (A. Labhart und J. Müller in: *Klinik der Inneren Sekretion*).

In diesem Zusammenhang sind auch die Arbeiten von Emil Tonutti zu nennen. Er war seit 1950 auch in Gießen tätig und wurde später Direktor des Anatomischen Instituts der Justus-Liebig-Universität. „Seine grundlegenden Untersuchungen an endokrinen Organen, insbesondere der Nebennierenrinde, zeigten, daß die morphologische Form (von Geweben, G.N.) das Zustandsbild eines augenblicklich ablaufenden Prozesses darstellt. Mit Hypophysektomie (Entfernung der Hypophyse) und Stimulierung durch ACTH (Hormone aus der Hypophyse) stellte er definitive Versuchsbedingungen für eine extreme Leistungsminderung und Leistungssteigerung der Nebennierenrinde her. Seine Beschreibung der regressiven und progressiven Transformation der Nebennierenrinde war eine Arbeitsgrundlage für viele Endokrinologen über Jahrzehnte hinweg“ (Nachruf in den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zum Tod von Prof. Dr. med. Emil Tonutti am 16.9.1987).

Im Jahre 1949 publizierte die Gruppe um den amerikanischen Rheumatologen und Endokrinologen Philip Hench ihre ersten

Ergebnisse über die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis mit Hormonen aus der Hypophyse ACTH und der Nebennierenrinde (Cortison). Die damit erzielten, teilweise dramatischen Besserungen der Erkrankung, nährten zunächst die Hoffnung, in einer Unterfunktion der Nebennierenrinde die Ursache der rheumatoiden Arthritis gefunden zu haben. Untersuchungen des wichtigsten körpereigenen Glucocorticoids, des Cortisols, in Blut und Urin erbrachten jedoch keine eindeutigen Ergebnisse, bzw. es wurden Werte gemessen, wie man sie auch bei Gesunden findet. In entsprechenden Standardwerken der Rheumatologie wird deshalb heute davon ausgegangen, daß die Sekretion von ACTH und Cortisol bei Patienten mit rheumatoider Arthritis der von Gesunden gleicht. Dafür traten in der Erforschung dieser Erkrankung Änderungen der Immunregulation in den Vordergrund. In den letzten Jahren wurden jedoch zunehmend Ergebnisse publiziert, die zahlreiche regelkreisartige Verknüpfungen zwischen Endokrinium und dem Immunsystem wiederum belegen. Bei kritischer Durchsicht der frühen Arbei-

ten zur Prüfung der Sekretion von Cortisol bei Patienten mit rheumatoider Arthritis fallen heute zahlreiche Mängel auf, die in damals unzureichenden Techniken der Bestimmung, ungenügendem Wissen über die Physiologie der Cortisolsekretion, insbesondere was die circadiane, biologische Tagesrhythmik betrifft, begründet liegen. Auch bei der Auswahl der Patienten wurde u. a. auf die Cortisolsekretion unterdrückende Wirkung einer vorangegangenen Therapie mit Glucocorticoiden nur unzureichend geachtet.

Deshalb untersuchten wir mit heute gängigen Methoden erneut, ob bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Abb. 1a-c) Änderungen der Sekretion von Cortisol nachweisbar sind. Infolge des bekannten ausgeprägten etwa 24stündigen Rhythmus oder circadianen Rhythmus des Cortisols mußten die Bestimmungen über einen solchen Zeitraum durchgeführt werden. Bei einer Plasmahalbwertszeit des Cortisols von 90–120 Minuten war ein zweistündlicher Meßabstand sinnvoll, um wesentliche Änderungen des Blutspiegels zu erfassen. Weiter untersuchten wir nur Patienten welche bislang weder mit Glucocorticoiden noch mit sog. Basis- oder Langzeittherapeutika wie Gold, D-Penicillamin oder Immunsuppressiva behandelt wurden. Damit sollte weitgehend sichergestellt sein, daß eventuelle Änderungen der Cortisolsekretion allein durch die Krankheit bedingt waren. Bei der großen Variationsbreite der Aktivität einer rheumatoiden Arthritis des einzelnen Patienten von Fällen mit subakut schleichendem bis zu solchen mit hochakutem Verlauf, versuchten wir bei der Patientenauswahl auf einen in etwa repräsentativen Querschnitt bezüglich der entzündlichen Aktivität zu achten.

Klinische Untersuchungen

In der Abb. 2 ist das geläufige Cortisol-Tagesprofil eines Kollektivs Gesunder dargestellt. Für das Cortisol besteht eine circadiane Rhythmik mit einem steilen Anstieg am frühen Morgen gegen 4 h, einem Maximum zwischen 6–10 h und einem Minimum zwischen 24–2 h, wobei das Cortisol den circadianen Variationen des ACTH folgt. In Abb. 3 sind die Kurvenverläufe von zwölf bzw. vier Patienten mit rheumatoider Arthritis für Cortisol und ACTH dargestellt. Die Patienten M.L., N.K. und M.G. in der oberen Reihe lassen keine circadiane Rhythmik mehr erkennen. Der Kurvenverlauf hat Oszillationen um einen Mittelwert von unterschiedlichem Niveau. Die Einzel-

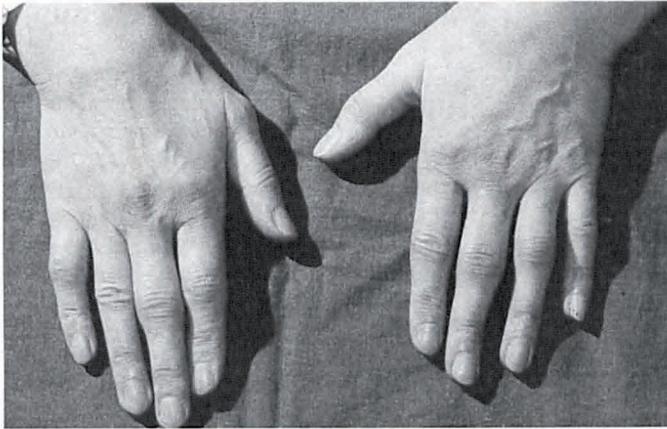


Abb. 1b: Typisches Befallsmuster einzelner Fingergrund- und Finger-mittelgelenke bei beginnender rheumatoider Arthritis einer 32jährigen Patientin.

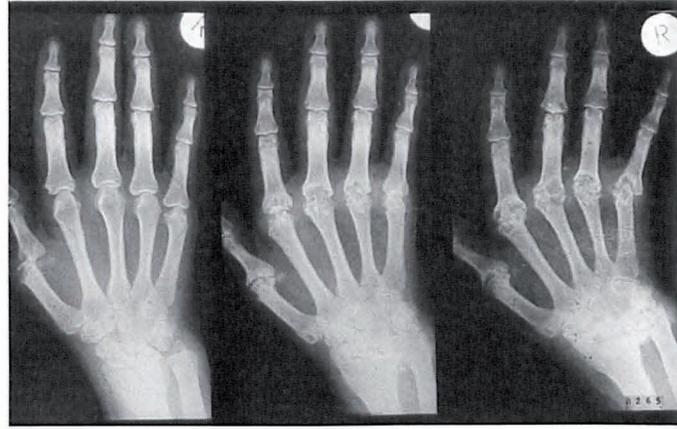


Abb. 1c: Radiologischer Verlauf von Destruktionen der Hand über 16 Jahre einer Patientin mit rheumatischer Arthritis.

werte übersteigen nie die bei Gesunden unter Ruhebedingungen zu findenden Maximalwerte. Ein Abfall geht nie gegen Null, und niedrige Werte verbleiben auf einem vergleichsweise hohen Niveau. In der zweiten Reihe von oben, bei den Patienten G.E. und K.W. liegen die Morgenwerte gegen 8 h zwar relativ am höchsten, dazwischen folgen wiederum Oszillationen um einen Mittelwert, ohne einem eigentlichen Minimum zuzustreben. Den weiteren Kurven der Patienten D.R., E.E., R.M. und F.A. gemeinsam sind nun eindeutige Maxima und Minima: Im Unterschied zu den Verläufen Gesunder weisen sie jedoch mehr oder weniger ausgeprägte Oszillationen auf und/oder eine Verschiebung der Minima in die Zyklusmitte nach 20–22 h. Die Diagramme in der untersten Reihe der Patienten F.K., W.H. und V.I. zeigen eine fast normale Rhythmik mit der einzigen Modifikation einer schon frühen Zunahme der Werte unmittelbar nach 24 h.

Bei den Patienten N.K., K.W., F.K. und W.H. ist in die Diagramme der Verlauf der ACTH-Werte eingetragen. Dabei folgt das Cortisol weitgehend synchron dem ACTH, wie bekannt. Es ist deshalb anzunehmen, daß die gleichen Verhältnisse auch bei den anderen Patienten bestehen. Die Verläufe mit teilweiser (K.W.) bzw. vollständiger Aufhebung der Rhythmik (N.K.) deuten auf eine Störung entweder direkt auf der Ebene der Hypophyse hin. Infolge der Abhängigkeit des hypophysären ACTH vom hypothalamischen Hormon CRF könnte

die Störung aber auch auf der Ebene des Hypothalamus liegen. Die eingetragenen Zahlenpaare in den Diagrammen der Abb. 3 bezeichnen die jeweilige Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeiten (BSG) nach Westergren. Die BSG gilt als der zuverlässigste Parameter zur Beurteilung der entzündlichen Aktivität der rheumatoiden Arthritis. Die Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen der entzündlichen Aktivität, ablesbar an der BSG, und einer zunehmenden Aufhebung der circadianen Rhythmik des Cortisols und des ACTH. Die Relation ist besonders deutlich im direkten Vergleich der Diagramme in der obersten Reihe mit jenen in der untersten zu erkennen.

Dynamisches Verhalten der Cortisolsekretion

Um eine größere Anzahl von Patienten bezüglich ihrer Cortisolsekretion untersuchen zu können, benutzen wir die in chronobiologischen Forschungen übliche Cosinor-Methode. Mit diesem Verfahren werden circadiane Perioden z. B. des Cortisols durch eine Cosinusfunktion beschrieben, die durch eine Kurvenanpassung nach der Gaußschen Methode der kleinsten Fehlerquadrate gewonnen wird. Die Patienten wurden in drei Gruppen mit niedriger entzündlicher Aktivität (BSG unter 40 mm/h) mittlerer (40–80 mm/h) und hoher (über 80 mm/h) Aktivität unterteilt.

Abbildung 4 zeigt die angepaßten Cosinuskurven für Cortisol von insgesamt 26 Pa-

tienten mit rheumatoider Arthritis. Danach finden sich für alle untersuchten Patienten Verschiebungen der Maxima und Minima zu früheren Zeiten, wobei dieser Effekt besonders deutlich in den Gruppen mit niedriger und mittlerer entzündlicher Aktivität nachweisbar ist, während in der Gruppe mit hoher Aktivität die Abflachung der Kurve und die Aufhebung der Rhythmik dominiert. Weiter scheint die Nebennierenrindenaktivität für die Cortisolsekretion insgesamt mit der Krankheitsaktivität zuzunehmen. Um diesen Zusammenhang näher zu untersuchen, setzen wir die arithmetischen Mittelwerte aller Cortisolmessungen jedes einzelnen Patienten in Relation zur Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG). Die Abb. 5 zeigt mit dem Mittel der Regressionsanalyse eine überaus deutliche Korrelation zwischen der BSG als Maß der entzündlichen Aktivität und dem arithmetischen Mittelwert des Cortisols als Indikator der Nebennierenrindenaktivität.

Interaktionen zwischen Endokrinium und Immunsystem

Zahlreiche Studien konnten in der Vergangenheit nachweisen, daß die Anzahl zirkulierender Lymphozyten einer dem Cortisol entgegengesetzten Tagesrhythmik folgen, mit einem Maximum zwischen 24–2 h im Minimum der Cortisolsekretion. Diese Variationen wurden sowohl für B- als auch für T-Lymphozyten nachgewiesen. Bei der Nebenniereninsuffizienz, dem Morbus Addison, finden sich für diese Erkrankung typi-

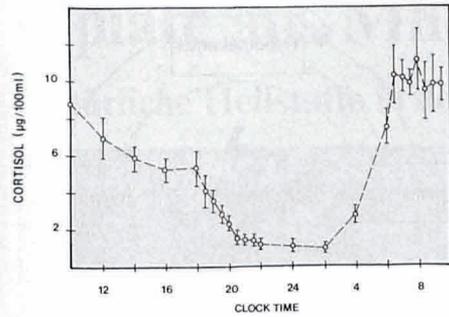


Abb. 2: Circadianer Verlauf der mittleren Cortisolkonzentrationen mit SE-Abweichungen bei 10 gesunden Probanden (nach Kage, 1983).

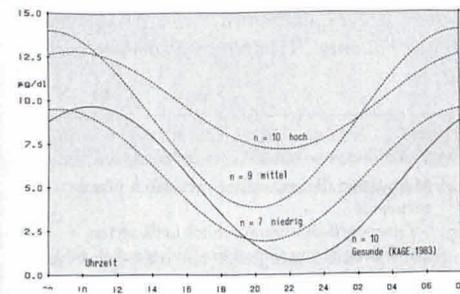


Abb. 4: Angepaßte Cosinusfunktion des circadianen Verlaufs der Cortisolspiegel von 26 Patienten mit rheumatoider Arthritis, unterteilt in Gruppen von n Patienten mit unterschiedlicher Entzündungsaktivität, verglichen mit einer Gruppe Gesunder.

sche Blutbildveränderungen mit relativer Vermehrung der eosinen Leukozyten (Eosinophilie) und der Lymphozyten (Lymphozytose) mit einer Gesamtleukozytenzahl an der unteren Norm. Die Überfunktion der Nebennierenrinde, das Cushing-Syndrom, zeigt dagegen fast immer eine Verminderung der Lymphozyten (Lymphopenie) und der eosinen Leukozyten (Eosinopenie) bei oft vorliegender Vermehrung der Leukozyten (Leukozytose). Insbesondere die Konstellation bei der Nebennierenrinden-Insuffizienz belegt, daß für die normalen Konzentrationen der zirkulierenden Lymphozyten die physiologische Sekretion des Cortisols erforderlich ist. Sie wird als fundamental für die Prävention pathologischer Lymphozytenaktivierungen angesehen, dies vor allem im Hinblick auf die Stimulation von Autoimmunphänomenen. Starke Streßfaktoren, wie Traumatisierungen und Verbrennungen, sind mit Immunsuppression verbunden, die durch den gleichzeitigen Anstieg des Cortisols bedingt ist.

Patienten im hochakuten Schub einer rheumatoiden Arthritis weisen oft ebenfalls typische Blutbildveränderungen auf mit leichter Leukozytose und Lymphopenie. Hohe endogene Cortisolspiegel und pharmakologische Dosen von Glucocorticoiden haben auf die Kinetik der neutrophilen Zellen (segmentierte Leukozyten) und Monozyten

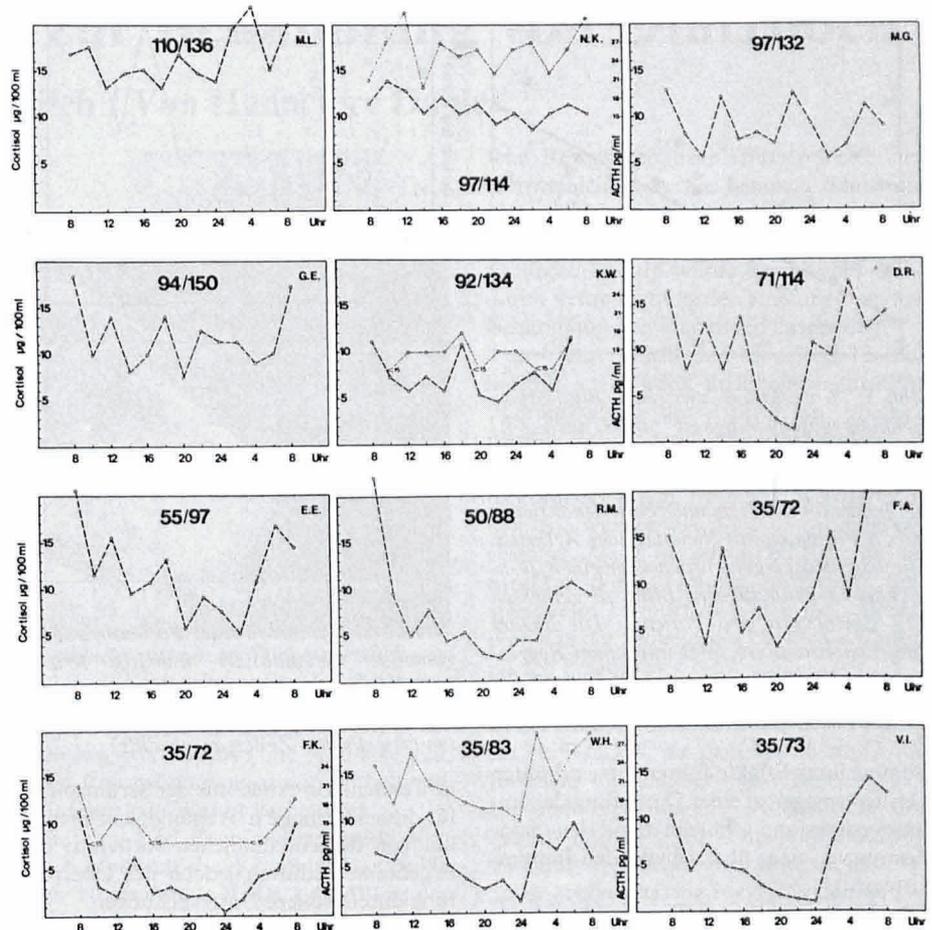


Abb. 3: Circadianer Verlauf von Cortisol \circ --- \circ und Corticotropin \circ --- \circ bei zwölf, bzw. vier Patienten mit rheumatoider Arthritis ermittelt durch zweistündliche Messungen bei unterschiedlicher Aktivität der Erkrankung. Als ein Parameter der entzündlichen Aktivität ist die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) nach Westergren in die Diagramme eingetragen.

deutliche Effekte durch ihre Mobilisierung aus dem Knochenmark, Verlängerung ihrer Lebensdauer und Abnahme ihrer Akkumulation in Geweben. In Abb. 6 sind die Korrelationen zwischen Anzahl der zirkulierenden Leukozyten und dem relativen Prozentsatz der Lymphozyten am Beispiel eines akuten Beginns einer rheumatoiden Arthritis exemplarisch dargestellt. Auch die bei hoher entzündlicher Aktivität immer wieder zu beobachtende Thrombozytose (Vermehrung der Thrombozyten) scheint durch die erhöhten Cortisolspiegel bedingt zu sein. Die erhöhte Cortisolsekretion könnte auch als zusätzlicher Faktor der Osteoporose, neben der Immobilisation und anderen Faktoren, im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis von Bedeutung sein.

Bezüglich der möglichen Ursachen der geändert gefundenen Cortisolsekretion bei dieser Erkrankung sind bislang nur hypothetische Überlegungen möglich. So werden bei der rheumatoiden Arthritis zahlreiche Entzündungsmediatoren produziert, wie Prostaglandine, Leukotriene, lysosomale Enzyme und Interleukin-1. Diese Substanzen werden lokal freigesetzt und entfalten dort ihre Wirkung. Vom Interleukin-1

ist darüber hinaus bekannt, daß es einen zentralen Angriffsort am Hypothalamus besitzt, dort über die Stimulation von Prostaglandinen thermoregulatorische Zentren beeinflußt und ihm somit Eigenschaften eines körpereigenen fiebererzeugenden Stoffs, eines sog. endogenen Pyrogens zugeschrieben werden. Patienten im hochakuten Schub einer rheumatoiden Arthritis entwickeln mitunter auch Fieber, neben seiner Wirkung auf thermoregulatorische Zentren führt Interleukin-1 auch zu einer Mobilisierung der ACTH-Reserve im Hypophysenvorderlappen, was demnach die Zunahme der Cortisolsekretion in Abhängigkeit von der entzündlichen Aktivität erklären würde.

Neuere Arbeiten der Gruppe um Blalock (Galveston, USA) beschreiben ein ganzes System regelkreisartiger Verknüpfungen zwischen dem Immunsystem und der Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde (Abb. 7). Tabelle 1 gibt einen schematischen Überblick über diese Wechselwirkungen. Danach kommt es bei der Stimulation einer Immunantwort durch ein Antigen, vermittelt über ACTH, auch zu einer Zunahme der Cortisolsekretion. In der

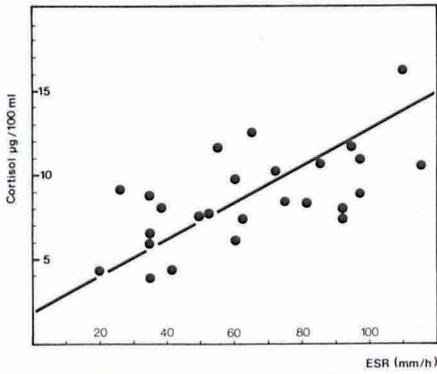


Abb. 5: Korrelation zwischen Blutkörper-Senkungsgeschwindigkeit (BSG nach 1 h) als Ausdruck der entzündlichen Aktivität und dem arithmetischen Mittelwert des Cortisols als Indikator der Nebennierenrindenaktivität bei 26 Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Cortisolspiegel wurden über einen 24-h-Zyklus in 2stündlichem Intervall gemessen (13 Einzelwerte pro Patient). Die lineare Regressionsanalyse zeigt mit einem Regressionskoeffizienten von $r = 0,63$, $n = 26$, eine hochsignifikante Korrelation ($\alpha = 0,1\%$).

Summe ihrer Effekte führen diese erhöhten Cortisolspiegel zu einer Dämpfung des Immunsystems und schützen damit den Organismus vor einer überschießenden Immunantwort.

Die Gruppe um Berczi (Toronto) berichtete in den letzten Jahren über endokrine Aspekte der Adjuvans-Arthritis der Ratte, ein unter Einschränkungen mit der rheumatoiden Arthritis vergleichbares Tiermodell. Danach ist diese Arthritis der Ratte durch Hypophysektomie weitgehend hemmbar. Das anschließende Ersetzen des Hormons Prolaktin oder von Wachstumshormon in physiologischen Dosen stellt die immunologische Reaktion wieder her, während zusätzliche Substitution von ACTH wiederum in physiologischen Konzentrationen die Arthritis entscheidend hemmt. Daraus leitet sich neben einem immunsuppressiven Effekt des ACTH ab, daß die immunologische Antwort an die Hormone Prolaktin und Wachstumshormon gebunden ist. In einem Gesamtmodell neurohormonaler Einflüsse auf das Immunsystem besteht demnach eine immunsuppressive Achse über ACTH/Glucocorticoide und eine immunstimulatorische Achse über Prolaktin und Wachstumshormon. Schließlich haben die Sexualhormone unter bestimmten Bedingungen sowohl stimulatorische als auch supprimierende Wirkungen. Dieses Gesamtmodell ist schematisch in Abb. 8 dargestellt.

Ausgehend von diesen tierexperimentellen Ergebnissen zur Adjuvans Arthritis der Ratte untersuchten wir bei Patienten mit rheumatoider Arthritis auch die Sekretionsmuster von Prolaktin und Wachstumshormon. Unsere ersten Messungen ergaben ei-

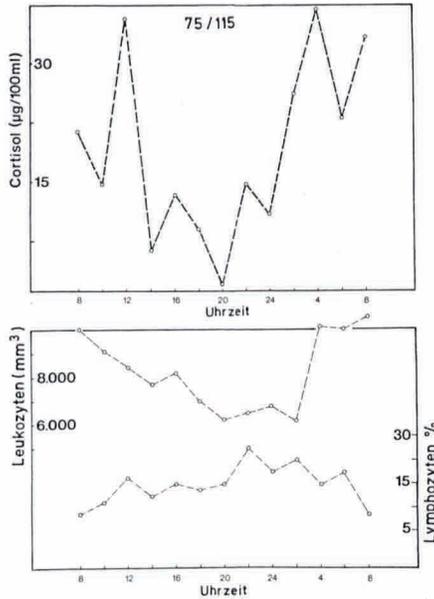


Abb. 6: Cortisolprofil einer Patientin mit beginnender rheumatoider Arthritis (Krankheitsdauer ca. 4 Wochen) und die Anzahl der zirkulierenden Leukozyten und Lymphozyten (jeweils 200 Zellen ausgezählt).

ne Tendenz zur Abnahme der Serumspiegel für diese Hormone in Abhängigkeit wiederum von der entzündlichen Aktivität. Die Ergebnisse bedürfen jedoch der Überprüfung durch weitere Untersuchungen. Abschließend bleibt festzustellen, daß nach den bislang erarbeiteten Ergebnissen kein Zweifel mehr besteht, daß sich die Sekretion von Cortisol bei Patienten mit rheumatoider Arthritis in Abhängigkeit von der entzündlichen Aktivität verändert. Die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde zeigt eine Zunahme ihrer Aktivität in Relation zur Krankheitsaktivität. Inwieweit andere Hormone mitreagieren, ist eindeutiger erst durch weitere Untersuchungen zu entscheiden. Der überaus variationsreiche Verlauf der rheumatoiden Arthritis beim einzelnen Patienten mit einerseits schleichendem andererseits hochakutem Beginn, Spontanremissionen oder intermittierenden Teilremissionen, den sog. "borderline cases", systematisch oft als palindromer Rheumatismus eingeordnet, könnte unter dem Aspekt neurohormonaler regulatorischer Einflüsse auf die Immunität, welche über den Verlauf der Erkrankung entscheiden, verständlich werden.

Zum Autor: Dr. Gunther Neeck ist Oberarzt an der Klinik für Physikalische Medizin, Balneologie und Rheumatologie der Universität Gießen in Bad Nauheim (einem von drei Lehrstühlen für internistische Rheumatologie in der Bundesrepublik). Neeck arbeitet wissenschaftlich schwerpunktmäßig auf dem Gebiet endokrinologischer Aspekte rheumatischer Erkrankungen.

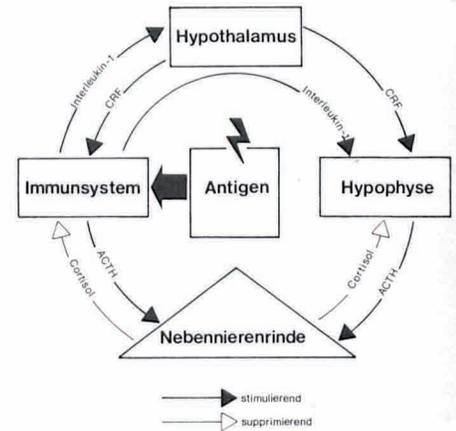


Abb. 7: Schematische Darstellung der Modulation der Immunantwort durch die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde.

Tabelle 1: Über Interaktionen zwischen der Achse Hypophyse-Nebennierenrinde und dem Immunsystem

- A) Modulation der Immunantwort durch Glucocorticoide
 - Glucocorticoidrezeptoren an Leukozyten
 - Wirkungen von Glucocorticoiden auf B- und T-Lymphozyten
 - Regulation von Lymphokin- und Monokinproduktion durch Glucocorticoide
- B) Modulation der Immunantwort durch hypophysäre Hormone
 - Neuropeptidrezeptoren an Leukozyten
 - Modulation der Antikörperproduktion durch Neuropeptide
 - Modulation der zellvermittelten Immunantwort durch Neuropeptide
- C) - Modulation der Achse Hypophyse-Nebennierenrinde durch das Immunsystem
 - Produktion von Proopiomelanocortin-Peptiden (ACTH, Endorphine) durch Leukozyten
 - Wirkungen der von Leukozyten stammenden Endorphine und dem ACTH
 - Modulation der Achse Hypophyse-Nebennierenrinde durch Lymphokine und Monokine

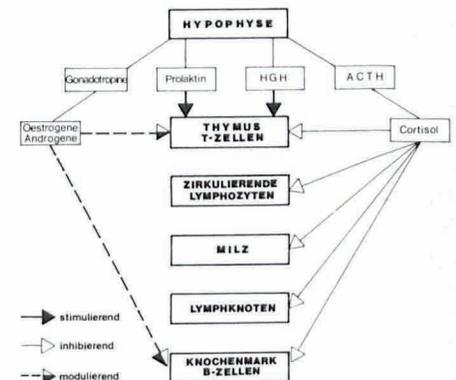


Abb. 8: Schematische Übersicht von immunstimulierenden, immuninhibierenden und immunmodulierenden (sowohl stimulierend als auch inhibierend) hypophysären Funktionen (nach I. Berczi, 1986).

An der Erarbeitung der vorgelegten Daten waren aus Kliniken bzw. Instituten der Universität Gießen beteiligt: Prof. Dr. K. Federlin, Prof. Dr. H. Schatz (Med. Klinik III und Poliklinik), Prof. Dr. V. Graef (Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie), Prof. Dr. K. L. Schmidt, Dr. D. Rusch, Dr. G. Neeck (Klinik für Physikalische Medizin, Balneologie und Rheumatologie).