

Pathologie des Bewegungsapparates

Veit Krenn, Wolfgang R  ther (Hrsg.)

Pathologie des Bewegungsapparates

Herausgegeben
von Veit Krenn und Wolfgang Rüter

2., aktualisierte Auflage

DE GRUYTER

Herausgeber

Prof. Dr. med. Veit Krenn
Zentrum für Histologie, Zytologie und
Molekulare Diagnostik
Max-Planck-Str. 18–20
54296 Trier
v.krenn@patho-trier.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Rüther
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Orthopädie
Martinistr. 52
20251 Hamburg

Das Buch enthält 258 Abbildungen und 54 Tabellen.

ISBN 978-3-11-028596-3
e-ISBN 978-3-11-028701-1

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

A CIP catalogue record for this book is available from the Library of Congress.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

© 2012 Walter de Gruyter GmbH & Co. KG, Berlin/Boston

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren bzw. Herausgebern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzudrucken. Trotz sorgfältiger Manuskriptherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe der Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Printed in Germany
www.degruyter.com

Satz: Beltz Bad Langensalza GmbH, Bad Langensalza
Druck und Bindung: Hubert & Co., Göttingen

Vorwort

Da nach kurzer Zeit die 1. Auflage dieses Buches vergriffen war, haben sich die Herausgeber entschlossen, zeitnah eine 2., leichtgradig überarbeitete Auflage herauszugeben.

Ziel des Buches ist die Darstellung des äußerst heterogenen Erkrankungsspektrums von Erkrankungen des Bewegungsapparates.

Nach Auffassung der Herausgeber kann man dieser Aufgabe nur gerecht werden, wenn eine Vielzahl an Spezialisten und Subspezialisten zu Wort kommen, um so die verschiedenen Erkrankungsmuster wie entzündliche Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen, metabolische Erkrankungen, systemische Knochenerkrankungen, maligne Erkrankungen des Binde- und Stützgewebes sowie maligne Erkrankungen des Knochen-systems differenziert und aktuell darzustellen.

Im Zeitalter der evidenzbasierten diagnostischen Medizin sind insbesondere die Pathologen angehalten, histopathologische Typisierungen und Graduierungen mit hoher Reproduzierbarkeit und geringer Interobserver-Variabilität anzuwenden.

Dieser Tatsache Rechnung tragend wurde im vorliegenden Werk großer Wert auf Systematik, Typisierungen und Scores unterschiedlicher Erkrankungsentitäten gelegt.

Ein wesentliches Ziel wäre erreicht, wenn dieses Buch einen Beitrag leisten könnte, die Zusammenarbeit von Pathologen, Orthopäden, Rheumatologen und Unfallchirurgen zu optimieren.

Der bewusst in das erste Kapitel gesetzte medizinhistorische Beitrag veranschaulicht an Hand ausgesuchter und eindrucksvoller Präparate, dass durch die bedeutenden Entwicklungen in Diagnostik und Therapie die Ausprägungen bestimmter Erkrankungen hinsichtlich ihrer Größe und ihrer Bedrohlichkeit für den Menschen abgenommen haben. Des Weiteren bieten diese Präparate als optischer Blickfang insbesondere den noch nicht so erfahrenen Lesern einen visuell eindrücklichen Zugang zur intensiveren Beschäftigung mit den verschiedensten Erkrankungsbildern.

Die Herausgeber möchten sich insbesondere bei den Mitarbeitern des Verlags De Gruyter Berlin bedanken; hier seien vor allem Frau Simone Pfitzner und Frau Britta Nagl genannt.

Trier/Hamburg, Juni 2012

Veit Krenn, Wolfgang Rüther

Inhalt

Autorenverzeichnis	XV
Abkürzungsverzeichnis	XVII

1 Im Virchow-Modus – Präparate zur Pathologie des Bewegungsapparates aus dem Berliner Medizinhistorischen Museum der Charité

Thomas Schnalke und Veit Krenn

1.1	Einleitung	1
1.2	Präparate mit spezifischen Krankheiten des Bewegungssystems	5
1.2.1	Gichttophi über Achillessehne und Großzehe	5
1.2.2	Arthrosis deformans beider Kniegelenke	6
1.2.3	Empyem des rechten Kniegelenks bei Polyarthrits rheumatica	7
1.2.4	Osteoporose der Wirbelsäule	8
1.2.5	Spondylitis tuberculosa	9
1.2.6	Ewing-Sarkom im linken Humerus (histologisch: polymorphzelliges Retikulumzellsarkom)	10
1.2.7	Winddorn des linken Femur	11
1.2.8	Morbus Paget	12

2 Pathogenese – Prinzipien entzündlicher rheumatischer Erkrankungen

Glaudia Berek

2.1	Einleitung	15
2.2	Genetische Prädisposition	16
2.3	Autoantikörper in RA	17
2.4	Die zellulären und molekularen Mechanismen der Entzündungsreaktion	18
2.4.1	T-Lymphozyten und ihre Funktion für das Immunsystem	18
2.4.2	B-Zellen sind die Vorläufer von Autoantikörper-sezernierenden Plasmazellen	19
2.4.3	T-Zellen unterstützen den Entzündungsvorgang und die Gelenkzerstörung	19
2.4.4	Das Zytokin-Netzwerk	20
2.5	Synovialitis	21
2.6	ACPA-Autoantikörper könnten für die Entstehung der RA entscheidend sein	23
2.7	Biologika eröffnen neue Therapiemöglichkeiten.	24

3 Synovialitis – Das differentialdiagnostische Spektrum der Synovialitis

Veit Krenn

3.1	Synovialitis-Score	29
3.1.1	Synovialitis-Score: Low-grade-/High-grade-Synovialitis	29

3.1.2	Immunhistochemische Validierung und Trennschärfe des Synovialitis-Scores	29
3.1.3	Die Relevanz der Synovialitis-Diagnostik für den Rheumatologen	32
3.1.4	Die Relevanz der Synovialitis-Diagnostik für den Orthopäden	33
3.1.5	Histopathologische Bestimmung der aktuellen entzündlichen Aktivität	33
3.1.6	Typisierung der Synovialitis nach Stiehl	34
3.1.7	Klinische Diagnosekriterien der Rheumatoiden Arthritis	34
3.2	Low-grade-Synovialitis	35
3.2.1	Arthrose-assoziierte Synovialitis (ICD 10: M68.8)	35
3.2.2	Low-grade-Synovialitis bei degenerativer Meniskopathie	36
3.2.3	Low-grade-Synovialitis bei Hämochromatose	36
3.2.4	Low-grade-Synovialitis bei Hoffaitis	37
3.2.5	Low-grade-Synovialitis bei viralen Infektionen	37
3.3	Detritussynovialitis (ICD 10: M24.89)	37
3.4	High-grade-Synovialitis bei Rheumatoider Arthritis	38
3.4.1	High-grade-Synovialitis (ICD 10: M05.8)	38
3.4.2	High-grade-Tenosynovialitis (ICD 10: M05.8)	38
3.5	Synoviale Beteiligung bei Lipidstoffwechselstörungen und Speicher- erkrankungen	39
3.6	Sarkoidose (ICD 10: M14.8)	40
3.7	Diffuse Variante des tenosynovialen Riesenzelltumors (ICD 10 M12.26), sogenannte pigmentierte villonoduläre Synovialitis, PVNS	41
3.8	Lokalisierte Variante des tenosynovialen Riesenzelltumors, sogenannter tenosynovialer Riesenzelltumor der Sehnenscheide (ICD 10: M12.24)	43
3.9	Fremdkörperinduzierte Synovialitis (ICD 10: M65.86, T80.2)	44
3.10	Synoviale Chondromatose, Morbus Reichel (ICD 10: Q78.4)	45
3.11	Synovialis-Lipom, Lipoma aborescens (ICD-10: D17.7)	46
3.12	Synoviales Hämangiom (ICD 10: D18.08)	47
3.13	Eitrige infektiöse Synovialitis (ICD 10: M65.1)	47
3.14	Granulomatöse Synovialitiden	49
3.14.1	Mykobakterielle Synovialitis (tuberkulöse Arthritis) (ICD 10: M68.0, A18)	49
3.14.2	Granulomatöse Synovialitiden bei Brucellose, mykotischer Infektion und anderen Bakterien/Mikroorganismen	50

4 Kristallarthropathien

Josef Zustin

4.1	Einführung	53
4.2	Chondrokalzinose (Kalziumpyrophosphatdihydrat-Kristallarthropathie, CPPD, CPPDD, Pseudogicht; ICD-10: M11.1-)	54
4.2.1	Einführung	54
4.2.2	Ätiopathogenese	54
4.2.3	Pathologische Befunde	55
4.3	Apatit-Kalzinose (basische Kalziumphosphat-Arthropathie, BCP-Kalzinose; ICD-10: M11.0-)	56
4.3.1	Einführung	56
4.3.2	Ätiopathogenese	57

4.3.3	Pathologische Befunde	57
4.3.4	Tumorförmige Kalzinose (Morbus Teutschländer; ICD-10: E83.5-)	58
4.4	Gicht (ICD-10: M10.-)	59
4.4.1	Einführung	59
4.4.2	Ätiopathogenese	59
4.4.3	Pathologische Befunde	60
4.5	Oxalose (ICD-10: E74.8, M11.8-)	61
4.5.1	Einführung und Pathogenese	61
4.5.2	Pathologische Befunde	61
4.6	Fazit für die Praxis	61

5 Osteoarthrose (ICD 10: M15–M19)

Josef Zustin

5.1	Einführung	67
5.2	Pathologische Befunde	69
5.3	Klassifizierung der Gelenkdegeneration	72
5.4	Fazit für die Praxis	74

6 Pathologie der Wirbelsäule

Stephan Söder

6.1	Nichtneoplastische Erkrankungen der Wirbelsäule	77
6.1.1	Degenerative Erkrankungen der Bandscheiben	77
6.1.2	Herniationen der Bandscheiben (ICD-10: M51)	79
6.1.3	Erkrankungen der Wirbelkörper	81
6.2	Neoplastische Erkrankungen der Wirbelsäule	91
6.2.1	Primäre Knochentumoren	91
6.2.2	Knochenmetastasen (ICD 10: C79.5)	107

7 Endoprothetik

Lars Morawietz und Thorsten Gehrke

7.1	Indikationen und Häufigkeit endoprothetischer Eingriffe	113
7.2	Probleme der Endoprothetik	114
7.2.1	Aseptische und septische Lockerung	114
7.2.2	Die periprothetische Lockerungsmembran	115
7.2.3	Arthrofibrose	116
7.3	Histologische Diagnostik der Endoprothesenlockerung (ICD-10: T84.0, T84.5)	117
7.3.1	Abriebinduzierter Typ (Typ I) ICD-10: T84.0	118
7.3.2	Infektiöser Typ (Typ II) ICD-10: T84.5	121
7.3.3	Mischtyp (Typ III) ICD-10: T84.5	122
7.3.4	Indifferenztyp (Typ IV) ICD-10: T84.0	123
7.3.5	Diagnostik im Rahmen des intraoperativen Schnellschnitts	124
7.4	Histopathologische Diagnostik der Arthrofibrose und periprothetischen Ossifikation (ICD-10: T84.8)	125
7.5	Arthrofibrose (ICD 10: M24.6)	125
7.6	Periprothetische Ossifikation	126

8 Endoprothetik und Allergie*Peter Thomas, J. Schneider, B. Summer und M. J. Flaig*

8.1	Einleitung	129
8.2	Klinische Bilder einer Metallimplantatalergie	129
8.2.1	Hautreaktionen	129
8.2.2	Weitere Reaktionsformen	130
8.3	Charakteristika einer hyperergen/allergischen Gewebereaktion	131
8.3.1	Allergisches Kontaktekzem (Beispiel Nickel)	132
8.3.2	Arzneireaktion	132
8.3.3	Aspekte der periimplantären hyperergen Reaktion (ICD-10: T78.4)	132
8.4	Diagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit	134
8.4.1	Anamnese	135
8.4.2	Epikutantestung	135
8.5	Zusammenfassung	135

9 Infektiöse Erkrankungen des Bewegungsapparates*Andreas H. Tiemann und Veit Krenn*

9.1	Osteitis/Osteomyelitis	139
9.1.1	Definition	139
9.1.2	Klassifikation	139
9.1.3	Inzidenz	140
9.1.4	Diagnostik	141
9.1.5	Histopathologische Differentialdiagnosen	149
9.1.6	Spezifische Osteomyelitis	150
9.1.7	Therapie	151
9.1.8	Fazit	153
9.2	Gelenkinfektionen (ICD 10: M00.99)	154
9.2.1	Definition	154
9.2.2	Klassifikation	154
9.2.3	Inzidenz	156
9.2.4	Diagnostik	156
9.2.5	Therapie	159
9.2.6	Nachbehandlung und Rehabilitation	160
9.2.7	Fazit	161
9.3	Weichteilinfektionen	161
9.3.1	Definition	161
9.3.2	Klassifikation	161
9.3.3	Erregerausbreitung	162
9.3.4	Diagnostik und Therapie	164
9.3.5	Fazit	164

10 Begutachtung des Bewegungsapparates*Harald Hempfling und Veit Krenn*

10.1	Einleitung	167
10.1.1	Degeneration und Texturstörung	167
10.1.2	Juristische Voraussetzungen	168

10.1.3	Medizinische Voraussetzungen	169
10.2	Begutachtung von Knorpelschäden	172
10.3	Meniskusbegutachtung	176
10.3.1	Meniskusschädigung (ICD 10: M23.39)	176
10.3.2	Histopathologische Diagnostik	177
10.3.3	Resultat	181
10.4	Begutachtung des Labrum glenoidale	181
10.4.1	Schädigung des Labrum glenoidale (ICD 10: S43.00)	181
10.4.2	Histopathologische Diagnostik	186
10.5	Begutachtung am Handgelenkdiskus	186
10.5.1	Schädigung des Handgelenkdiskus (ICD 10: S63.50)	186
10.5.2	Histopathologische Diagnostik	187
10.6	Sehnenbegutachtung	189
10.6.1	Sehnenschädigung (ICD 10: T14.6, M66.59)	189
10.6.2	Histopathologische Kennzeichen der Texturstörungen von tendinösem Gewebe	190
10.6.3	Achillessehne (ICD 10: S86.0)	192
10.6.4	Rotatorenmanschette (ICD 10: M75.1)	192
10.7	Begutachtung von Bandschäden (ICD 10: S83.7)	194
10.7.1	Bandschädigungen	194
10.7.2	Histopathologische Kriterien	195
10.7.3	Patellaluxation	195
10.8	Beurteilung der Ganglien (ICD 10: M67.49)	198
10.8.1	Ganglienentstehung	198
10.8.2	Histopathologische Kriterien	200

11 Muskelerkrankungen und Neuropathien

Joachim Weis

11.1	Einleitung	203
11.2	Myositiden und andere entzündliche Myopathien	204
11.3	Kongenitale Myopathien, Muskeldystrophien	206
11.4	Mitochondriale Myopathien, ICD-10: G71.3	207
11.5	Vakuoläre Myopathien, ICD-10: G72.9	207
11.6	Neurogene Muskelatrophien	207
11.7	Entzündliche Neuropathien (ICD-10: G62.9)	208
11.8	Paraneoplastische Neuropathien (ICD-10: G13.0)	208
11.9	Dysimmun-Neuropathien und Amyloid-Neuropathien (ICD-10: G99.0)	209
11.10	Hereditäre Neuropathien (ICD-10: G60.9)	209
11.11	Toxische Neuropathien (ICD-10: G62.2)	209
11.12	Vaskulitiden (ICD-10: I77.6) mit Nerven- und Muskelbeteiligung	209
11.13	Durchführung von Muskel- und Nervenbiopsien	210

12 Vaskulitis

Konstanze Holl-Ulrich

12.1	Einleitung	213
12.2	Diagnostik von Vaskulitiden	214

12.2.1	Entnahme von Biopsien	214
12.2.2	Untersuchungsmethoden	214
12.2.3	Gefäßbefallsmuster	214
12.2.4	Der Begriff „Kleingefäßvaskulitis“	216
12.2.5	Entzündungsmuster	217
12.2.6	Begutachtung	217
12.3	Primär systemische Vaskulitiden (PSV)	218
12.3.1	Riesenzellarteriitis/Arteriitis temporalis (RZA/AT) (ICD-10: M31.5 mit Polymyalgia rheumatica, M31.6 ohne Polymyalgia rheumatica)	218
12.3.2	Takayasu-Arteriitis (ICD 10: M31.4)	221
12.3.3	Klassische Polyarteriitis nodosa (cPAN) (ICD 10: M30.0)	223
12.3.4	Kawasaki-Syndrom (ICD 10: M30.3)	225
12.3.5	ANCA-assoziierte Vaskulitiden	227
12.3.6	Leukozytoklastische Hautvaskulitis (LCV, Synonyme: kutane leukozytoklastische Angiitis, Vasculitis allergica, Hypersensitivitätsvaskulitis, kutane nekrotisierende Vaskulitis, kutane Immunkomplexvaskulitis) (ICD 10: M31.0)	235
12.3.7	Kryoglobulinämische Vaskulitis (CV) (ICD 10: D89.1)	237
12.3.8	Purpura Schoenlein-Henoch (PSH) (ICD 10: D69.0)	238
12.4	Isolierte Organvaskulitiden	239
12.4.1	Isolierte bzw. lokalisierte granulomatöse Arteriitis/Riesenzellarteriitis innerer Organe (ICD 10: M31.6)	241
12.4.2	Isolierte Organvaskulitis innerer Organe vom Typ der Polyarteriitis nodosa (ICD 10: M31.9)	243
12.4.3	Mesenteriale Riesenzellphlebitis (mesenteriale inflammatorische veno-okklusive Erkrankung, enterokolische lymphozytäre Phlebitis) (ICD 10: I80.8)	244
12.4.4	Granulomatöse ZNS-Vaskulitis (granulomatous angiitis of CNS, GACNS) (ICD 10: I67.7)	245
12.5	Sekundäre Vaskulitiden	247

13 Systemische Osteopathien

Gabriele Lehmann

13.1	Knochenentnahme	253
13.1.1	Entnahmeort und Entnahmetechnik	253
13.1.2	Bearbeitung des Knochenzylinders	253
13.1.3	Färbungen	254
13.2	Histomorphometrie	255
13.2.1	Knochenzellen	255
13.2.2	Statische histomorphometrische Parameter (Auswahl)	257
13.2.3	Dynamische histomorphometrische Parameter (Auswahl)	260
13.3	Osteoporose (ICD 10: M81.99)	261
13.3.1	Glukokortikoid-induzierte Osteoporose	264
13.3.2	Transplantations-Osteoporose	265
13.4	Osteomalazie (ICD 10: M83.99)	266
13.5	Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)	268

13.6 Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) 269
 13.6.1 Formen der renalen Osteodystrophie (ICD 10: N25.0) 272
 13.7 Osteopetrose (ICD 10: Q78.2) 275

14 Tumoren des Knochens

Gernot Jundt

14.1 Einleitung 281
 14.2 Knorpelbildende Tumoren 283
 14.2.1 Osteochondrom (ICD 10: D16.9) 283
 14.2.2 Enchondrom (ICD 10: D16.9) 284
 14.2.3 Periostales Chondrom (ICD 10: D16.9) 286
 14.2.4 Chondroblastom (ICD 10: D16.9) 287
 14.2.5 Chondromyxoidfibrom (ICD 10: D16.9) 289
 14.2.6 Chondrosarkom (ICD 10: C41.9) 291
 14.2.7 Periostales Chondrosarkom (ICD 10: C41.9) 294
 14.2.8 Klarzellchondrosarkom (ICD 10: C41.9) 295
 14.2.9 Dedifferenziertes Chondrosarkom (ICD 10: C41.9) 296
 14.2.10 Mesenchymales Chondrosarkom (ICD 10: C41.9) 298
 14.2.11 Sekundäre Chondrosarkome (ICD 10: C41.9) 301
 14.3 Knochenbildende Tumoren 301
 14.3.1 Osteoid-Osteom (ICD 10: D16.9) 301
 14.3.2 Osteoblastom (ICD 10: D16.9) 305
 14.3.3 Osteosarkom (ICD 10: C41.9) 307
 14.4 Riesenzelltumor (ICD 10: D48.0) 319
 14.5 Rundzellige Tumoren 321
 14.5.1 Langerhans-Zell-Histiozytose (ICD 10: C96.5) 321
 14.5.2 Ewing-Tumoren (ICD 10: C41.9) 323
 14.5.3 Primäres Lymphom des Knochens 325
 14.6 Vaskuläre Tumoren 326
 14.6.1 Einleitung 326
 14.6.2 Epitheloides Hämangiom (ICD 10: D18.00) 327
 14.6.3 Epitheloides Hämangioendotheliom (ICD 10: D48.1) 328
 14.6.4 Angiosarkom (ICD 10: C49.9) 330
 14.6.5 Glomustumor (ICD 10: D18.00) 332
 14.7 Bindegewebige Tumoren 333
 14.7.1 Desmoplastisches Fibrom (ICD 10: D21.9) 333
 14.7.2 Fibrosarkom (ICD 10: C49.9) 335
 14.8 Fibrohistiozytäre Tumoren 336
 14.8.1 Benignes fibröses Histiocytom (ICD 10: D21.9) 336
 14.8.2 Malignes fibröses Histiocytom (ICD 10: C49.9) 338
 14.9 Andere Tumoren 339
 14.9.1 Chordom (ICD 10: D48.0) 339
 14.9.2 Adamantinom (ICD 10: D48.0) 341
 14.10 Tumorähnliche Läsionen (ICD 10: D16.9) 343
 14.10.1 Nicht ossifizierendes Knochenfibrom/fibröser Kortikalisdefekt 343
 14.10.2 Aneurysmatische Knochenzyste (ICD 10: D16.9) 344

14.10.3	Solitäre/juvenile Knochenzyste (ICD 10: D16.9)	347
14.10.4	Fibröse Dysplasie (ICD 10: D16.9)	348
14.10.5	Osteofibröse Dysplasie (ICD 10: D16.9)	350
15	Diagnostik und Differentialdiagnostik der Sarkome: Histologie, Immunhistochemie und Molekularpathologie <i>Christopher Poremba</i>	
15.1	Benigne und maligne mesenchymale Tumoren: Epidemiologie, Grundlagen der Klassifikation	353
15.2	Zytogenetische Alterationen und Karyotyp-Veränderungen definieren zwei Sarkom-Subgruppen	356
15.2.1	Detektion chromosomaler Translokationen und ihrer Genfusionstranskripte: charakteristische genetische Veränderungen bestimmter Sarkome	357
15.2.2	Detektion von Punktmutationen bei Sarkomen	357
15.2.3	Detektion minimal residueller Erkrankung („minimal residual disease“) bei translokationspositiven Sarkomen	358
15.3	Genetische Tumordispositionen mit Auftreten von Sarkomen	358
15.4	Zusammenfassung und Ausblick: Moderne Differentialdiagnostik der Sarkome	359
15.5	Beispiele benigner und maligner Weichteiltumoren	360
15.5.1	Benigne Weichteiltumoren	360
15.5.2	Maligne Weichteiltumoren	364
	Register	371

Autorenverzeichnis

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Claudia Berek
Deutsches Rheumaforschungszentrum
Berlin
B-Zell-Immunologie
Chariteplatz 1
10117 Berlin
berek@drfz.de
Kapitel 2

Prof. Dr. med. Thorsten Gehrke
Endo-Klinik Hamburg
Holstenstr. 2
22767 Hamburg
Kapitel 7

Prof. Dr. med. Harald Hempfling
Leitender Arzt
Büro Muranu
Gabriele-Münter-Platz 2
82418 Murnau
hempfling@online.de
Kapitel 10

Dr. med. Konstanze Holl-Ulrich
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck, Institut für Pathologie
Ratzeburger Allee 160
23562 Lübeck
holl-ulrich@patho.uni-luebeck.de
Kapitel 12

Prof. Dr. med. Gernot Jundt
Universität Basel
Institut für Pathologie
Schönbeinstraße 40
4056 Basel
gjundt@uhbs.ch
Kapitel 14

Prof. Dr. med. Veit Krenn
Zentrum für Histologie, Zytologie und
Molekulare Diagnostik
Max-Planck-Str. 18–20
54296 Trier
v.krenn@patho-trier.de
Kapitel 1, 3, 9, 10

Prof. Dr. med. Gabriele Lehmann
Uniklinik Jena
Innere Medizin III
Erlangener Allee 101
07747 Jena
gabriele.lehmann@med.uni-jena.de
Kapitel 13

Dr. med. Lars Morawietz
Charité – Centrum für Diagnostische und
Präventive Labormedizin (CC5)
Institut für Pathologie – Campus Mitte
Chariteplatz 1
10117 Berlin
lars.morawietz@charite.de
Kapitel 7

Prof. Dr. med. Christopher Poremba
Zentrum für Histologie, Zytologie und
Molekulare Diagnostik
Max-Planck-Str. 18–20
54296 Trier
c.poremba@patho-trier.de
Kapitel 15

Prof. Dr. med. Thomas Schnalke
Berliner Medizinhistorisches Museum
der Charité
Chariteplatz 1
10117 Berlin
thomas.schnalke@charite.de
Kapitel 1

Dr. med. J. Schneider
Ludwig-Maximilians-Universität
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie
Frauenlobstr. 9–11
80337 München
Peter.Thomas@med.uni-muenchen.de
Kapitel 8

Dr. med. Stephan Söder
Universität Erlangen
Pathologisches Institut
Krankenhausstr. 12
91054 Erlangen
stephan.soeder@uk-erlangen.de
Kapitel 6

Dr. rer. nat. B. Summer
Ludwig-Maximilians-Universität
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie
Frauenlobstr. 9–11
80337 München
Peter.Thomas@med.uni-muenchen.de
Kapitel 8

Prof. Dr. med. Andreas H. Tiemann
BG Kliniken Bergmannstrost
Merseburger Str. 165
06112 Halle/Saale
andreas.tiemann@bergmannstrost.com
Kapitel 9

Prof. Dr. med. Peter Thomas
Ludwig-Maximilians-Universität
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
und Allergologie
Frauenlobstr. 9–11
80337 München
Peter.Thomas@med.uni-muenchen.de
Kapitel 8

Prof. Dr. med. Joachim Weis
Universitätsklinikum der RWTH
Institut für Neuropathologie
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jweis@ukaachen.de
Kapitel 11

Dr. med. Jozef Zustin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut für Pathologie
Martinistr. 52
20251 Hamburg
j.zustin@uke.de
Kapitel 4, 5

Abkürzungen

ACE	Angiotensin-converting enzyme
ACPA	Antikörper mit Spezifität für citrullinierte Peptidantigene
ADO	autosomal dominante Osteopetrose
AKZ	aneurysmatische Knochenzyste
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALVAL	aseptic lymphocytic vasculitis-associated lesion
ANCA	Antineutrophilen-cytoplasmatische Antikörper
ap	anterior-posterior
AR	Arzneireaktion(en)
ARA	American Rheumatology Association
ARO	autosomal rezessive Osteopetrose
AUB	Allgemeinen Versicherungsbedingungen
BCP	basisches Kalziumphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BWK	Brustwirbelkörper
c-ANCA	zytoplasmatische ANCA (gegen Proteinase 3)
CCS	Churg-Strauss-Syndrom
CHCC	Chapel-Hill Consensus Conference
CIAP	chronisch-inflammatorische axonale Polyneuropathie
CIDP	chronisch-inflammatorische demyelinisierende Neuropathie
CKD	chronic kidney disease
(c)PAN	(klassische) Polyarteriitis nodosa
CPPA	Kalziumpyrophosphatarthropathie
CPPD	Chondrokalzinose
CRMO	chronische rezidivierende multifokale Osteomyelitis
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTLA4	cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
CV	kryoglobulinämische Vaskulitis
DBS	Durchblutungsstörung
DD	Differentialdiagnose
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
DIF	direkte Immunfluoreszenz
DISH	diffuse idiopathic skeletal hyperostosis
DXA	Dual-X-Ray-Absorptiometrie
ECT	Epikutantest
EMA	epitheliales Membranantigen
ES	Ewing-Sarkom
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group

EvG	Elastica-van-Gieson
FDG	Fluorodesoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FUK	Fläche unter der ROC-Kurve
GAP	GTPase-aktivierendes Protein
GC	Glukokortikoide
GFR	glomerulären Filtrationsrate
GIST	gastrointestinale Stromatumoren
GN	Glomerulonephritis
GUV	gesetzliche Unfallversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hämatoxylin-Eosin
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HPF	high power field
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IPEX-syndrome	immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KM	Kontrastmittel
LCA	leucocyte common antigen
LCV	leukozytoklastische Vaskulitis
LJ	Lebensjahr
LWK	Lendenwirbelkörper
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
MCP	Metacarpophalangealgelenk
MdE	Minderung der Erwerbsfähigkeit
MFH	malignes fibröses Histiozytom
MIQ	Mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards
MMP	Matrixmetalloproteinase
MPA	mikroskopische Polyangiitis
MPNST	maligner peripherer Nervenscheidentumor
MPO	Myeloperoxidase
MRT	Magnetresonanztomografie
NG	neutrophile Granulozyten
NITEGE	G1-Fragment des Aggrecans
NOF	nicht ossifizierendes Fibrom
NSE	neuronenspezifische Enolase
NTPPPH	Nukleosidtriphosphatase-pyrophosphohydrolase
OA	Osteoarthrose
PAD	Peptidyl-Arginin-Deiminase
p-ANCA	perinukleäre ANCA (meist gegen MPO)
PAS	periodic acid-Schiff reaction
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PDGF	platelet derived growth factor

PE	Polyethylen
PET	Positronenemissionstomografie
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PIP	proximale Interphalangealgelenke
PMMA	Polymethylmethacrylat
PNET	peripherer neuroektodermaler Tumor
PNET	primitive neuroendokrine Tumoren
PNS	peripheres Nervensystem
PPi	Pyrophosphat
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSH	Purpura Schoenlein-Henoch
PSI	posterior-superiores Impingement
PSV	primär systemische Vaskulitis
PUV	private Unfallversicherung
PVNS	Pigmentierte villonoduläre Synovialitis
RA	Rheumatoidarthritis
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RF	Rheumafaktor
ROD	renale Osteodystrophie
RT-PCR	Realttime-PCR
SE	gemeinsames (shared) epitope
SFT	solitäre fibröse Tumoren
sHTP	sekundärer Hyperparathyreoidismus
SLAP	superior labrum anterior to posterior
SLE	systemischer Lupus erythematodes
SNP	single nucleotid polymorphism
SRP	signal-recognition particele
SS	Synovialsarkom
TGF- β	transforming growth factor β
TH	T-Helferzelle
TNF α	Tumornekrosefaktor α
Treg	T-Regulatorzelle
VEGF	vascular endothelial growth factor
WG	Wegener-Granulomatose
WHO	World Health Organization
WS	Wirbelsäule

1 Im Virchow-Modus – Präparate zur Pathologie des Bewegungsapparates aus dem Berliner Medizinhistorischen Museum der Charité

Thomas Schnalke und Veit Krenn

1.1 Einleitung

Rudolf Virchow genoss den Augenblick. Sein gesamtes berufliches Leben hatte der in der Welt hoch geachtete Berliner Pathologe auf diesen Moment hin gearbeitet. Am 27. Juni 1899 konnte der 77-Jährige vor einer großen Schar geladener Gäste das auf dem nordwestlichen Gelände der Charité errichtete Pathologische Museum der Königlichen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin eröffnen. Der Bau trug seine Handschrift. An einem Seitenarm der Spree, dem Alexanderufer, gelegen, bot das Museum über fünf weitläufige und lichtdurchflutete Geschossebenen mit insgesamt 2.000 m² Schaufläche hinweg Platz für Virchows einzigartige, 23.066 Einzelobjekte umfassende Sammlung humanpathologischer Feucht- und Trockenpräparate.

In doppelter Weise sollten diese Stücke zum Einsatz kommen: als Lehrmittel im Rahmen der systematischen Vorlesungen zu Grundlagen und speziellen Aspekten der Pathologie – hierfür hatte sich Virchow einen eigenen amphitheatralisch gebauten Hörsaal ausbedungen, der als integraler Baukörper des Museumsgebäudes mit den Schauräumen kurzgeschlossen war – und als Schauobjekte für die allgemeine interessierte Öffentlichkeit. Ihr überließ er immerhin zwei der fünf Etagen, eigens mit höher gezogenen Wänden und repräsentativer ausgestattet: quasi ein Museum im Museum.

Mit seinen Präparaten verfolgte Rudolf Virchow (1821–1902) ein besonderes Ziel. Über die Flure des Museums hinweg sollten sie ein begehbares Inventar aller menschlichen Krankheiten eröffnen. Die Betrachter, egal ob Studenten, ärztliche Kollegen oder Laien, sollten vor den langgezogenen Stahl-Glas-Vitrinen die Entwicklungen der dokumentierten Krankheiten in ihrem Verlauf vom ersten Anheben der unter der Haut in den betroffenen Organen sichtbar werdenden Symptomatik bis in das möglicherweise finale Stadium hinein optisch nachvollziehen können. Hierzu wollte Virchow über eine oder mehrere horizontal gezogene Regalebenen hinweg „ganze Reihen“ (Virchow, 1899, S. 21) von Präparaten des immer gleichen Organs zeigen, in welchen der Betrachter Schritt für Schritt die feinen Unterschiede im fortschreitenden Krankheitsprozess mit einem zu schulenden vergleichenden Blick erfassen und verinnerlichen könnte.

In seiner Rede anlässlich der Eröffnung des Museums äußerte sich Virchow enthusiastisch über den Schauwert seiner Präparate. Er pries sie als „wirkliche Bilder“ (Virchow, 1899, S. 9), die dem interessierten wie forschenden Blick eine „unmittelbare Anschauung“ (Virchow, 1899, S. 6) böten. Gerade die Unmittelbarkeit des Beobachtungsgegenstandes war für den wissenschaftlich ambitionierten wie auch für den klinisch orientierten Pathologen stets von allerhöchster Wichtigkeit.

Lange Zeit ließ Virchow für seine Arbeit nur das Substrat und den Aspekt des frisch eröffneten Leichnams als Wahrnehmungsgrundlage für weitergehende makroskopische und mikroskopische Studien oder zu vermittelnde Erkenntnisse gelten. Bildhafte Dokumente wie Illustrationen, Nachbildungen und zur Verdeutlichung bestimmter Sachverhalte gefertigte Präparate sammelte er zwar mit aller Entschiedenheit und setzte sie auch für seine wissenschaftlichen und didaktischen Belange ein; allerdings war er sich der jeweiligen Nachteile dieser Medien stets bewusst und äußerte sich hierzu wiederholt kritisch. Noch 1890 betonte er, dass der „Anfänger [auf dem Gebiet der Pathologie ...] die pathologischen Objekte in ihrer ursprünglichen Gestalt, namentlich in ihrer natürlichen Farbe und Konsistenz kennen lernen“ (Virchow, 1890, S. 77) müsse. Nur das Studium an frischen Leichnamen könnte diesen Anspruch erfüllen. Konservierte Präparate würden hierbei versagen, da sie „häufig so verändert [sind], dass ihre Betrachtung in der Erinnerung des Lernenden falsche Eindrücke hinterlässt“ (Virchow, 1890, S. 77). Jedoch sei die Vorstellung frischer Fälle immer nur *ein* Element des pathologischen Unterrichts. Sinnvollerweise seien sie stets zu ergänzen durch systematische Vorlesungen, in welchen „die verschiedenen Einzelveränderungen, welche uns als unmittelbare Ergebnisse der objektiven Beobachtung bekannt geworden sind, zu ordnen [sind, um] daraus Gruppen zu bilden, welche den im Leben beobachteten Krankheiten parallel sind und welche zu diesen in ein nahes Verhältnis gebracht werden müssen“ (Virchow, 1890, S. 86).

Präparate waren nach Virchows Auffassung in diesem Zusammenhang unverzichtbar, da nur höchst selten frische Organe für den festgelegten Lehrinhalt am entsprechenden Tag zur Verfügung stünden. Der Lehrer müsste sich jedoch leider, so der Pathologe, „damit begnügen, ältere Präparate vorzuführen, die inzwischen längst ihre Farbe verloren, häufig auch ihre ursprüngliche Konsistenz, ihre Grösse und Gestalt geändert haben“ (Virchow, 1890, S. 87). Ein Ersatz des „frischen Materials durch Wachs- oder Gypsmodelle, Abbildungen u. s. f.“ (Virchow, 1890, S. 87) sei zwar sehr nützlich, allerdings seien diese Surrogate für den handfesten Einsatz im Unterricht zu delikat. Aufgrund ihrer Fragilität und Kostbarkeit verböte es sich, diese Gegenstände durch die Zuhörerreihen wandern zu lassen. „Es bleibt daher nichts Anderes übrig“, so Virchow 1890 in seinem Resümee, „als die Vorzeigung der verblassten Sammlungs-Präparate und die nachträgliche Betrachtung der aufgestellten Modelle und Abbildungen“ (Virchow, 1890, S. 87).

Wie erklärt sich vor dem Hintergrund dieser Aussagen Virchows grenzenlose Begeisterung für seine Präparate zur Eröffnung des Pathologischen Museums im Jahre 1899? Virchow selbst verwies in seiner Eröffnungsrede auf den Grund: Erst wenige Jahre zuvor, 1896, hatte sich an seinem Institut für Pathologie eine technische Revolution ereignet. Virchows wissenschaftlichem Mitarbeiter, dem auch für die Sammlung zuständigen Pathologen Carl Kaiserling (1869–1942), war es gelungen, mithilfe neuer Substanzmischungen ein Fixier- und Konservierungsverfahren zu entwickeln (Kaiserling, 1896), das den Aspekt frisch entnommener Organe unverändert bannte und Form und Farbe der gefertigten Präparate über Jahre hinweg – die (berechtigte) Hoffnung war: auf Dauer – konstant erhielt.

Inzwischen hatte Kaiserling seine Technik „mit grosser Virtuosität“ (Virchow, 1899, S. 8) ausgebaut und bei seinem Chef einen grundlegenden Sinneswandel bewirkt. Der frische Leichnam und nach neuestem Standard gefertigte Präparate rangierten in Virchows didaktischer Gunst nun gleichauf. Die Präparate besaßen für ihn inzwischen

jedoch gegenüber dem immer nur zufällig verfügbaren und stets rasch vergänglichen Leichnam den entscheidenden Vorteil, dass sie den morphologischen Aspekt des Krankhaften aus der zeitlichen Veränderlichkeit organischer Prozesse freisetzen und den Befund gewissermaßen auf Dauer stellten. Sie ließen sich überdies im großen Stile sammeln und derart arrangieren, als wäre der menschliche Körper in all seinen krankhaften Erscheinungsformen im Schaumraum so präsent, wie ihn der Pathologe im Augenblick der Leicheneröffnung zu Gesicht bekam und wie er sich den Verlauf der Krankheiten aufgrund seiner Erfahrungen in einer langjährigen Sektionspraxis rekonstruieren konnte. Im Brustton seiner neu gewonnenen Begeisterung für das Präparat konnte Virchow nun fordern: „Der Fortschritt, der sich jetzt vollzogen hat, würde, wenn er allein existierte, schon ausreichen, um zu motivieren, dass man ein besonderes Museum dafür braucht. Alle die alten Museen müssen nun allmählich reformiert und in die neuen Formen übergeführt werden“ (Virchow, 1899, S. 9). Sein eigenes Museum hatte Virchow freilich schon zur Gründung auf den neuen Standard geschworen.

Über das gesamte 20. Jahrhundert hinweg fühlten sich alle Nachfolger Rudolf Virchows im Amt des Lehrstuhlinhabers für Pathologie an der Charité dem Virchow-Modus einer form- und farberhaltenden Präparatfertigung verpflichtet. Auf Grundlage des Kaiserling-Verfahrens, später auch der von Leonhard Jores (1866–1935), einem in Marburg an der Lahn und in Kiel lehrenden Pathologen, angegebenen Technik, mehrten sie die Bestände kontinuierlich. Obgleich durch Bombentreffer im Jahre 1944/45 und durch einen Dachstuhlbrand 1957 stark dezimiert, hat sich die Sammlung bis heute mit rund 10.000 Präparaten aus dem Zeitraum von 1729 bis 2000 erhalten. Während der öffentliche Ausstellungsbereich des Pathologischen Museums aufgrund der finanziellen Engpässe und der personell aufwendigen Betreuung spätestens mit Ende des Ersten Weltkriegs geschlossen und der gesamte Präparatebestand seitdem ausschließlich als Lehr- und Studienmittel für den fachinternen Unterricht genutzt worden war, war nach dem Zweiten Weltkrieg aufgrund des stark zerstörten Museumsgebäudes und der notwendigen Fremdnutzung des renovierten Bauwerks für anderweitige Charité-Belange an einen Museumsbetrieb im ursprünglichen Sinne für lange Zeit nicht zu denken.

Seit 1998 gibt es an gleicher Stelle wieder ein Museum, allerdings kein Pathologisches Museum mehr im Virchow-Stil. Vielmehr befindet sich im selben Gebäude das Berliner Medizinhistorische Museum der Charité. Es verfolgt in seiner Dauerausstellung zwar das weiter gefasste Ziel, Einblicke in die Entwicklung der naturkundlich und naturwissenschaftlich gegründeten Medizin der letzten 300 Jahre zu geben, jedoch steht im Zentrum der Präsentation nach wie vor die von Rudolf Virchow und seinen Mitarbeitern maßgeblich ausgefeilte Praktik des pathologischen Sezieren und Präparierens. Das Herzstück der Schausammlung ist ein großer Saal mit etwa 750 humanpathologischen Feucht- und Trockenpräparaten, die – in originalen Virchow-Vitrinen dargeboten – nach wie vor einen Gang durch die Anatomie des menschlichen Körpers anbieten, um für jedes aufgerufene Körpersystem ein Spektrum verschiedener Erkrankungen sowie ein spezifisch zugeordnetes besonderes Krankheitsbild vorzustellen.

Die von vielen Besucherinnen und Besuchern des Museums immer wieder von Neuem wahrgenommene Brillanz der Präparate hat einen Grund: die form- und farberhaltende, an gleicher Stätte vor über 100 Jahren entwickelte Fixier- und Konservierungstechnik, die bis heute im Museumslabor mit höchstem restauratorischem Anspruch gepflegt und weiterentwickelt wird. Maßgabe für die öffentliche Präsentation

der Präparate im Museum ist unter anderem, sehr im Sinne Virchows, der optimale Erhaltungszustand der gezeigten Stücke. Gar nicht selten erweisen sich auch ältere Stücke als ursprünglich so gut gearbeitet, dass sie mit wenig Aufwand in die Regale der Schauvitrienen eingestellt werden können. So kam und kommt es bei den Feuchtpräparaten insbesondere darauf an, wie gut und dicht die Präparategläser verschlossen und versiegelt sind. Häufig müssen jedoch die Konservierungsflüssigkeiten ergänzt oder im Fall von Verunreinigungen und Eintrübungen durch die Präparatorin ausgetauscht und dabei die Organe in den Behältnissen neu positioniert und fixiert werden.

Durch die didaktische Platzierung des präparierten Organs – als Trockenpräparat auf einer Halterung, als Feuchtpräparat im Glas – wird das Objekt zum Bild. Das Präparat zeigt sich dem Betrachter idealerweise mit seinen intendierten Schauflächen in jener Pose, die spezifische Krankheitszeichen für den forschenden oder lernenden Blick eindeutig und anschaulich kenntlich machen. Verantwortlich für dieses gestaltende Arrangieren ist die Präparatorin (an anderen Orten der Präparator), die ihre Ideen zum einen aus der Mitarbeit im Seziersaal und zum anderen vor allem auch aus der Wahrnehmung der eigenen überkommenen, aber auch fremder aktueller und historischer Sammlungsbestände bezieht. Somit lebt und arbeitet diese plastische Illustratorin in einer sehr eigenen Bilderwelt, die eigene Bildtypen kennt und eine eigene Bildersprache entwickelt hat. In diesem bildlichen Vokabular liegt der Keim einer ganzen medizinischen Ikonografie, in die über Generationen hinweg nicht nur spezifische Körper- und Menschenbilder eingeflossen sind, sondern die zugleich auch in ihrer nach wie vor ungebrochenen Unmittelbarkeit eine plastische Anschauung bietet, die dem Betrachter selbst im Zeitalter digitaler Bilderwelten den Atem nimmt.

Aus jenen Beständen des Berliner Medizinhistorischen Museums der Charité, die im engeren und weiteren Sinne Krankheiten des Bewegungssystems dokumentieren, wurden für die folgende Bilderstrecke¹ exemplarisch acht Präparate ausgewählt. Diese dokumentieren zum einen Spektrum und Reichhaltigkeit eines umschriebenen Teilbestands. Zum anderen sind sie vor allem für den lesenden Betrachter als Angebot gedacht, sich diesen Objekten mit einem klaren medizinisch gefassten Blick erneut zuzuwenden, um darin das historische, typische oder auch individuell Besondere zu entdecken. In einem doppelten Zugriff wird im vorliegenden Band jedes Präparat auf zwei Zeitebenen kommentiert: über eine historische Bestimmung auf der Grundlage noch vorhandener Sektionsprotokolle und im aktuellen Kommentar des pathologischen Experten. Damit gerät das Präparat zu einem epistemischen Ding, zu einem Objekt, um das sich Erkenntnis spiralen legen lassen, die sich aus der historischen Betrachtung und der aktuellen Analyse miteinander verschränken. Diese liefern Ausgangspunkte für kleinere und größere Objektgeschichten, aus welchen sich Impulse für eine fortzusetzende Forschung ableiten lassen.

¹ Wir danken Navena Widulin, Präparatorin des Berliner Medizinhistorischen Museums der Charité, für die Bereitstellung und konservatorische Bearbeitung der historischen Präparate und Christoph Weber, Fotograf des Instituts für Pathologie der Charité, für die Anfertigung aller Präparate-Bilder.

1.2 Präparate mit spezifischen Krankheiten des Bewegungssystems

1.2.1 Gichttophi über Achillessehne und Großzehe

Der 60-jährige Patient verstarb 1961. Bei einer Körpergröße von 170 cm war er stark übergewichtig. Im Sektionsprotokoll findet sich zu den Extremitäten folgender Lokalbefund: „Die Gelenke sind alle verdickt, besonders erscheinen an den großen Gelenken des Armes und des Beines über pflaumengroße derbe Knoten unter der Haut, die im Gebiet der Ellenbogen mehrfache Aufbrüche und kleine Fisteln zeigen. Das Gewebe darunter ist weißlich krümelig-bröckelig. Die Knoten sind im Allgemeinen verschiebbar. Die linke Hand ist ödematös und angeschwollen. Im Bereich beider Achillessehnen sind bis etwa pflaumengroße, weißgrau Knoten sichtbar, die ebenfalls aus einer krümeligen Masse bestehen. Der linke große Zeh ist erheblich verdickt und zeigt mehrfache Knoten. Das Metatarsophalangealgelenk ist verbreitert und enthält krümelig-grauweiße Massen. Die Oberfläche des Gelenkknorpels erscheint rau. Kleinere Knötchen lassen sich auch an den übrigen Zehen erkennen.“

Aktueller Kommentar

Die für eine Gicht charakteristischen morphologischen Läsionen sind die knotigen Gichttophi (Uratkristall-Ablagerungen mit angrenzender Fibrose und Makrophagen-/Riesenzellreaktion) in den periartikulären Weichteilen und in fortgeschrittenen Läsionen auch im Knochen/Gelenk. Am Präparat sind subkutane Knoten im Gelenkbereich erkennbar, die freigelegten Knoten bestehen aus dicht gepackten gelblichen Depositonen. Im Bereich des Gelenkes können sich fokale destruktive Läsionen mit Aufhebung des Periostes oder intraossärer Invasion entwickeln. Das Präparat demonstriert in anschaulichster Weise die typische Veränderung der Gicht in der sogenannten tophösen Verlaufsform.



Abb. 1.1: Gichttophi über Achillessehne und Großzehe, 1961, Feuchtpräparat, 60 Jahre, ♂, BMM, Inv.-Nr. 164/1961.

1.2.2 Arthrosis deformans beider Kniegelenke

Die 1960 im Alter von 63 Jahren verstorbene Patientin war 152 cm groß und wog 62,5 kg. Im Sektionsprotokoll finden sich zu den Veränderungen an ihren Knien folgender Lokal- und Histologiebefund: makroskopisch: „Femur: Der Knorpelüberzug des Kniegelenkes fehlt. Die Struktur der Gelenkfläche ist durch knöcherne Auflagerung mit rauer Oberfläche weitgehend zerstört.“ Mikroskopisch: „Gelenkkapsel, H. E., van Gieson: Kollagenfaserreiches Bindegewebe. Die Lumina der kleinen Gefäße erscheinen auffallend eng. Dabei enthält die verdickte Wandung reichlich Zellen mit ovalären chromatinreichen Kernen, die mit ihrer Längsachse radiär zum Zentrum stehen. Granulome sind nicht erkennbar.“

Aktueller Kommentar

Der Arthrosis deformans (heute: Osteoarthrose/Arthrose) liegt eine degenerative Erkrankung des hyalinen Gelenkknorpels zugrunde, welcher Ausdruck einer gestörten Balance zwischen anabolen und katabolen Faktoren des Gewebes ist. Morphologisch ist dies durch einen Abbau und regenerativen Aufbau des Gewebes erkennbar. Beide, nebeneinander auftretende Vorgänge sind am Präparat sehr gut erkennbar: Die abgebaute Knorpeloberfläche ist glatt. Angrenzende, erhabene und unregelmäßig begrenzte Areale bestehen aus regenerativ entstandenem und funktionell minderwertigem Regeneratknorpel. Die unregelmäßige Begrenzung an der Gelenkflächenperipherie ist durch reaktive Knochenneubildung (sogenannten Osteophyten) bedingt. Auch heute noch sind die fortgeschrittenen Stadien der Arthrose (Grad IV nach Otte) prävalent, eine optimale Therapie besteht in der Endoprothesen-Implantation.

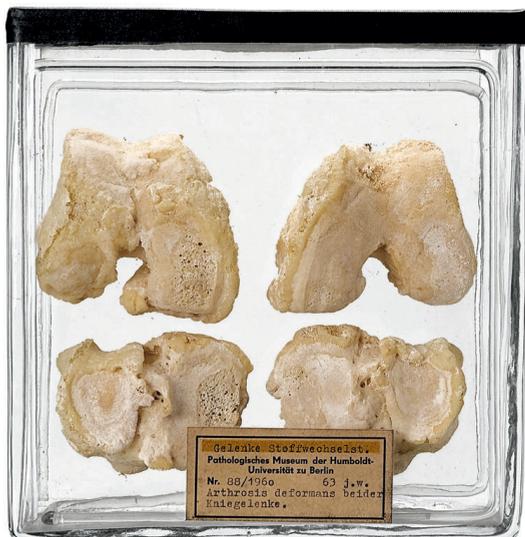


Abb. 1.2: Arthrosis deformans beider Kniegelenke, 1960, Feuchtpräparat, 63 Jahre, ♀, BMM, Inv.-Nr. 88/1960.

1.2.3 Empyem des rechten Kniegelenks bei Polyarthritits rheumatica

Die 1956 verstorbene Patientin war 57 Jahre alt. Zu Körpergröße und -gewicht finden sich keine Angaben. Hinsichtlich des rechten Kniegelenks weist das Sektionsprotokoll folgende Befunde auf: makroskopisch: „Das rechte Kniegelenk wird eröffnet. Aus der verdickten und mit dicken Fibrin- und Eitermassen bedeckten Kapsel entleert sich eine reichliche Menge nicht riechenden milchigen Eiters. Auch die Gelenkflächen zeigen Eiter- und Fibrinauflagerungen. In den Recessus des Kniegelenks ist der Eiter stark eingedickt.“ Mikroskopisch: „Kniegelenkscapsel, H. E.: Die Kapsel zeigt stärkere fibrinöse Auflagerungen, die reichlich mit Leukozyten durchsetzt sind. Die Leukozyteninfiltrate erstrecken sich bis tief in das Innere der Kapsel. In der Umgebung der Gefäße zum Teil stärkere Anhäufung von Histiozyten, die jedoch an keiner Stelle das typische Bild von Aschoff'schen Knötchen erkennen lassen.“

Aktueller Kommentar

Das Wesen der rheumatoiden Arthritis (früher Polyarthritits rheumatica) besteht in einer ausgeprägten chronischen Synovialitis (sog. „high-grade“-Synovialitis), die unbehandelt zur vollständigen Zerstörung von Gelenkknorpel, Gelenkknochen, Gelenkbinnenstrukturen und periartikulärem Weichgewebe führt. Die Pathogenese ist ungeklärt, die wahrscheinlichste Deutung ist eine immunologische Dysbalance in der spezifischen Immunantwort. Das vorliegende Präparat demonstriert diese umfassende Gelenkzerstörung. Die Fibrinauflagerungen sind als Zeichen einer hohen floriden entzündlichen



Abb. 1.3: Empyem des rechten Kniegelenks bei Polyarthritits rheumatica, 1956, Feuchtpräparat, 57 Jahre, ♀, BMM, Inv.-Nr. 929/1956.

Komponente zu interpretieren. Ob es sich hierbei um eine mögliche zusätzliche bakterielle Infektion handelt oder ob die Leukozyteninfiltrate eben als Ausdruck einer hohen sogenannten aktuellen entzündlichen Aktivität zu interpretieren sind, ist makroskopisch nicht zu beantworten.

1.2.4 Osteoporose der Wirbelsäule

Die 1954 im Alter von 50 Jahren verstorbene Patientin war 156 cm groß und 65 kg schwer. Im Sektionsprotokoll findet sich folgender Lokalbefund: „Knochensystem: Das gesamte Knochensystem ist stark porotisch. Die Osteoporose wird besonders im Bereich der Wirbelkörper deutlich, die stärkstens abgeflacht sind unter kompensatorischer Ausdehnung der Zwischenwirbelscheiben. Diese Veränderungen sind besonders im Bereich der Cervical- und Lumbalwirbelsäule ausgeprägt. Das Knochenmark des Femur zeigt keine Regeneration, obwohl eine stärkere Anämie besteht.“

Aktueller Kommentar

Definiert ist die Osteoporose als ein „Knochengewebebilanzdefizit“. Histopathologisch ist diese durch eine Rarefizierung der Trabekel und eine Reduktion der intertrabekulären Vernetzung des spongiösen Knochengewebes gekennzeichnet. Funktionell ist dies mit einer reduzierten Belastungsfähigkeit mit hoher Frakturneigung des Knochengewebes verbunden. An dem vorliegenden Präparat ist die Folge der reduzierten Belastungs-



Abb. 1.4: Osteoporose der Wirbelsäule, 1954, Feuchtpräparat, 50 Jahre, ♀, BMM, Inv.-Nr. 424/1954.

fähigkeit durch die Reduktion der Wirbelkörperhöhe (diese wirken im Vergleich zu den Zwischenwirbelscheiben verkürzt) gut erkennbar. Der unterste Wirbelkörper zeigt seitlich eine Kompression des Knochengewebes durch die kompensatorisch verbreiterte Zwischenwirbelscheibe. Dieser Befund stellt eine sogenannte Kompressionsfraktur dar.

1.2.5 Spondylitis tuberculosa

Bei der 1960 verstorbenen Frau handelte es sich um eine 72-jährige Patientin mit einer Körpergröße von 150 cm und einem Körpergewicht von 32 kg. Zur Lendenwirbelsäule findet sich im Sektionsprotokoll folgender Lokalbefund: „A. d. S. [Auf der Seite] erkennt man vom 1. LWK nur noch das craniale, vom 2. LWK das caudale Drittel. Zwischen den beiden Wirbelkörperresten liegt eine etwa walnußgroße, mit dickrahmiger, gelbweißer Flüssigkeit gefüllte Höhlung. Ein Discus intervertebralis ist nicht erkennbar. Zwischen der Höhlung und den Wirbelkörperresten finden sich konfluierende, etwa haselnußgroße, grauweiße Knötchen käseartiger Konsistenz. Die gleichen Herde begrenzen die Höhlung nach dorsal, wo sie das Lig. longitudinale commune dorsale in den Wirbelkanal vordrängen, und diesen dadurch zur Hälfte stenosieren. Das Lendenmark ist dadurch geringgradig komprimiert.“

Aktueller Kommentar

Im Rahmen einer hämatogenen Tuberkulose ist am häufigsten die Wirbelsäule betroffen. Bei der Spondylitis tuberculosa werden typischerweise zwei benachbarte Wir-



Abb. 1.5: Spondylitis tuberculosa, 1960, Feuchtpräparat, 72 Jahre, ♀, BMM, Inv.-Nr. 129/1960.

belkörper befallen. Bei chronifiziertem Verlauf entwickelt sich die am Präparat gut sichtbare Komplikation einer Rückenmarkskompression. Aktuell erfährt dieses Erkrankungsbild durch multiresistente Mykobakterien und durch AIDS eine erneute Bedeutung.

1.2.6 Ewing-Sarkom im linken Humerus (histologisch: polymorphzelliges Retikulumzellsarkom)

Bei dem 1963 verstorbenen Patienten handelte es sich um einen 20-jährigen Mann mit einer Körpergröße von 156 cm und einem Körpergewicht von 56,5 kg. Im Sektionsprotokoll finden sich zum ausgedehnten Tumor im linken Oberarmknochen folgende Befunde: makroskopisch: „Mannsfaustgroßer weicher weißer Tumor im Markraum der linken Humerusdiaphyse, der die Cortikalis des Knochens auseinandertreibt, mit Fraktur im Tumorbereich.“ Mikroskopisch: „Humerustumor, H. E., van Gieson, Tibor Pap, Tibor Pap und Haemalaun: In einem Balkenwerk von kollagenen Fasern liegen teils diffus, teils alveolär und trabekulär, vereinzelt auch rosettenförmig angeordnete Geschwulstzellen mit kleinen, teils runden, teils polygonalen hyperchromatischen Kernen, die durch feine Ausläufer, die nicht immer argyrophil sind, miteinander in Verbindung stehen. Es fallen Blutungen, Nekrosen und Verflüssigung von Geschwulstzellen und Stroma auf. Diagnose: Polymorphzelliges Retikulumzellsarkom.“



Abb. 1.6: Ewing-Sarkom, 1963, Feuchtpräparat, 20 Jahre, ♂, BMM, Inv.-Nr. 608/1963.

Aktueller Kommentar

Bei dem Ewing-Sarkom handelt es sich um den dritthäufigsten hochmalignen Knochentumor des Kindesalters (Erkrankungsmaximum: erste und zweite Lebensdekade). Das vorliegende Präparat zeigt einen ausgedehnten sarkomatösen Prozess, welcher zur Kortikalisrarefizierung und -destruktion führt. Hierdurch wird eine der möglichen Erstsymptomatiken dieser Erkrankung, „spontane Knochenfraktur“ verständlich. Das typische histologische Bild besteht in den beschriebenen kleinen, lymphozytenähnlichen Zellen mit polygonalen und hyperchromatischen Kernen. Die definitive Diagnose erfolgt heute neben der Morphologie durch den Nachweis einer für das Ewing-Sarkom charakteristischen chromosomalen Translokation $t(11;22)(q24;q12)$.

1.2.7 Winddorn des linken Femur

Zu der vor 1796 verstorbenen Patientin „von einigen 30 Jahren“ haben sich keine allgemeinen Angaben erhalten. Das Präparat des linken proximalen Oberschenkelknochens fand Eingang in die Sammlung der Berliner Anatomen Johann Gottlieb Walter (1734–1818) und Friedrich August Walter (1764–1826). Im 1796 erschienenen Katalog des Walterschen „Anatomischen Museums“ findet sich folgende Beschreibung des „Winddorns“, das heute als tuberkulöse Veränderung des Knochens gedeutet wird: „Das Oberschenkelbein der linken Seite, welches ein Paar Zoll unter dem kleinen Trochanter abgenommen. [...] Fast der ganze Körper und das ganze untere Ende des Oberschenkelknochens sind durch diese Art des Winddorns angegriffen. Der Knochen ist sehr aufgetrieben. Sein äußerer Umfang beträgt 18 Zoll. Er ist ganz blätterartig und



Abb. 1.7: Winddorn, vor 1796, Trockenpräparat, 30–40 Jahre, ♀, M. A., BMM, Inv.-Nr. 1796/419.

hin und wieder durchlöchert, so daß man Zellen in ihm findet, und er beinahe einem Bienenstokke ähnlich siehet.“

Aktueller Kommentar

Histopathologisch und ätiologisch liegt dem Winddorn eine ungewöhnlich proliferativ verlaufende Osteomyelitis zugrunde. Das Wesen einer chronischen Osteomyelitis ist die kontinuierliche Bildung von neuem Knochen (sog. Geflechtknochen). Somit führt eine bakterielle Infektion des spongösen Knochengewebes (Osteomyelitis) bei fehlender antibiotischer Therapie zu einem kontinuierlichen Knochenneubuildungsprozess. Dieses Präparat veranschaulicht in eindrucksvollster Art und Weise die Möglichkeit einer reaktiven Knochenneubildung bedingt durch eine chronische bakterielle Infektion.

1.2.8 Morbus Paget

Zu dem 1915 verstorbenen 68-jährigen Patienten findet sich nur ein knappes Sektionsprotokoll ohne nähere Angaben zum Befund am Schädelknochen: „Diagnose: Lungenentzündung; Graue Hepatisation des rechten Oberlappens. Eitrig fibrinische Pleuritis ebenda. Starke pleuritische Verwachsungen beidseits. Schwere Tracheorachitis. Starke eitrige Perikarditis. Braune Atrophie von Herz und Leber. Geringe Arteriosklerose der Aorta. Beginnende Prostatahypertrophie und Balkenblase.“

Aktueller Kommentar

Das vorliegende Präparat demonstriert in besonders eindrucksvoller Weise die Veränderungen einer sogenannten systemischen Knochenerkrankung, die mit Zunahme der Knochengewebsmasse einhergeht. Die Volumenzunahme betrifft das kortikale sowie das spongöse Knochengewebe. Gut erkennbar sind die hochgradig verbreiterte



Abb. 1.8: Morbus Paget, 1915, Trockenpräparat, 68 Jahre, ♂, BMM, Inv.-Nr. 124/1915.

innere und äußere Kortikalis des Schädeldachskelettes und die knotig imponierende Spongiosa.

Histopathologisch finden sich verbreiterte, konfluente Knochen trabekel. Diese grenzen an sogenannte Riesenosteoklasten an, welche mehr als 100 Zellkerne aufweisen können. Die sogenannten plumpen Osteoklasten mit dichter Lagerung und die Fibrose der Markräume vervollständigen den histopathologischen Befund. Die Ätiologie dieser seltenen Erkrankung ist nach wie vor ungeklärt. Diskutiert wird eine Virusgenese. Durch die Deformitäten des Bewegungsapparates und die reduzierte Belastungsfähigkeit des Knochens sind Frakturen und eine Herzhypertrophie (bedingt durch die ossäre Hyperzirkulation) die Folge.

Literatur

- Kaiserling C. Ueber die Conservirung von Sammlungspräparaten mit Erhaltung der natürlichen Farben. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1896;35: 775–7.
- Krietsch P, Dietel M. *Pathologisch-Anatomisches Cabinet. Vom Virchow-Museum zum Berliner Medizinhistorischen Museum in der Charité.* Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1996.
- Schnalke T, Atzl I, Herausgeber. *Dem Leben auf der Spur im Berliner Medizinhistorischen Museum der Charité.* München, Berlin: Prestel, 2010.
- Schnalke T. Ohne Sinn und Verstand? Rudolf Virchows Strategie des Sammelns am Beispiel seines Pathologischen Museums. *Acta historica Leopoldina* 2007;48: 217–39.
- Schnalke T. Wissenswerte – Lebensspuren. Rudolf Virchow und das medizinische Sammeln. In: Te Heesen A, Herausgeberin. *Cut and paste um 1900. Der Zeitungsausschnitt in den Wissenschaften.* Berlin: Kaleidoskopien, 2002: 82–98.
- Schnalke T. Zurück ins Leben. Zur Geschichte des Instituts für Pathologie der Charité. In: Atzl I, Hess V, Schnalke T, Herausgeber. *Zeitzeugen Charité. Arbeitswelten des Instituts für Pathologie 1952–2005.* Münster: LIT Verlag, 2006: 9–23.
- Virchow R. *Die Eröffnung des Pathologischen Museums der König[lichen] Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.* Berlin: August Hirschwald, 1899.
- Virchow R. Über den Unterricht in der pathologischen Anatomie. *Klinisches Jahrbuch* 1890;2: 75–100.
- Wirth I. *Zur Sektionstätigkeit im Pathologischen Institut der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin von 1856–1902. Ein Beitrag zur Virchow-Forschung.* Berlin: Logos Verlag, 2005.

2 Pathogenese – Prinzipien entzündlicher rheumatischer Erkrankungen

Claudia Berek

2.1 Einleitung

Rheumatoidarthritis (RA) ist eine chronische progredient verlaufende Systemerkrankung des Bindegewebes, die sich mit destruierenden Veränderungen an den Gelenken manifestiert. Für die Zerstörung der Gelenke sind hauptsächlich in der Gelenkinnenhaut residente Fibroblasten und Makrophagen verantwortlich. Als Folge der Entzündung werden aus ruhigen, harmlosen Zellen aggressive Angreifer. Es bildet sich ein tumorartiges Gewebe, der sogenannte Pannus, der sich in den Knorpel hineinfrißt. Invasive Fibroblasten sind dabei die Hauptakteure. Zunächst wird nur die Knorpelschutzschicht verletzt, letztlich wird aber auch der Knochen angegriffen und mit fortschreitender Erosion des Knochens das Gelenk zerstört.

Die RA ist aber auch eine immunologische Erkrankung, wie das Auftreten von Autoantikörpern verdeutlicht. Beides, die Entzündungsvorgänge wie auch die immunologischen Prozesse, tragen zur Pathologie bei. Die zellulären und die molekularen Mechanismen greifen ineinander und sind eng miteinander verflochten. Dies erklärt, warum die Behandlung der immunologischen Fehlsteuerung zu einer Verbesserung der Entzündungspathologie führt und gleichermaßen die Unterdrückung der Entzündungsreaktion eine Beruhigung der Immunvorgänge bewirkt. Anhand einiger Beispiele sollen die komplexen Mechanismen, die zur RA führen, und die enge Verflechtung von Entzündungsmechanismen und immunologischen Abläufen aufgezeigt werden. Ein besseres Verständnis der vielschichtigen Vorgänge ist notwendig, um gezielter in die Behandlung der RA eingreifen zu können.

Bis heute wissen wir noch nicht, warum sich eine RA entwickelt. Es gibt ganz unterschiedliche Modelle, die zu erklären versuchen, wie es zur Krankheit kommt (siehe Referenzen zum Thema RA-Erkrankung). Die Heterogenität der RA-Patienten und die sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe machen es wahrscheinlich, dass es nicht nur eine Antwort auf diese Frage gibt. Der auslösende Faktor könnte ein scheinbar harmloser Infekt sein, der das Immunsystem aus dem Gleichgewicht bringt. Wenn zusätzlich eine genetische Prädisposition vorliegt, könnten schon kleinste Störungen des hoch komplexen, fein ausbalancierten Immunsystems dazu führen, dass sich eine RA entwickelt. Auch Umweltfaktoren, Stress oder starkes Rauchen können zur Ausbildung einer RA beitragen. Aber nicht nur die Entstehung der Krankheit, auch der Verlauf ist von Patient zu Patient ganz unterschiedlich. Dies könnte erklären, warum es keinen festen Weg für die Behandlung gibt und warum auf die eingesetzten Therapien immer nur ein Teil der Patienten anspricht.

2.2 Genetische Prädisposition

Die Beobachtung familiärer Häufung war ein erster Hinweis darauf, dass genetische Faktoren bei der Entstehung der RA eine Rolle spielen. Die stärkste genetische Assoziation wurde mit dem humanen Leukozyten-Antigen (HLA) der Klasse II gefunden, vor allem mit bestimmten Allelen des HLA-DRB1-Gens, welches für die β 1-Kette des DR-Moleküls codiert. Insbesondere Träger der Allele HLA-DRB1*04 und DRB1*01 besitzen ein erhöhtes relatives Risiko, eine RA zu entwickeln. Beiden Allelen ist ein bestimmtes Epitop, das sogenannte „shared epitope“ (HLA-DRB1-SE), gemeinsam. Dieses Epitop besteht aus einer kurzen Aminosäuresequenz (QKRAA; Aminosäure 70 bis 74) in der β 1-Kette des DR-Moleküls. Wie aber hat man sich vorzustellen, dass dieser kleine Bereich im HLA-DRB1-Molekül von so entscheidender Bedeutung für die Pathogenese der RA ist?

Eine enge Assoziation mit HLA ist typisch für Autoimmunerkrankungen. Der Grund dafür liegt darin, dass die HLA-Klasse-II-Gene entscheidend dazu beitragen, welche Antigene vom Immunsystem erkannt werden und somit eine Immunreaktion auslösen. Um dies verständlich zu machen, soll im Folgenden kurz beschrieben werden, wie die Antigenerkennung der B- und der T-Lymphozyten abläuft.

B-Lymphozyten erkennen Antigene über ihre Oberflächenrezeptoren, die Antikörpermoleküle (Abb. 2.1). Auch T-Lymphozyten besitzen Antigenrezeptoren, aber im Gegensatz zu B-Zellen bindet der T-Zellrezeptor nurprozessiertes, nicht aber intaktes Antigen. T-Helferzellen (TH-Zellen) erkennen Peptide, nur dann, wenn sie ihnen vom HLA der Klasse II dargeboten werden. Das „shared epitope“ liegt genau in dem Bereich des HLA-Klasse-II-Moleküls, der für die Bindung der Peptide verantwortlich ist, und bestimmt somit, welche Peptide von HLA-DRB1 gebunden und den TH-Zellen präsentiert werden. Da nur ein kleiner Bruchteil von allen möglichen Peptiden von einem bestimmten HLA-Klasse-II-Molekül präsentiert wird, hat die Peptiderkennung einen maßgeblichen Einfluss darauf, welche Antigene von T-Zellen erkannt werden. Damit ist aber auch festgelegt, welche B-Zellen Hilfe von TH-Zellen erhalten. Aus dem großen Repertoire von B-Zellen mit unterschiedlichen Antigenrezeptoren werden nur die wenigen aktiviert werden und zu B-Gedächtnis- und Plasmazellen ausdifferenzieren, die das Antigen binden und die entsprechenden Peptidfragmente mithilfe von HLA-Klasse II auf ihrer Oberfläche präsentieren können. Die komplexen Interaktionen zwischen B- und T-Zellen, die in dem Schema nur angedeutet sind (Abb. 2.1), zeigen die gegenseitige Abhängigkeit von TH- und B-Zellen und verdeutlichen, warum es eine so enge Assoziation zwischen Genen des HLA-Lokus und einer Prädisposition für eine Autoimmunerkrankung gibt.

Mithilfe genomweiter Studien großer Patienten- und Kontrollkohorten konnten weitere Gene definiert werden, die mit RA assoziiert sind. Insbesondere die Entwicklung von Hochdichte-Mikroarrays ermöglichte es, „single nucleotid polymorphisms“ (SNPs) in Genomen aufzuzeigen und nach krankheitsassoziierten genetischen Markern zu suchen. Für verschiedene Gene wurde eine moderate bis schwache Assoziation mit RA gefunden. Die beschriebenen Genvarianten hatten aber im Allgemeinen nur einen sehr geringen Einfluss auf die Krankheitsentstehung und/oder den Krankheitsverlauf.

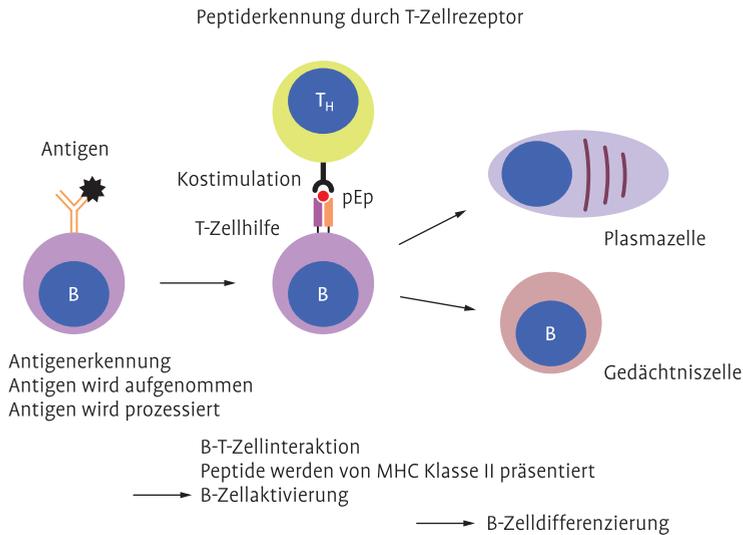


Abb. 2.1: HLA-Klasse II bestimmt, welche Peptide dem T-Zellrezeptor präsentiert werden. Schematische Darstellung der Interaktion zwischen B-Lymphozyten (violett) und T-Lymphozyten (hellgrün). Mithilfe des HLA-Klasse-II-Moleküls werden Peptidfragmente (pEp) auf die Oberfläche der B-Lymphozyten gebracht und dem T-Zellrezeptor präsentiert. In der Folge kommt es zur gegenseitigen Aktivierung und zur Differenzierung des B-Lymphozyten zur Gedächtnis- und/oder Plasmazelle.

2.3 Autoantikörper in RA

Charakteristisch für Autoimmunerkrankungen sind Antikörper, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Einer der am längsten bekannten und meistuntersuchten Autoantikörper ist der Rheumafaktor (RF), ein Antikörper mit Spezifität für das eigene Immunglobulin, der in ungefähr 70% der RA-Patienten gefunden wird (seropositiv). Trotz der hohen Prävalenz ist der RF aber kein guter diagnostischer Marker für die RA, denn die Spezifität liegt bei nur 80%. Autoantikörper mit dieser Spezifität treten auch in anderen Autoimmunerkrankungen, zum Beispiel dem systemischen Lupus erythematoses, systemischer Sklerose, Kryoglobulinämie oder Sjögren-Syndrom, auf und werden sogar in gesunden Personen beobachtet. Vor allen bei älteren Menschen findet man häufig erhöhte RF-Werte, ohne dass eine RA vorliegt. Zu einem vorübergehenden Anstieg des Serum-RF-Spiegels kann es nach einer Infektion kommen; jedoch normalisieren sich die Werte schon nach wenigen Tagen wieder. Nur eine chronische Titererhöhung spricht für eine Autoimmunerkrankung.

Weitere Autoantikörper, die bei ungefähr 70% der RA-Patienten gefunden werden, sind Antikörper mit Spezifität für citrullinierte Peptidantigene (ACPA). Citrullin ist eine Aminosäure, die durch Deiminierung von Arginin entsteht. Sie wird in einer enzymatischen Reaktion gebildet, die von dem Enzym Peptidyl-Arginin-Deiminase (PAD) katalysiert wird. Citrullinmodifikationen konnten in ganz unterschiedlichen Proteinen nachgewiesen werden. ACPA-Autoantikörper der RA-Patienten sind aber hauptsächlich gegen Citrullinmodifikationen von Vimentin gerichtet. Der Befund, dass diese mo-

difizierten Vimentin-Peptide von HLA-DRB1-SE gebunden und damit den T-Zellen präsentiert werden können, würde erklären, warum hauptsächlich für ACPA-positive Patienten eine starke Assoziation mit dem HLA-DRB1-SE gefunden wurde.

Groß angelegte internationale Studien zeigten, dass bei 30–40% der RA-Patienten ACPA-Antikörper sogar schon Jahre vor der Manifestation klinischer Symptome nachweisbar sind, was dafür sprechen würde, dass ACPA-Autoantikörper das treibende Element in der Entwicklung einer RA sind. ACPA-Autoantikörper sind aber nicht nur ein wichtiger Faktor in der Frühdiagnose der RA, sondern auch von hohem prognostischem Wert, da ACPA-positive RA-Patienten einen deutlich schlechteren Krankheitsverlauf aufweisen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass RF und ACPA zwei klar voneinander getrennte Autoantikörpersysteme darstellen, die unterschiedliche Informationen liefern und sich damit gegenseitig ergänzen. Seit vielen Jahren ist der Rheumafaktornachweis im Serum ein wichtiges Kriterium für die Diagnose, ob eine RA vorliegt (Kriterien der American Rheumatology Association, ARA-Kriterien). Die hohe Spezifität der ACPA-Autoantikörper für die RA-Erkrankung (>95%) zusammen mit ihrem prognostischen Wert zeigt, wie wichtig es ist, ACPA-Autoantikörper in die Diagnose mit einzubeziehen.

2.4 Die zellulären und molekularen Mechanismen der Entzündungsreaktion

2.4.1 T-Lymphozyten und ihre Funktion für das Immunsystem

T-Zellen regulieren die Immunantwort und kontrollieren in vielfacher Weise die Immunvorgänge, hauptsächlich durch Abgabe von Zytokinen, die auch als Interleukine (IL) bezeichnet werden. Man klassifiziert T-Zellen nach ihrer Funktion in T-Helferzellen (TH), T-Regulatorzellen (Treg) und zytotoxische T-Zellen. TH-Zellen unterscheidet man nach ihrem Zytokinmuster in TH-1-, TH-2- und TH-17-Zellen. Bei der RA sind es hauptsächlich TH-1- und TH-17-Zellen, die für den Krankheitsverlauf von Bedeutung sind. TH-1-Zellen helfen B-Zellen und sind damit für die Induktion der spezifischen Antikörperimmunantwort verantwortlich (Abb. 2.1). Der chronische Verlauf des Entzündungsprozesses wird von TH-1-Zellen und vor allem auch TH-17-Zellen über die Abgabe von Zytokinen unterstützt.

Eine besonders wichtige T-Zell-Subpopulation sind Treg, da sie an der Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz entscheidend mitwirken. Ohne diese regulatorischen Zellen kommt es zu Autoimmunerkrankungen, wie man es zum Beispiel bei Patienten mit einem IPEX-Syndrom (immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome) sehr deutlich sehen kann. In einer normalen Immunreaktion sind Treg dafür verantwortlich, dass die Immunantwort kontrolliert abläuft und ein Überschießen der Immunreaktion verhindert wird. Bei RA-Patienten wird der Entzündungsprozess durch fehlgesteuerte Immunreaktionen noch weiter verstärkt. Regulatorische T-Zellen schaffen es nicht, das Entzündungsgeschehen zu kontrollieren. Es wird durch proinflammatorische T-Zellen, wie den TH-17-Zellen, sogar noch weiter angefacht. Zusätzlich können auch zytotoxische T-Zellen an der Zerstörung des eigenen Gewebes beteiligt sein und damit direkt zur Zerstörung von Knorpelstrukturen beitragen.

2.4.2 B-Zellen sind die Vorläufer von Autoantikörper-sezernierenden Plasmazellen

TH-Zellen unterstützen die Aktivierung der B-Zellen durch Antigen und gleichzeitig kontrollieren sie die Entwicklung der B-Zellen zu Plasmazellen und Gedächtniszellen. Nur in einer T-Zell-abhängigen Immunantwort bildet sich die Keimzentrumsstruktur, die den Prozess der Affinitätsreifung der humoralen Immunantwort unterstützt. Während der Keimzentrumsreaktion verändert sich der Antigenrezeptor einer B-Zelle dahingehend, dass die Affinität für das Antigen schrittweise erhöht wird. Ein Selektionsprozess sorgt dafür, dass nur die B-Zellen, die einen hoch affinen Antikörperrezeptor tragen, zu Plasmazellen oder auch Gedächtniszellen differenzieren. Die im Keimzentrum neu gebildeten Plasmazellen wandern in das Knochenmark, wo sich spezielle Stromazellnischen bilden, die das Überleben der Plasmazellen über viele Jahre und die kontinuierliche Antikörperproduktion sicherstellen. Plasmazellen sind somit Teil des immunologischen Gedächtnisses und schützen zusammen mit den Gedächtniszellen den Organismus vor erneuten Infektionen.

In den Langzeitüberlebensnischen des Knochenmarks finden sich aber nicht nur schützende Plasmazellen. Auch autoreaktive Plasmazellen haben Zutritt zu diesen Nischen. Man kann sich vorstellen, was dies für eine chronische Autoimmunerkrankung bedeutet. Durch die dauernde Aktivierung des Immunsystems werden kontinuierlich neue Plasmazellen gebildet, die sich im Knochenmark anhäufen. Die Folge sind hohe Autoantikörperspiegel im Blut, eine vermehrte Antigen-Antikörper-Komplexbildung und damit eine weitere Verstärkung der Entzündungsprozesse. Die Strukturen im Knochenmark, die das Langzeitüberleben der Plasmazellen sichern, machen es außerordentlich schwierig, einmal gebildete Plasmazellen anzugreifen und die Autoantikörperbildung zu unterbinden.

2.4.3 T-Zellen unterstützen den Entzündungsvorgang und die Gelenkerstörung

Lange ist man davon ausgegangen, dass eine TH-1-vermittelte Immunaktivierung von Makrophagen entscheidend für die Entwicklung einer RA ist. Erst in den letzten Jahren zeigte sich mit der Auffindung und der Erforschung der TH-17-Zellen, dass diese Zellen im Zentrum des Geschehens stehen und auf vielfältige Weise in den Entzündungsvorgang eingreifen. TH-17-Zellen und das von ihnen produzierte Zytokin IL-17 haben eine entscheidende Funktion für den zerstörerischen Entzündungsprozess (Abb. 2.2).

Das Zytokin IL-17, nach dem TH-17-Zellen benannt worden sind, verstärkt die Aktivierung von synovialen Makrophagen und Fibroblasten, was zu einer vermehrten Bildung der entzündungsfördernden Zytokine Tumornekrosefaktor α (TNF- α), IL-6, IL-1, IL-15 und auch IL-17 führt. Durch IL-17 werden außerdem Osteoblasten aktiviert, wodurch eine Hochregulation von einem Rezeptor-Aktivator des nuklearen Faktors κ B (RANKL) bewirkt wird. Dieser Ligand fördert die vermehrte Differenzierung von Monozyten zu Osteoklasten, wodurch sich die ausgewogene Balance zwischen Osteoblasten und Osteoklasten zugunsten der Knochen abbauenden Osteoklasten verschiebt. Zusätzlich löst das Zytokin IL-17 in Fibroblasten und Makrophagen die Bildung von matrixzerstörenden Enzymen (Matrix-Metallo-Proteinasen) aus. TH-17-Zellen spielen

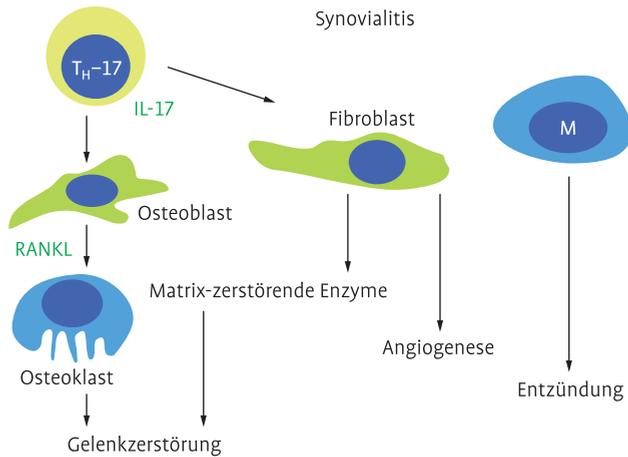


Abb. 2.2: TH-17-Zellen kontrollieren den Entzündungsvorgang. Interaktionen zwischen T-Lymphozyten (hellgrün), myeloiden Makrophagen (M ϕ) und Osteoklasten (blau) und mesenchymalen Zellen (Osteoblasten und Fibroblasten) (dunkelgrün) fördern den Entzündungsvorgang, der letztlich zur Gelenkerkrankung führt.

damit nicht nur eine zentrale Rolle in der Verstärkung des Entzündungsprozesses, sondern sind auch entscheidend an der fortschreitenden Gelenkerkrankung beteiligt.

2.4.4 Das Zytokin-Netzwerk

Zur Kontrolle von Autoinflammation und Autoimmunreaktionen ist das Zusammenspiel von entzündungsfördernden und -suppressierenden Zellpopulationen ausschlaggebend. Die verschiedenen Zellpopulationen sind über ein Zytokin-Netzwerk miteinander verbunden, das die Aktivierung und Differenzierung, das Überleben und das Wachstum, aber auch die Effektorfunktionen der unterschiedlichen Zellpopulationen kontrolliert. Im normalen, gesunden Gewebe stehen die Zellen in einem ausbalancierten Gleichgewicht zueinander. Der Entzündungsprozess muss als Störung dieser Balance angesehen werden. Ein Teufelskreis von unterschiedlichen Zytokinen, die sich gegenseitig unterstützen, sorgt dafür, dass die Entzündungs- und Zerstörungsprozesse im erkrankten Gelenk immer weiter hochgeschraubt werden.

An einem vereinfachten Beispiel soll die enge Verknüpfung der verschiedenen Zellpopulationen über das Zytokin-Netzwerk verdeutlicht werden (Abb. 2.3). Von aktivierten Makrophagen und vor allem auch von Fibroblasten wird in großen Mengen der transforming growth factor β (TGF- β) produziert. Dieses Zytokin induziert die Differenzierung von naiven T-Zellen zu regulatorischen Treg. Ihre Aufgabe ist es, die Immunreaktion herunterzeregulieren und damit für eine Beruhigung des Entzündungsvorganges zu sorgen. Wird aber gleichzeitig von aktivierten Makrophagen das proinflammatorische Zytokin IL-6 gebildet, so wird die Entwicklung von Treg-Zellen nicht gefördert, sondern sogar blockiert. Verschlimmert wird die Situation noch dadurch, dass TGF- β in Kombination mit IL-6 die Differenzierung von naiven T-Zellen zu proinflammatorischen TH-17-Effektorzellen auslöst. Dies bedeutet, dass sich im entzündeten Synovialgewebe durch Unterdrückung von Treg-Zellen und gleichzeitig ver-