

Ber. nat.-med. Verein Innsbruck	Band 95	S. 97 - 136	Innsbruck, Dez. 2008
---------------------------------	---------	-------------	----------------------

Umdenken zu besserem Verstehen und wirksamer Heilung von Rheumatoider Arthritis

von

Roland PECHLANER *)

Anregungen zu aktualisierender Korrektur des medizinischen Lehrbuches von Adrian FORSTER: Aktuelle Aspekte in der Therapie der rheumatoiden Arthritis

(UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen, International Medical Publishers (London, Boston);
Reihe UNI-MED SCIENCE, 1. Auflage 2007; 141 Seiten, ISBN 978-3-89599-285-8)

Synopsis:

New approaches for etiological insight and beneficial therapy of rheumatoid arthritis

Planned first as a review of A. FORSTER's textbook (see above) concerning the actual therapeutic know-how for treating patients with rheumatoid arthritis (RA), this article now intends to open a more thorough discussion about controversial models for understanding the interrelations of genetic and environmental factors causing RA as an autoimmune disease. This new textbook suffers from avoiding any fair confrontation of arguments pro and contra the receptor hypothesis in comparison with an alternative hypothesis worked out for RA since EBRINGER et al. (1985) on the basis of the molecular mimicry model.

According to the receptor hypothesis autoimmune diseases would result from a basic fault done by the immune defence: T-cells misjudge autoantigenic peptides as "non-self", thus causing destructive processes as typical for RA. All co-authors of FORSTER's book seem to follow this model, although the postulated peptide has not been found as yet, and although a veritably beneficial treatment of RA patients could be offered on the basis of the molecular mimicry hypothesis as published by the EBRINGER group in a conclusive series of papers in recent years (see p. 134): A high Proteus antibody titre (IgG) indicates the respective RA to be a Proteus-reactive arthritis, caused by some urinary tract infection with *Proteus mirabilis* or *P. vulgaris*, therefore open to healing by antibiotic therapy and preventive measures against re-infection. The disregard of the molecular mimicry model in FORSTER's textbook might be understood as "hating a non-self hypothesis", but jokes are inadequate for a behaviour that risks severe consequences for RA patients by teaching a "state of the art" considerably below the actual "state of scientific knowledge". Change is overdue!

The self-help group **Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol** is active towards adequate improvements of the health system, enabling the proper use of scientific results which offer new possibilities for early diagnosis, beneficial therapy and long-term prevention of diseases like Proteus-reactive arthritis. There are too many rheumatologists who consider remissions of RA by immune-suppressi-

*) Anschrift des Verfassers: Büro: **Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol**, 6020 Innsbruck, Kochstraße 6, Tel./Fax 0043-(0)512-280572; E-Mail: rheuma-prophylaxe@gmx.at. Privat: 6020 Innsbruck, Riedgasse 30, Österreich, Tel./Fax 0043-(0)512-283120.

ve medication as the only realistic goal of their medical attention for patients. The author of this German article is interested in any form of co-operation for bringing the presented information to users with other languages by translation or rewriting.

A) Einleitung:

Was jetzt als Abhandlung unter dem Titel **>> Umdenken zu besserem Verstehen und wirksamer Heilung von Rheumatoider Arthritis <<** vorliegt, mit dem Untertitel »Anregungen zu aktualisierender Korrektur des medizinischen Lehrbuches von A. FORSTER „Aktuelle Aspekte in der Therapie der rheumatoiden Arthritis“«, sollte ursprünglich eine Rezension des im Herbst 2007 erschienenen Lehrbuches werden. Bei gründlicher Durchsicht der Neuerscheinung zeigte sich jedoch, dass die Autoren dieses Buches wertvolle Erkenntnisse hinsichtlich der Ätiologie der Rheumatoiden Arthritis (RA) unberücksichtigt gelassen haben. Die frühere Ansicht, RA sei eine Autoimmunerkrankung, deren zentrale Ursache in Funktionsfehlern des Adaptiven Immunsystems liege, ist durch Alan EBRINGERs Hypothese von der „Molekularen Mimikrie“ schlüssig widerlegt worden. Die seitens der EBRINGER-Gruppe zwischen 1997 und 2007 veröffentlichten Publikationen (siehe S. 134) bergen nach meiner Erfahrung einen wissenschaftlichen Schatz, dessen baldige Nutzung für RA-Patienten ohne ein Einschreiten gegen das Unerwähnt-Bleiben in FORSTERS Lehrbuch einen verhängnisvollen Rückschlag erholte. Dem behaupteten Streben nach Optimierung der universitären Lehre und der beruflichen Fortbildung von Medizinern im Dienste der Patienten wird seitens der etablierten Rheumatologie durch das unreflektierte Fortschreiben veralteter Standpunkte erheblicher Schaden zugefügt. Dieses neue Lehrbuch über aktuelle Aspekte der RA-Therapie könnte viele Ärzte in Spitälern und im niedergelassenen Bereich von der Nutzung längst möglicher Verbesserungen für die RA-Diagnose, -Therapie und -Prophylaxe weiterhin abhalten. Bei diesem Stand der Dinge ergab sich die Herausforderung, nicht nur kritisierend und pauschalierend aufzuzeigen, was in dieser 1. Auflage an Wissen bezüglich der Ursachen und der Therapierbarkeit von RA ungenutzt geblieben ist, sondern zugleich mit dem Hinweisen auf Lücken und Fehler auch Korrekturen und Ergänzungen zu liefern.

Nach dem vom Verlag für Werbungszwecke auf der Rückseite des Buches formulierten Text ist dieses *„für den deutschsprachigen Raum einzigartige Werk“* für *„Rheumatologen sowie alle anderen am interdisziplinären Management der rheumatoiden Arthritis beteiligten Fachleute“* bestimmt. Damit soll *„umfassend über die neuesten Entwicklungen der medikamentösen Therapie“* informiert werden. *„Alle für die Praxis relevanten Aspekte der Erkrankung werden systematisch und vollständig dargestellt. Ergänzt wird das Lehrbuch durch eine ausführliche Betrachtung der Osteoporose und Atherosklerose.“* Durch die *„Darstellung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse mit praxisbezogenen Anleitungen zum Krankheitsmanagement“* würde sichergestellt, *„dass die rasanten Fortschritte der Forschung in den klinischen Alltag übertragen werden und den betroffenen Patienten zugute kommen.“*

Der Autor der nun vorliegenden Abhandlung ist einer dieser „*betroffenen Patienten*“. Er hat sich im „Ruhestand“ (nach vierzig Berufsjahren als Universitätslehrer für Limnologie) gründlich in die wissenschaftliche Literatur über die RA eingearbeitet. Seine im Dezember 2003 erfolgte Erblindung am rechten Auge war Anlass zu zielgerichtetem Suchen nach Erkenntnissen über das Zustandekommen von extraartikulären Manifestationen der RA („Rheumatoide Vaskulitis“ bzw. Polymyalgia rheumatica) und nach Möglichkeiten für Ursachen-bezogene Therapie und Prophylaxe. Ein Rheumatologe der Universitätsklinik für Innere Medizin in Innsbruck hatte über dieses Betroffen-Sein im Befund vom 18. I. 2005 folgendes geschrieben: „*Es besteht die berechtigte Sorge, dass die klinische Symptomatik in Zusammenhang mit einer Vaskulitis oder einem chron. Infekt steht, die auch auslösend war für die Erblindung am Auge rechts und die drohende Erblindung links möglicherweise nicht verhindert werden kann.*“

Die Erblindungsgefahr konnte gebannt werden, jedoch nicht durch das von der betreffenden Rheumaambulanz geleistete „Krankheitsmanagement“ (siehe oben), sondern mit Hilfe von neuen, auf Initiative der Selbsthilfegruppe **Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol** entwickelten Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten an der Universitätsklinik Innsbruck und bei niedergelassenen Ärzten. Diesbezüglich wird für Band 96 (2009) der Berichte des Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereins Innsbruck eine Publikation mit dem vorläufigen Titel „*Auf der Suche nach den Ursachen und nach der Vermeidbarkeit von Erblindung bei Polymyalgia rheumatica*“ vorbereitet.

Dieses Suchen nach weiterer und aktuellster Information war anfangs überwiegend vom Interesse an der Bewältigung der eigenen Erkrankung bestimmt. Dann aber entwickelte sich aus diesem vorwiegend Ich-bezogenen Sich-auskennen-Wollen durch die Aufbauarbeit im Rahmen der 2005 gegründeten Selbsthilfegruppe **Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol** ein sich steigerndes Streben nach verbesserten Diagnose- und Therapie-Möglichkeiten, was nicht nur Anlass zu wissenschaftlichem Dazulernen gab, sondern auch durch viele praktische Erfahrungen bereicherte. Mein Wissen über die RA hat durch das Studium der einzelnen Beiträge in FORSTERS Lehrbuch erheblich zugenommen, aber ich habe das darin Gebotene auch kritisch hinsichtlich des Up-to-date-Seins überprüft, und kann nun dazu anzuregen, weitere aktuelle Aspekte für bestmögliche Therapie bei Rheumatoider Arthritis, die im Schrifttum über RA mit Kompetenz zur Diskussion gestellt sind, aber für dieses Buch nicht beachtet bzw. ausgewertet wurden, nachzutragen.

Hinter der Titelseite des Buches wird man mit dem Slogan „*UNI-MED. Die beste Medizin*“ konfrontiert. Dann erfährt der Leser die Qualitäten dieses Lehrbuches aus folgenden Worten: „*In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen „state of the art“ dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.*“

Die durchwegs von etablierten Spezialisten für Rheumatologie getragene Darstellung des aktuellen Spektrums von Diagnostik- und Therapieverfahren hinkt jedoch – wie weiter unten bewiesen wird – den Möglichkeiten, die sich beim derzeitigen „state of scientific

knowledge“ nützen ließen, wesentlich hinterher, weshalb dem UNI-MED Verlag empfohlen wird, bald mit einer verbesserten Auflage herauszukommen. Von Autoren, die im Hinblick auf „*höchste wissenschaftliche Kompetenz*“ ausgewählt wurden und teilweise Kliniken bzw. Rheuma-Abteilungen in der Schweiz leiten, kann eine angemessene Sichtung und Diskussion der einschlägigen Primärliteratur sowie Erfahrung mit dem Überprüfen und der Anwendung in Fachzeitschriften publizierter Erkenntnisse verlangt werden. Diesbezügliche Versäumnisse beeinträchtigen jedoch den Wert der meisten Beiträge in dieser 1. Auflage erheblich.

Durch die Ausführlichkeit der kritischen Analyse und durch viele Ergänzungen will die vorliegende Abhandlung drei Benutzergruppen ansprechen:

- ♣ An erster Stelle sollen zur Wissensvermittlung Berufene, die bisher auf dem Standpunkt verharren, medikamentöse Symptombekämpfung bilde wegen der immer noch unklaren Ursache und Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis das einzig realistische Behandlungsziel, durch gut fundierte Argumente dazu motiviert werden, „salutogenere“ Alternativen zu erkennen, zu nützen und zu lehren.
- ♣ Lernbereite Ärzte und Studierende der Medizin, die nach neuen Erkenntnissen über die Ätiologie von RA Ausschau halten, um solches Wissen in ihren Praxen zur Frühdiagnose, zu einer auf Heilung ausgerichteten Therapie sowie zur Prävention gegen weitere RA-Schübe einsetzen zu können, sollen ein hilfreiches Angebot zur Weiterbildung über diesbezügliche Möglichkeiten und Auskunft über vorliegende Erfahrungen finden.
- ♣ Last but not least soll es mündigen RA-Patienten erleichtert werden, über den aktuellen Stand des Wissens bezüglich Ursache und Vermeidbarkeit ihrer Erkrankung ausreichend informiert zu sein, um so unter Hinweis auf diese Erkenntnisse vom Gesundheitswesen die nötigen Voraussetzungen für persönliches Gesundwerden und Gesundbleiben einfordern zu können.

B) Auswertungen, Richtigstellungen und Ergänzungen zu A. FORSTERS Buch:

Die folgenden Ausführungen orientieren sich an der Gliederung des Buches von Adrian FORSTER in 15 Kapitel. Zwei Drittel dieser Beiträge wurden von jeweils einem Autor (einer Autorin) geschrieben, für die Kapitel 1, 5, 12 und 14 sind je zwei Autoren, für Kapitel 4 drei Autoren genannt. Meine Anregungen zum Up-to-date-Bringen finden sich in die jeweiligen Beiträge eingeordnet, wobei die vorliegende Abhandlung auf die Kapitel 1 bis 8 beschränkt werden musste.

Zur Untergliederung des Textes wurden von den Autoren stammende Subkapitel-Benennungen jeweils durch Original-Nummerierung hervorgehoben. Kapitel-Nummern mit angefügten Großbuchstaben kennzeichnen vom Autor gewählte (vom Lehrbuch abweichende) Überschriften.

1. Epidemiologie und Ätiopathogenese von Steffen GAY, Lars C. HUBER:

Der erste Satz („*Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine multifaktorielle Erkrankung mit immer noch weitgehend unklarer Ursache und Pathogenese.*“) diene zuvor einer formalen Klarstellung: Im Deutschen entspricht zwar nur die Großschreibung von „rheumatoid“ –

weil Teil des Namens der gemeinten Krankheit – den Regeln, bei der Nennung des Buchtitels und beim Zitieren von Textstellen war aber zu respektieren, dass sich das Lektorat des UNI-MED Verlages für die Kleinschreibung entschieden hat.

Aus fachlicher Sicht muss jedoch zum zitierten Satz folgender Einwand erhoben werden: Die Behauptung, für RA sei im Jahr 2007 noch immer von „weitgehend unklarer Ursache“ auszugehen, ist falsch und irreführend. Die Autoren kündigen zwar im zweiten Absatz ihrer Einleitung „*Hypothesen zur Ätiologie*“ an, aber sie gehen weder unter **1.3. Ätiologie** noch unter **1.4. Pathogenese** auf die am King's College London von Teams um Alan EBRINGER für RA und weitere Autoimmunkrankheiten entwickelte Molekulare-Mimikrie-Hypothese ein. Im Literaturverzeichnis findet sich eine Liste mit einundzwanzig seitens der EBRINGER-Gruppe in den Jahren 1997 bis 2007 veröffentlichten und auf RA bezogenen Buch- und Journalbeiträgen. Keine einzige dieser Arbeiten ist in einem der Beiträge zu diesem Buch – obwohl dieses eine Übersicht über „Aktuelle Aspekte in der Therapie der rheumatoiden Arthritis“ verspricht – zitiert worden. Es erscheint undenkbar, dass Adrian FORSTER und seine wissenschaftlichen Mitarbeiter auf diese für Diagnose und Therapie von RA höchst wichtigen Publikationen nicht gestoßen sind. Weshalb hat man sie nicht in die Betrachtungen einbezogen? Derart konsequentes Ignorieren von Teilen des einschlägigen Schrifttums schürt Zweifel an der wissenschaftlichen Korrektheit der Autoren. Unser Vorwurf betrifft keine Marginalien der Literaturarbeit. Hier geht es um die Frage der Anerkennung und Nutzbarkeit der „Proteus-Hypothese“, d.h. um bisher unwiderlegt gebliebene Vorstellungen über die Ätiologie von RA (im Sinne einer „Proteus-reaktiven Arthritis“), welche für das medizinische Anliegen dieses Lehrbuches insofern besondere Relevanz besitzen, als dafür – auf dem von ZABRISKIE (1970) entwickelten Modell der „Molekularen Mimikrie“ aufbauend – genügend Evidenz für kausale Zusammenhänge zwischen der Abwehr des Adaptiven Immunsystems gegen Harnwegsinfektionen mit Bakterien der Gattung *Proteus* und den Konsequenzen der Kreuzreaktionen von Proteus-IgG-Antikörpern mit bestimmten Körpergeweben von RA-Patienten publiziert vorliegt.

Nach Karl POPPERs „Logik der Forschung“ (POPPER 1994) muss eine wissenschaftliche Hypothese falsifizierbar, d.h. durch eine methodisch korrekte Prüfung wenigstens einzelner von ihr postulierter Kausalzusammenhänge widerlegbar sein. Bei EBRINGERS Hypothese, RA sei eine „Proteus-reaktive Arthritis“ (in einem weiter unten näher zu erläuternden Sinn) drängen sich gut überprüfbare kausale Zusammenhänge für eine potentielle Falsifikation geradezu auf. Wir nennen hier solche Postulate aus dem Diagnose-, Therapie- und Präventionsbereich:

- 1.) Bei Personen, die erblich durch eine Gewebsgruppe mit dem „Shared Epitope“ belastet sind, muss man zur Zeit eines RA-Schubes im Serum einen deutlich erhöhten Proteus-Antikörpertiter (IgG) messen können. Auch der IgG-Rheumafaktor muss in der aktiven Phase einer „Proteus-reaktiven Arthritis“ deutlich positiv sein.
- 2.) Von EBRINGER und Ko-Autoren wird eine bestehende oder überstandene (eventuell ohne klinische Symptome gebliebene) Harnwegsinfektion mit *Proteus mirabilis* oder *P. vulgaris* als

Ursache des erhöhten Proteus-IgG-Antikörpertiters postuliert. Nach antibiotischer Sanierung oder ab der durch die Immunabwehr bewirkten Ausschaltung dieser Infektion findet sich ein stetiges, den Halbwertszeiten derartiger IgG-Antikörper entsprechendes Absinken des Proteus-Antikörpertiters, das von einem Nachlassen der klinischen RA-Symptome begleitet ist.

- 3.) Durch Vermeidung einer Neu-Infektion mit *Proteus* (bzw. durch rechtzeitiges Entdecken und unverzügliches Bekämpfen einer eventuellen Wiederverkeimung) kann einem weiteren RA-Schub wirkungsvoll vorgebeugt werden.

Von Steffen GAY & Lars C. HUBER wird hinsichtlich der Ätiologie von RA offenkundig die auf STASTNY et al. (1988) zurückgehende Rezeptor-Hypothese vertreten. Diese ist jedoch wegen der mit der Bezeichnung „Proteus-Hypothese“ gemeinten Alternative nicht länger haltbar. Die Autoren von Kapitel 1 wären verpflichtet gewesen, ihre Argumente gegen diese Alternative vorzubringen. Was immer die Gründe waren, dass sie dies unterlassen haben, sie sollten sich nun den hier vorgebrachten Einwendungen stellen.

Um dem Leser EBRINGERs Ansicht über Ätiologie und Pathogenese von RA vorerst in groben Zügen zu erläutern (Differenzierungen dieses Bildes werden sich im Laufe der Abhandlung durch weitere Information ergeben), sei auf EBRINGER et al. (2003b) Bezug genommen, zumal die Mitautoren Steffen GAY und Paul HASLER am Symposium „Frontiers in Autoimmunity – Fundamental Aspects and Clinical Perspectives“ (Keszthely, Ungarn; 8. bis 18. September 2002) – in dessen Proceedings die gemeinte Publikation erschienen ist – persönlich teilgenommen haben. Von EBRINGER et al. (2003b) sind in Fig. 2 (*Potential pathogenic sequence for the development of rheumatoid arthritis*) für RA folgende kausale Zusammenhänge aufgezeigt worden:

Die typischen Symptome von RA werden durch Immunabwehr des Menschen gegen Harnwegsinfektionen mit Bakterien der Gattung *Proteus* verursacht, weil

- solche Proteus-Infektionen zur Bildung spezifischer IgG-Antikörper seitens des Adaptiven Immunsystems führen,
- wobei ein Antikörper-Typ auf das ESRRAL-Epitop im Proteus-Hämolyisin, ein anderer auf die Aminosäuresequenz IRRET in Proteus-Urease programmiert ist.
- Dies ruft – wegen „Molekularer Mimikrie“ (gemeint ist Tarnung durch Ähnlichkeit von molekularen Strukturen) – Kreuzreaktionen dieser anti-Proteus-Antikörper mit körpereigenem Gewebe hervor,
- zu denen einerseits das „Shared Epitope“ (Aminosäuresequenz EQKRAA, die bei Patienten mit dem HLA-Typus DR1/DR4 vorliegt), andererseits die LRREI-Sequenz in Kollagen XI der hyalinen Knorpel von Fingern und Zehen Anlass gibt.
- Durch diese „Verwechslungsgefahr“ können die für die spezifische Infektionsabwehr gebildeten Proteus-Antikörper (auch) als Autoantikörper wirken, wodurch – über die aktivierte Komplementkaskade – Entzündungsprozesse ausgelöst werden.

So entstehen also zufolge der normalen Immunabwehr gegen Harnwegsinfektionen mit *Proteus* jene Schäden an den kleinen Gelenken der Finger und Zehen (eventuell auch an den Geweben anderer Gelenke), die man als typische Symptome von RA kennt. Aber dank der Erkenntnis, dass die mit dem Begriff „Autoimmunität“ gemeinte Selbstschädigung durch das je eigene Immunsystem des betroffenen Patienten von einer

bakteriellen Infektion ausgeht, öffnen sich für RA nach der „Proteus-Hypothese“ neue Wege zu einer die Krankheitsursache ausschaltenden Therapie und Prävention. Sofern nämlich eine Proteus-Infektion so früh entdeckt und mit einem geeigneten Antibiotikum bekämpft wird, dass sich kein zu entzündlichen Prozessen führender Proteus-Antikörpertiter bildet, könnte jener RA-Schub, der zur Proteus-Suche und -Elimination Anlass gab, der letzte im Leben des betreffenden Patienten gewesen sein. Damit wäre mehr als nur eine Remission der Symptome dieser Autoimmunkrankheit gelungen. Auf diesem Weg lässt sich Heilung bewirken, bei Früherkennung (vor dem Zustandekommen irreparabler Erosionen an Knorpel- und/oder Knochengewebe) sogar eine Ausheilung ohne bleibende Schäden.

Die von der EBRINGER-Gruppe erarbeitete ätiologische Kausalität einer typischen RA fügt sich zwanglos in die von GAY & HUBER in der Einleitung zu **1.3. Ätiologie** formulierte Ansicht *„Die RA ist eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung, deren Entstehung durch das Zusammenspiel mehrerer genetischer und nicht-genetischer Risikofaktoren begünstigt wird.“* (S. 14). Auch in den Sätzen *„Eine genetische Disposition für die RA ist vor allem für die HLA-DRB1*04 (DR4)-Subtypen aufgezeigt worden. Alle RA-assoziierten HLA-DRB-Allele kodieren für bestimmte Aminosäurefolgen, die als „Shared Epitope“ bezeichnet werden.“* (S. 15) liegt kein Widerspruch zur Proteus-Hypothese. Kontrovers wird die Beurteilung erst bei der Frage, weshalb das „Shared Epitope“ (kurz „SE“) eine erhöhte Neigung zur RA bewirkt. GAY & HUBER sehen das mit dem Auftreten von „SE“ verbundene Risiko, an der RA zu erkranken, darin begründet, dass *„bei dieser bestimmten Faltung der MHC-II-Moleküle auch bestimmte autoantigene Peptide präsentiert werden können und so die körpereigene Toleranz der T-Zellen durchbrochen werden kann“* (p.15). Mit dieser Begründung folgen die Autoren der von STASTNY et al. (1988) für RA vorgeschlagenen „Rezeptor-Hypothese“, die in der Rheumatologie nach wie vor dominiert, obwohl die Existenz und Beschaffenheit des postulierten autoantigenen Peptids (das angeblich von T-Zellen als „non-self“ eingestuft wird, was einer Fehlfunktion dieser Immunzellen – die beim Reifungsprozess in der Thymusdrüse speziell trainiert und darauf „geprüft“ wurden, zwischen körpereigenen und körperfremden sicher zu unterscheiden – gleichkäme) für RA (oder andere Autoimmunkrankheiten) bis heute nicht nachgewiesen werden konnte.

Naturwissenschaftler und Mediziner, die in Forschung und Lehre zur Annäherung an die Wahrheit bezüglich Ätiologie und Pathogenese der RA bestmöglich beitragen wollen, müssen bereit sein, ihr jeweiliges Bild von der Natur der Zusammenhänge im Licht neuer Erkenntnisse zu überprüfen und gegebenenfalls zu revidieren. Im Widerstreit zwischen Rezeptor- und Molekulare-Mimikrie-Hypothese bezüglich der Ätiologie von RA ist heute davon auszugehen, dass die Rezeptor-Hypothese sowohl wegen anhaltender Probleme mit der Beweisführung, als auch wegen des Vorliegens einer in sich schlüssigen und bisher nicht falsifizierten Alternative (gemeint ist die Molekulare-Mimikrie-Hypothese bzw. „Proteus-Hypothese“ der EBRINGER-Gruppe) als widerlegt zu betrachten ist und aufgegeben werden muss. Mit Worten aus dem Alltag ausgedrückt: Die Haltbarkeit der Rezeptor-Hypothese für die RA hat seit der zum Verstehen der Ätiologie dieser Krankheit publizier-

ten „Proteus-Hypothese“ ihr Ablaufdatum erreicht. Somit fehlt der Rezeptor-Hypothese inzwischen die Legitimation zu weiterer Teilnahme am wissenschaftlichen Diskurs.

Korrekturer Umgang mit unhaltbar gewordenen „Lieblingshypothesen“ ist nicht eine Frage der Beliebigkeit, sondern der Bedachtnahme auf Grundsätze und Regeln, an die man sich als Mitglied der Scientific Community zu halten hat. Diese Regeln wurden von Karl POPPER in den Büchern >> Logik der Forschung << sowie >> Vermutungen und Widerlegungen: Das Wachstum der wissenschaftlichen Kenntnis << ausführlich dargelegt und begründet. Aus erkenntnistheoretischer Sicht geißelt dieser Philosoph in dem an zweiter Stelle genannten Buch unwissenschaftliche Manöver von Forschern, die das Aufgeben einer widerlegten Hypothese oder Theorie umgehen wollen, folgendermaßen: **„Manche Theorien, die einer echten Überprüfung zugänglich sind, werden, selbst nachdem sie widerlegt sind, von ihren Anhängern weiter aufrechterhalten – zum Beispiel durch ad hoc Einführung irgendwelcher Hilfsannahmen oder durch eine ad hoc unternommene Umdeutung der Theorie, die sie der Widerlegung entzieht. Ein solches Vorgehen ist immer möglich, aber der Preis für die Aufrechterhaltung der Theorie ist der Verlust oder doch wenigstens die Herabsetzung ihres Wissenschaftscharakters (ich habe eine solche Rettungsaktion später als eine >konventionalistische Wendung< bezeichnet; Hans Albert nennt sie, besser, einen >Immunisierungsversuch<).“** (aus POPPER 1963/94, p. 51/52).

Am M.S. Ramaiah Medical College (Bangalore, India) wurde von CHANDRASHEKARA et al. (2003) ein Falsifizierungsversuch zur „Proteus-Hypothese“ durchgeführt, der allerdings wegen eines methodischen Fehlers zur gemeinten Fragestellung kein brauchbares Ergebnis erbracht hat. Die sieben Autoren nehmen für sich in Anspruch, kausale Zusammenhänge zwischen Proteus-Antikörpern und RA mit eigenen Daten widerlegt zu haben. In dieser Studie wurden die anti-Proteus-Antikörper (IgG) „from 78 consecutive RA patients and 75 healthy controls“ mit ELISA-Methodik untersucht, wobei sich „no significant increase in the concentrations of anti-Proteus-antibodies (APA) in patients with RA compared to healthy controls“ ergeben hat. Die Autoren beenden zwar ihren Abstract mit dem Satz „We conclude that *P. mirabilis* has no pathological or aggravating role in RA“, aber ihr Nicht-Berücksichtigen eines wesentlichen Parameters entzieht dieser Aussage den Boden: In der Einleitung zu dieser Publikation sprechen die Ko-Autoren bezüglich ihres Landes von hohen „enterobacterial infection rates in the community“. Die Proteus-Infektionsrate bei RA-Patienten lasse sich deshalb gut überprüfen. Sie sprechen zwar die „Shared Epitope“-Thematik – unter Bezugnahme auf TIWANA et al. (1996) und weitere Publikationen der EBRINGER-Gruppe – ausführlich an, haben es aber versäumt, die erfassten RA-Patienten und die Mitglieder der Kontrollgruppe hinsichtlich deren HLA-DRB1-Typus zu untersuchen. Die aus der „Proteus-Hypothese“ abzuleitende „Prüfungsfrage“, bei wie vielen der RA-Patienten ein erhöhter Proteus-Antikörpertiter mit der genetischen Vorgabe des „Shared Epitope“ kombiniert ist, während bei den Kontrollen als Erklärung für das Fehlen von RA-Symptomen trotz erhöhtem Proteus-Antikörpertiter HLA-Typen ohne „Shared Epitope“ zu erwarten sind, ist nicht gestellt und dementsprechend auch nicht beantwortet worden. Diese Studie hat somit den kausalen Zusammenhang zwischen

Proteus-Infektionen (die im Fall von Harnwegsinfektionen zu einem stark erhöhten Proteus-Antikörpertiter (IgG) führen) und RA (weitaus überwiegend bei Personen, deren Körperzellen vom HLA-Typus her das EQRRAA-Epitop tragen) keineswegs widerlegt.

GAY & HUBER signalisieren mit dem Satz „*Allerdings weisen ca. 25% der RA-Patienten keine „Shared Epitopes“ auf, während unter der normalen Bevölkerung eine ebensolche Prozentzahl von gesunden genetischen Trägern dieser Epitope gefunden werden*“ (S. 15) gewisse Zweifel bezüglich der wahren Relevanz des „Shared Epitope“ für das Risiko, an der RA zu erkranken. Aus den publizierten Erkenntnissen der EBRINGER-Schule zur Ätiologie von RA lassen sich die zitierten Beobachtungen jedoch problemlos erklären:

- † Das Urease-Epitop von *Proteus* kreuzreagiert – zufolge der gegenüber Kollagen XI erwiesenen Molekularen Mimikrie – mit hyalinem Knorpelgewebe der Finger- und Zehengelenke. Bei von RA Betroffenen, die bezüglich des „Shared Epitope“ negativ sind, muss demnach bei einem Schub ein derart hoher Proteus-Urease-Antikörpertiter vorliegen, dass dieser für sich allein – also ohne Beteiligung von Proteus-Hämolysin-Antikörpern – die Auslösung der Komplementkaskade bewirkt. Bei RASHID et al. (2006) wäre über die methodischen Voraussetzungen für die Überprüfung dieser Erklärung nachzulesen.
- † Etwa ein Drittel der kaukasischen Normalbevölkerung weist in HLA-Klasse II mit dem „SE“ verbundene Gewebsgruppen auf („SE“ nach derzeitiger Kenntnis bei HLA-DRB1 *0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *0413, *0901, *1001 und *1402 vorhanden). Dass nur ein geringer Prozentsatz dieser „SE“-Träger von RA betroffen ist, hat damit zu tun, dass zur genetischen Disposition ein Harnwegsinfekt oder eine Prostatitis mit *Proteus mirabilis* oder *P. vulgaris* hinzutreten muss. Nach Erfahrungen im Rahmen der „Proteus-INITIATIVE 2007/08“ der Selbsthilfegruppe **Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol** ist allerdings zu betonen, dass Proteus-Infektionen häufig subklinisch zu verlaufen scheinen. Weil aber die rechtzeitige Entdeckung und Sanierung von Proteus-Infektionen als Voraussetzung für das Vermeiden weiterer RA-Schübe wichtig ist, bedarf einerseits der Nachweis und die Antibiogramm-Erstellung bei Proteus-Keimzahlen von nur wenigen KBE/ml verfeinerter bakteriologischer Methoden, andererseits ist besondere Vorsicht bei der Gewinnung von Mittelstrahlharn-Proben (siehe Abschnitt über Therapie- und Präventionsmöglichkeiten, S. 120) zu üben.

Unter den nicht-genetischen Risikofaktoren für die RA nennen GAY & HUBER (S. 15) weibliches Geschlecht an erster und Nikotinabusus an zweiter Stelle. Die Autoren schildern die epidemiologische Situation so: „*Frauen sind etwa 3-mal häufiger betroffen als Männer. Die Erkrankung tritt am häufigsten in der 5. und 6. Lebensdekade auf.*“ (S. 14). Ganz ähnliche Fakten betonen auch EBRINGER & RASHID (in Druck). Diese Autoren befassen sich auch mit den Denkmöglichkeiten bezüglich der ätiologischen Zusammenhänge, für die solche Beobachtungen sprechen. Zum einen halten sie im Abschnitt **3.2. Properties of the RA problem** (Manuskript-Seite 4, Unterkapitel **3.2.1 RA and women**) fest: „*Almost 20% of women aged 20-60 years suffer from at least one episode of urinary tract infection per year, which is quite in excess to the experience found in men.*“ Zum anderen präzisieren diese Autoren (unter **3.2.2 RA and onset in post-partum period**): „*The disease onset of RA is usually in middle-aged women, especially in the post-partum period, following a pregnancy. Often RA starts or flares up 4-6 weeks after delivery. Hence any theory must explain why the disease onset occurs on the completion of pregnancy. It raises the question of what occurs during pregnancy which might facilitate the onset of RA.*“

Could the increased incidence of urinary tract infections during pregnancy play a role? Or could it be due to hormonal causes?"

Das erhöhte RA-Risiko für Raucherinnen und Raucher wurde mittlerweile von RASHID & EBRINGER (2008) unter die Lupe genommen und ebenfalls mit Harnwegsinfektionen in Verbindung gebracht.

Aus meinen Erfahrungen im Rahmen der „Proteus-INITIATIVE 2007/08“ will ich hier zur Vermeidung von Missverständnissen betonen, dass es im Hinblick auf die Ätiologie von RA zu prüfen gilt, inwiefern tatsächlich Proteus-Keime hinter einer Harnwegsinfektion oder einer Prostatitis stecken.

Im Beitrag von GAY & HUBER heißt es unter **1.4. Pathogenese**: *„Das Synovium ist der Hauptort für Entstehung und Progression der RA: Hier finden - - - die krankheitsrelevanten Interaktionen zwischen eingewanderten Immunzellen einerseits und autochthonen Zellen andererseits statt.“* (S. 15) Die Autoren nennen 3 Mechanismen, die bei mit RA assoziierter Gelenkerstörung identifiziert wurden und sich pathogenetisch überlappen: *„die synoviale Hyperplasie, eine dysregulierte Immunantwort sowie eine Entzündung des Synoviums. Dabei greifen die unspezifische und adaptive Immunantwort ineinander über; pathogenetisch sind T- und B-Lymphozyten, Monozyten und synoviale Fibroblasten aktiv beteiligt.“* (S. 16) Was sich im Unterkapitel **1.4.1. T- und B-Lymphozyten** sowie **1.4.2. Monozyten und Makrophagen** an Fakten beschrieben findet, passt in jeder Hinsicht zur „Proteus-Hypothese“. Wenn allerdings dem Wirkungsgefüge verschiedenster Immunzellen und Zytokine *„eine dysregulierte Immunantwort“* (siehe oben) unterschoben wird, so liegt darin ein entscheidender Widerspruch zum Modell der Molekularen Mimikrie.

Einen Satz aus dem Unterkapitel **1.4.3. Synoviale Fibroblasten** zitiere ich hier, um daran erinnern zu können, wenn weiter unten als Denkmöglichkeit diskutiert wird, dass sich der Abbau von artikulärem Knorpel und Knochen als ein selbständiger pathogenetischer Prozess auch dann fortsetzt, wenn die auslösende Proteus-Infektion längst saniert ist (und sich der Proteus-Antikörpertiter auf ein Niveau, das keine weiteren Entzündungen erklären würde, gesenkt hat): *„In den letzten Jahren wurden vermehrt experimentelle Hinweise gefunden, welche die pathogenetische Abhängigkeit der RA von T-Zellen in Frage gestellt haben. - - - - Ins Zentrum der Forschung ist deshalb eine weitere charakteristische Zellpopulation gerückt, der RA-synoviale Fibroblast (RA-SF). - - - - So weisen diese Ergebnisse darauf hin, dass neben dem zytokinabhängigen inflammatorischen Signalweg der Gelenkerstörung bei RA ein zytokinunabhängiger Pathway für die Aktivierung von RA-SFs verantwortlich ist.“* (S. 18)

Aus der von EBRINGER & RASHID im Journal „Frontiers in Bioscience“ derzeit in Druck befindlichen Publikation zum Thema **„Rheumatoid arthritis is caused by Proteus urinary tract infection: the molecular mimicry theory and Karl POPPER“** wird im folgenden das Kapitel **3.4.6 Comparison of molecular mimicry and receptor hypothesis models** in vollem Wortlaut wiedergegeben, weil dieser Text einerseits zu Beitrag 1 passt, andererseits auf Beitrag 2 überleitet:

„The molecular mimicry model using Popper's methods of scientific research has uncovered 5 new facts which alter the nature of the original problem of the causation of RA.

The identification of Proteus as the cause of RA, clearly explains why this disease occurs more frequently in women, since they suffer from an increased incidence of urinary tract infections. It also accounts, using Ockham's razor, why this disease is more frequently encountered among smokers, since they also suffer from such urinary tract infections.

The crucial clue which led to the discovery of the cause of RA was the identification that this disease occurred more frequently in HLA-DR1/4 individuals, carrying the "shared epitope". We have used the molecular mimicry model and applied Popperian methods of scientific investigations.

An alternative explanation for the "shared epitope" has been suggested that it acts as receptor of some, as yet unknown antigen.

If we set up a Popperian sequence (Fig. 9) it is clear that the "receptor hypothesis" so far has failed to provide a satisfactory answer to the problem.

However there is an even more serious problem with the "receptor hypothesis". It must account not only why the disease is commoner in women and smokers but it also must explain the "new facts" uncovered by the "molecular mimicry" model, especially that RA patients have antibodies to Proteus microbes. As described by Popper, the nature of the scientific problem has been altered by the discovery of new facts."

2. Klinisches Bild und Diagnose von Lukas SCHMID:

Ich zitiere hier zuerst drei Sätze, mit denen Lukas SCHMID seine beeindruckende und sehr aufschlussreiche Übersicht einleitet. Ich erlaube mir dann einige emotional getönte Aussagen zum weit verbreiteten, aber mir schwer erträglichen Ignorieren publizierter Forschungsergebnisse seitens der etablierten Rheumatologie, will jedoch ab dem Abschnitt **2A)** zur nüchternen Wortwahl des Naturwissenschaftlers zurückkehren, um die aus der „Proteus-Hypothese“ erwachsenden Chancen für bessere Patientenversorgung aufzuzeigen.

„Das klinische Bild der rheumatoiden Arthritis fasziniert durch seine vielen Facetten. Obwohl der Gelenkbefall im Vordergrund steht, sind in jedem Stadium der Erkrankung extraartikuläre Manifestationen anzutreffen. Ausgesprochen variabel sind auch der Schweregrad und der Verlauf der Erkrankung.“ (S. 22)

Utinam fascinetur auxiliis deductis e Proteus-hypothese !

In's Deutsche übersetzt (und angereichert mit Manifestationen der Hoffnung auf eine baldige Wende im Verhalten der Rheuma-Forscher und -Ärzte):

Möge ihn doch eher die Erkenntnis faszinieren, um wie viel besser nun Rheuma-kundige Ärzte dank der Proteus-Hypothese ihren Patienten helfen können!

Nicht zuletzt im Hinblick auf die schaurigen Verstümmelungen bei von RA schwer Betroffenen, die L. SCHMID durch mehrere Abbildungen belegt, finde ich es einen wirklich schlimmen Befund, dass die Spitzen-Rheumatologen der Schweiz nicht schon viel früher und aus eigenem zur Erkenntnis gelangt sind, auf welche Weise das mit RA verbundene Leid und die enormen Therapie-Kosten sowie volkswirtschaftliche Schäden durch Krankenstände und frühe Invalidität vermeidbar gewesen wären. Vermeidbar, wenn in der Rheuma-Forschung Verantwortung tragende Mediziner sich mit den seit EBRINGER et al. (1985) erarbeiteten und zur Falsifikation oder Akzeptanz publizierten Erkenntnisse über die Ätiologie von RA ernsthaft befasst hätten. Für einen in ökologischer Forschung erfahrenen Wissenschaftler ist der bei forschenden MedizinerInnen leider häufig beobachtete Stil des

Literatur-Berücksichtigens nach dem Grundsatz „Was ich nicht diskutieren mag, wird konsequent ignoriert!“ doppelt schwer zu ertragen: das nachhaltige Ignorieren von „unliebsamen Konkurrenz-Ideen“ verstößt zum einen gegen die Regeln für solide Forschungsarbeit, zum andern ist solches Tun und Lassen auch ethisch bedenklich, sofern ein Arzt seine Patienten vermeidbaren Gesundheits-Schäden und -Risiken aussetzt. Als absolut inakzeptabel wären diese Leistungsdefizite etablierter Rheumatologen zu beurteilen, sollten bei deren Wegschauen und Abwiegen gegenüber den Chancen für Frühdiagnose und wahre Heil-Behandlung auch Motive der „Markt-Pflege“ oder Interventionen aus der Pharmaindustrie im Spiel sein.

Die Selbsthilfegruppe **Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol** kämpft seit 2005 mit allen sich bietenden Möglichkeiten um Verbesserungen im Gesundheitswesen, die zum Gesundwerden und Gesundbleiben der Bevölkerung beitragen können. Bisher hat zwar die „Basisarbeit“ für Betroffene (durch Beiträge zu gelingender Zusammenarbeit zwischen den Patienten und ihren Haus- bzw. Fachärzten im niedergelassenen Bereich), nicht jedoch unser Drängen auf wesentliche Leistungssteigerungen in Forschung, Lehre und Patientenbetreuung an den Medizinischen Universitäten und Spitälern Österreichs Wirkung gezeigt.

Unser Ziel (dem die vorliegende Abhandlung dienen möge) ist und bleibt:

Wir wollen für Betroffene und Ärzte Hilfe bieten, indem wir uns (als eine von Industrie-Geldern unabhängige Informationsplattform) dafür einsetzen, dass neue, in der medizinischen Literatur publizierte, aber von der Schulmedizin noch zu wenig beachtete Forschungsergebnisse betreffend die Ursachen und die Vermeidbarkeit bisher als unheilbar geltender Rheumatischer Autoimmunkrankheiten verstärkt für die Früherkennung sowie für Therapie und Prävention genutzt werden.

Wir erhoffen ein Umdenken zu einem auf Salutogenese ausgerichteten Gesundheitswesen,

- das nicht so sehr das Krankwerden und Kranksein verwaltet, sondern sich mehr als bisher der Gesunderhaltung seiner Bevölkerung verpflichtet fühlt,
- das gezielt auch von industriellen Anbietern unabhängige Forschung fördert,
- sich um ein flächendeckendes Angebot an Voraussetzungen für Frühdiagnose, Therapie und Prävention bei RA kümmert,
- und den Ärzten durch eine fachlich ausgewogene Fortbildung die verfügbaren Wege zum Ziel der Vermeidung langfristiger Symptombekämpfung zeigt.

Uns stützen in diesem Hoffen (neben anderem) die folgenden Gedanken von Vaclav HAVEL:

Hoffnung ist eben nicht Optimismus.

Es ist nicht die Überzeugung, dass etwas gut ausgeht, sondern die Gewissheit, dass etwas Sinn hat – ohne Rücksicht darauf, wie es ausgeht.

2A) Das Frühstadium und die Frühdiagnose von RA:

Lukas SCHMID stellt seinem Unterkapitel **2.2. Das Frühstadium** folgende Einleitung voran: *„Diagnostische Schwierigkeiten bereiten besonders die frühen Stadien. Gleichzeitig ist die möglichst frühe Diagnosestellung von zentraler Bedeutung, weil der erosiv-destruktive Prozess bereits in den ersten Monaten einsetzt und heute durch eine prompte Aufnahme der Basistherapie eine anhaltende Beeinflussung des weiteren Verlaufes möglich ist.“* (S. 22).

Diese Sachverhaltsdarstellung hätte unter Einbeziehung des am King's College London erarbeiteten Wissens über die Ätiologie der RA erheblich positivere Aspekte (sichere Frühdiagnose, Heilung anstatt Dauermedikation) bieten können. Ich zitiere aus dem Handout „Bechterews Krankheit, Rheumatoide Arthritis, Mikroben und ihre Behandlung durch Diäten“, das Alan EBRINGER (der bereits im April 2001 in Innsbruck zum Thema „Über die Ursachen, die Heilungs-Chancen und die Vermeidbarkeit von Autoimmunkrankheiten: Rheumatisches Fieber, Morbus Bechterew, Rheumatoide Arthritis, BSE, Multiple Sklerose und Creutzfeldt-Jakob-Syndrom“ vorgetragen hatte) für einen auf Morbus Bechterew und RA ausgerichteten Vortrag im Rahmen des „Rheuma-Stammtisch“ der Ärztekammer für Tirol („Morbus Bechterew als Klebsiella-reaktive Arthritis“, Lans bei Innsbruck; 25. IV. 2002) in deutscher Sprache erstellt hat.

Bezüglich RA schreibt EBRINGER u. a.: „Es ist wichtig für die Patienten, dass diese Behandlungen in den frühen Stufen der Krankheit anfangen, bevor röntgenologische Veränderungen in den kleinen Gelenken der Hände und Füße entstehen. Wir brauchen eine neue Diagnose für frühe RA, wenn man die schlechten Veränderungen dieser Krankheit vermeiden will.

In London haben wir eine frühe Variante der Krankheit beschrieben: Ein Patient, der

- 1.) Schmerzen an Hand- und Fußgelenken für 3 Monate hat,
- 2.) muskulöse Steifigkeit in diesen Gelenken, morgens schlechter,
- 3.) die HLA-DR1/DR4 Gewebsgruppe aufweist,
- 4.) Entzündungszeichen (wie hohe Blutsenkung, mehr als 20 mm/Stunde) zeigt, und
- 5.) Anti-Proteus-Antikörper hat,

ABER keine röntgenologischen Veränderungen der Hand- und Fußgelenke erkennen lässt, dieser Patient ist in einer frühen Stufe der RA-Krankheit, und unser Name für diese Krankheit ist „Pre-RA“. Es ist wichtig, dass ein Patient mit „Pre-RA“ eine Behandlung erhält, damit die schlechten Folgen der klassischen RA-Krankheit vermieden werden können.“

EBRINGER et al. (2003a) fügen diesen Aussagen wichtige Aspekte hinzu: „Many of the American College of Rheumatology (ACR) criteria currently used to classify RA are features of chronic or severe disease, which may not appear until several years after the onset of symptoms. It is therefore necessary to identify patients with RA in the early stages of the disease before the irreversible pathological changes have occurred. However, it appears that the ACR classification criteria were never designed for the diagnosis of early RA, and they are relatively insensitive especially in identifying patients with a disease duration of less than 12 months. The following criteria might help to identify those individuals at risk....“ (l.c., p.5)

Die gemeinten Kriterien für “Proteus reactive arthritis” finden sich im zwei Jahre später erschienenen Buchbeitrag von RASHID et al. (2005) in einer überarbeiteten Form, wobei nur 1 Merkmal den Unterschied zwischen Frühstadium und klassischer RA ausmacht:

„A) **Early RA (Pre-RA):** occurs in an individual who

- Has arthritis of the small joints of the hands and feet for at least three months.
- Is HLA-DR1/DR4 positive.
- Has an ESR ≥ 30 mm/hr or CRP > 10 mg/L.
- Has high titre of antibodies to Proteus bacteria.
- Has no signs of “erosions” on X-ray examination.

B) Advanced RA (Classical RA): occurs in an individual who

- Has arthritis of the small joints of the hands and feet for at least three months.
- Is HLA-DR1/DR4 positive.
- Has an ESR ≥ 30 mm/hr or CRP >10 mg/L.
- Has high titre of antibodies to Proteus bacteria.
- Has signs of "erosions" on X-ray examination." (l.c., p.12)

Die genannten Publikationen der EBRINGER-Gruppe beschreiben somit die Möglichkeit, anhand des Proteus-Antikörpertiters eindeutig abzuklären, ob bei RA-Verdacht eine Proteus-reaktive Arthritis vorliegt.

Den Terminus "Pre-RA" vermeide ich tunlichst, da ihm eine entbehrliche Konzession an die ACR-Kriterien unterlegt ist. Wenn die von der American Rheumatism Association zuletzt 1987 überarbeiteten Klassifikationskriterien keine RA-Stadien kennen, die vor dem Auftreten von Erosionen, welche mit bildgebenden Verfahren darstellbar sind, liegen, sollte dies kein Grund dafür sein, eine frühere Entwicklungsstufe als Vorläufer von RA zu bezeichnen.

Lukas Schmid schreibt auf Seite 22: „Der Erkrankungsbeginn ist zu 55-65% schleichend über Wochen bis Monate. Ein eigentliches Prodromalstadium mit Müdigkeit, vorzeitiger Ermüdbarkeit, Inappetenz, leichtem Gewichtsverlust, transitorischen Arthralgien und Periarthralgien kann der Arthritis Wochen bis Monate vorangehen.“ Diese Aufzählung von ziemlich unspezifischen Symptomen lässt erkennen, welchen Fortschritt es bedeuten könnte, anhand des Parameters „Proteus-IgG-Antikörpertiter“ Klarheit zu erzielen, ob sich im jeweiligen Fall eine Proteus-reaktive Arthritis anbahnt oder nicht. Es bedarf dringend kommerzieller Kits zur Erfassung dieses Parameters, um solche Abklärungsmöglichkeiten nützen zu können. Als Übergangslösung greifen wir in Innsbruck derzeit auf die kommerziell verfügbaren Gesamt-IgG-Messungen zurück. Wir rechnen damit, schon bald mit der für uns in einem Labor in Holland aufgebauten ELISA-Methodik für den Proteus-Hämolysin- und den Proteus-Urease-Antikörpertiter die Frage beantworten zu können, wie hoch der Anteil des Proteus-IgG-Antikörpertiters am jeweiligen Gesamt-IgG ist. Uns ist weltweit kein Forschungslabor bekannt, in dem derzeit Messungen des Proteus-IgG-Antikörpertiters erfolgen. Die von RASHID et al. (2007) publizierten Proteus-ELISA-Ergebnisse waren die letzten Befunde aus dem inzwischen aufgelösten Labor der EBRINGER-Gruppe am King's College London.

Bisher wurde seitens mir bekannter Rheumatologen in erstaunlichem Gleichklang jeder Hinweis auf einen gegebenen Bedarf für die Messbarkeit des Proteus-Antikörpertiters vermieden. Bei solchem Verhalten darf niemand überrascht sein, dass Diagnostika-Firmen (noch) kein Interesse an diesbezüglicher Markt-Eroberung gezeigt haben. Vom **9th Dresden Symposium on Autoantibodies**, das für die Zeit vom 2.-5. IX. 09 seitens der **Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik** e.V. vorbereitet wird, ist insofern ein Impuls hin zu einem angemessenen labormedizinischen Angebot für quantitative Erfassung und Auswertung von Proteus- und Klebsiella-Antikörpern zu erwarten, als für diese Tagung Vorträge, die sich mit der Evidenz oder Falsifizierung der Bedeutung von Molekularer Mimikrie für die Ätiologie von Autoimmunkrankheiten befassen, gesucht werden.

Beim genannten Dresden-Symposium wird sich hoffentlich nicht wiederholen, womit sich beim 13. Gasteiner Symposium Morbus Bechterew (18.-19. V. 07) ein Rheuma-Forscher rechtfertigen wollte: Ich hatte nach dessen Referat über „Frühdiagnose und Verlaufsprädiktoren bei M. Bechterew“ unter Hinweis auf EBRINGER et al. (2006) die Frage gestellt, weshalb er den Klebsiella-IgA-Antikörpertiter nicht zur Frühdiagnose genutzt habe. Die Antwort lautete, es gebe zur Erfassung dieses Parameters noch keinen kommerziellen Kit, auch würden in dieser Publikation keine Angaben gemacht, ab genau welchem Antikörpertiter es zu entzündlichen Prozessen kommen könne.

2B) Classical RA:

Diese Überschrift nimmt auf die Arbeit von RASHID et al. (2005) Bezug, in der mit „Classical RA“ jenes RA-Stadium gemeint ist, bei dem mit bildgebenden Verfahren (konventionell radiologisch, sonographisch oder MR-topographisch) Erosionen an Knorpel und/oder Knochen nachweisbar sind.

Lukas SCHMID hat sein Kapitel **2.3. Fortgeschrittene Krankheitsstadien** mit dem Satz eingeleitet: *„Ohne adäquate Behandlung entwickeln sich oft bereits innerhalb weniger Monate strukturelle Schäden am Knorpel, subchondralen Knochen, Bandapparat und an den Sehnen.“* (S. 27) Die daran anschließenden detailreichen Ausführungen und Abbildungen illustrieren sehr deutlich, welche vielfältigen und schweren Schädigungen bei fortschreitender RA drohen. Dies sollte mehr als bisher dazu Anlass geben, das für Frühdiagnose und für heilende Therapien benötigte Know-how (und die dafür erforderlichen labormedizinischen Voraussetzungen) zu entwickeln und für eine möglichst flächendeckende Inanspruchnahme verfügbar zu machen. Seine Aussage: *„Ohne wirksame Basistherapie entwickelt die Mehrzahl der Betroffenen bereits in den ersten zwei Jahren strukturelle Schäden. Diese sekundären RA-Folgen überlagern die entzündlichen Symptome und Befunde. Auch die großen Gelenke und die HWS sind im Verlauf der RA häufig betroffen. Zeichen einer HWS-Beteiligung sind systematisch zu erfragen respektive zu kontrollieren.“* (S. 31) motiviere ebenfalls dazu.

2C) Rheumatoide Vaskulitis: eine „Proteus-reaktive Vaskulitis“ ?; Polymyalgia rheumatica & Riesenzellerteriitis; „Sekundäre Fibromyalgie“

Lukas SCHMID beschreibt die Rheumatoide Vaskulitis im Kapitel **2.4. Extraartikuläre Manifestationen und besondere Formen der rheumatoiden Arthritis** folgendermaßen: *„Die rheumatoide Vaskulitis ist selten und findet sich mehrheitlich bei Patienten mit hochtitrig positiven Rheumafaktoren. Histologisch entspricht sie einer Panarteriitis kleiner und mittlerer Arterien, Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Klinisch resultiert ein breites Spektrum von „Splinter“-Hämorrhagien (als isolierter Befund harmlos) über Hautnekrosen und -ulzera bis hin zur Gangrän im Rahmen der obliterierenden Arteriitis. Der Befall des Nervensystems ist häufiger peripher als zentral (s. u.). Die viszerale Manifestationen reichen von der Serositis bis zur Beteiligung praktisch aller Organe mit Infarkten, Blutungen und Perforationen.“* (S. 35) Zur Überschrift „Neurologische Manifestationen“ bringt der Autor weitere Ergänzungen: *„Die seltene ZNS-Vaskulitis kann ischämische und hämorrhagische Komplikationen verursachen. Ebenfalls sehr selten ist die Knotenbildung der Leptomeningen und des Plexus choroideus sowie die rheumatoide Meningitis. Am peripheren Nervensystem ist die sensomotorische Neuropathie Ausdruck einer Vaskulitis der Vasa nervorum. Sie findet sich vor allem bei schweren Krankheitsverläufen. Eine akute*

Mononeuritis multiplex ist häufig Ausdruck einer beginnenden oder bereits manifesten systemischen Vaskulitis und hat unbehandelt eine ungünstige Prognose. Eine distale sensible Polyneuropathie mit im Allgemeinen günstigerer Prognose ist bei RA-Patienten ebenfalls gehäuft beschrieben.“ (S. 37)

Zu den möglichen Ursachen der angeführten Krankheitsbilder macht der Autor keine Angaben, mir jedoch ist der Hinweis wichtig, dass manche dieser Manifestationen analog zu der aus HLA-Typus und Immunabwehr gegen Proteus-Infektionen erklärbaren Kausalität der RA als „Proteus-reaktive Vaskulitis“ verstanden (und bezeichnet) werden könnten. Bei Hinweisen auf eine Entzündung von Blutgefäßen sollte es zur Regel gehören, durch Messung des Proteus-Antikörpertiters dem Verdacht auf eine „Proteus-reaktive Vaskulitis“ nachzugehen, weil sich dadurch Türen zu Ursachen-bezogener Therapie öffnen könnten.

Die für 2C) gewählte Überschrift verfolgt (auch) den Zweck, einen nomenklatorischen Aspekt aufzugreifen, dem folgender Einschub dienlich sein könnte:

Für die Rheumatologie mit ihren derzeit Hunderten verschiedener Krankheitsformen könnte sich sinnvolles Vereinfachen und Abwerfen von Ballast dadurch erzielen lassen, dass Krankheiten mit bekannter Ätiologie entsprechend klar definiert und mit neuen Namen versehen werden. Wenn solche Namen an einer wichtigen Erkrankungsursache festgemacht sind, würde es möglich, bisher nur auf Basis von Symptom-Typisierungen definierte Krankheitsbilder (die noch immer mit dem Zusatz „von unbekannter Ätiologie“ die Listen mit wählbaren Diagnosen füllen) unter dem Dach einer neuen, ätiologisch wohlbegründeten Krankheitsbezeichnung zusammenzuführen.

EBRINGER & RASHID (2007) sind diesbezüglich mit gutem Beispiel vorangegangen. Diese Autoren haben – um dem Dilemma zu entgehen, dass sich für Morbus Bechterew (eine bei HLA-B27-Positiven und -Negativen auftretende Krankheit) bei den Betroffenen in Abhängigkeit vom Vorliegen oder Fehlen des Gen für die Gewebsgruppe HLA-B27 gewisse Unterschiede hinsichtlich Symptomatik, Epidemiologie und Ätiologie gezeigt haben – vorgeschlagen, durch die Wahl einer neuen Bezeichnung („B27-Krankheit“) dieser Erkrankung einen unmissverständlichen Namen zu geben. Weil in der Ätiologie der B27-Krankheit die Kreuzreaktionen der Epitope DRDEY und/oder DREDE mit DREDL (das nur bei HLA-B *2705 bzw. davon abgeleiteten Subtypen vorkommt, nicht aber bei B27-Negativen oder bei B*2705 unähnlichen Subtypen) eine entscheidende Rolle spielen, ist ein neuer Name (und damit verbundenes Umdenken) sehr sinnvoll. Die neue Bezeichnung trägt nicht nur zu eindeutiger Diagnose-Stellung und zu besser fundierter Therapie-Beratung für Patienten bei, sie bringt auch für die Orientierung und Kommunikation in der Forschungs- und Literaturlandschaft unbestreitbare Vorteile.

Ärzten ist im Sinne des oben (S. 109/110) diesbezüglich Gesagten zu empfehlen, in Zukunft bei Verdacht auf eine Proteus-reaktive Arthritis sowohl den Proteus-IgG-Antikörpertiter als auch Gesamt-IgG (oder einen nur IgG erfassenden Rheumafaktor) untersuchen zu lassen. Ein derartiges Parameter-Paar kann Auskunft darüber geben, ob sich die beobachteten rheumatischen Beschwerden tatsächlich einer Proteus-reaktiven Arthritis zuordnen lassen. Bei zu großem Abstand des Gesamt-IgG-Wertes vom Proteus-Antikörpertiter müsste weitergesucht werden. So könnte z.B. eine Borreliose entdeckt werden, womit nicht nur die rheumatischen Schmerzen erklärt wären, sondern auch der Weg zur richtigen Therapie gewiesen würde.

E i n s c h u b: Unter der Annahme, es würden sich von den in aller Welt als „RA“ diagnostizierten Krankheitsbildern nur 60% im Nachprüfen als eine „Proteus-reaktive Arthritis“ erweisen, würde es sich empfehlen, für RA-Formen, deren Ätiologie eindeutig durch Proteus-IgG-Antikörper bestimmt ist, zur spezifischeren Bezeichnung „Proteus-reaktive Arthritis“ („PrRA“) überzugehen. Auch könnte man zur Förderung derartigen Umdenkens ab sofort in allen Fällen mit gelungener Abklärung des Bestehens einer Proteus-reaktiven Arthritis von „Proteus-RA“ sprechen, und das Fehlen von Proteus-IgG mit „non-Proteus-RA“ ausdrücken. Für diesen „RA-Rest“ müsste allerdings ein neuer Sammelbegriff gefunden werden, sobald – wenn eventuell durch erfolgreiche Forschungsarbeit über neue Aspekte der Molekulare-Mimikrie-Hypothese aufgeklärt würde, dass die Immunabwehr gegen bestimmte Viren, Bakterien, Protozoen oder andere Parasiten die Ursache spezifischer Arthritiden ist – sich neben unserer Proteus-RA z.B. eine Borrelien-, Chlamydien- und/oder Shigellen-RA etabliert haben sollte. Die Proteus-RA würde durch solche Entwicklungen zu einem von mehreren Mitgliedern einer Gruppe ätiologisch geklärter Arthritiden. Wenn ich hier vorschlage, den verbliebenen „RA-Rest“ als „Dubiose RA“ zu bezeichnen, so deshalb, weil dadurch Nachforschungsbedarf signalisiert wird. Auch könnte dies manchen Beschreiber einer neuartigen Rheumaform dazu veranlassen, zuerst die Ätiologie seiner Entdeckung angemessen abzuklären, damit diese nicht den Makel einer dubiosen Sache erhält.

Der obige Einschub sollte folgenden Vorschlag vorbereiten: Was bisher in der Rheumatologie unter „extraartikuläre RA“ subsummiert wurde, mit Gelenken oder Gelenkentzündungen jedoch nichts zu tun hat, sollte konsequent als

♣ „**Vaskulitis**“ bezeichnet werden, zumal dieses Hauptwort auf Gefäßentzündungen verweist und Bezugnahmen auf Gelenkentzündungen vermeidet. Vaskulitiden sind entzündliche Erkrankungen, die strukturell das Blut- und Lymphgefäßsystem, und funktionell die Blutversorgung betreffen.

♣ „**Proteus-reaktiv**“ wäre das richtige Eigenschaftswort für arthritische und vaskulitische Manifestationen, die erwiesenermaßen durch Proteus-IgG-Antikörper bedingt sind.

2C-1: Proteus-reaktive Vaskulitis:

Die von SCHMID im Unterkapitel **2.4. Extraartikuläre Manifestationen und besondere Formen der rheumatoiden Arthritis** angeführte Osteopenie gehört – weil es dabei um periartikulären und systemischen Knochenabbau geht – in den RA-Bereich. Auch deutlich zu Gelenken in Beziehung stehende Myalgien und Tendovaginitiden sollte man eher bei der Rheumatoiden Arthritis belassen. Die oben (Seite 111; Text von S. 35 des Lehrbuches) bereits als Vaskulitis (aus dem Bereich der Kollagenosen) eingeordneten Erkrankungen tragen bereits den richtigen, auf Gefäßentzündungen bezogenen Namen.

„Vaskulitische Hautnekrosen und die Mononeuritis multiplex sind Notfälle, die eine sofortige immunsuppressive Therapie (hochdosiert Steroide, Cyclophosphamid) verlangen!“ wird von Lukas SCHMID in einem Info-Kasten auf Seite 35 betont. Sollte sich zeigen lassen, dass ein derartiges Krankheitsbild von einem hohen Proteus-IgG-Antikörpertiter begleitet ist, müsste es sich (bis zum Beweis des Gegenteils) um eine „Proteus-reaktive Vaskulitis“ handeln. Daraus wäre abzuleiten, dass dem Patienten (der Patientin) – parallel zur medikamentösen Sofortbehandlung – durch das Aufsuchen und Sanieren des Proteus-Herdes geholfen werden könnte, Wiederholungen solcher Attacken zu vermeiden.

Im Vorgriff auf Abschnitt **2D**) (S. 120) sei hier betont, dass es zur Prävention gegen weitere Schübe von Proteus-reaktiven Erkrankungen wichtig ist, Proteus lebend zu finden und zu kultivieren. Nur so kann ein Antibiogramm erstellt und demgemäß ein für genau diesen Keim wirksames Antibiotikum gewählt werden. Wiederverkeimungen gilt es möglichst früh zu entdecken, um sie auszuschalten, bevor die Massenproduktion von Proteus-IgG-Antikörpern eine weitere Vaskulitis-Welle bewirkt. Wurde das in Kultur genommene Bakterium im Körper des Patienten erfolgreich ausgerotet, muss in den anschließenden Monaten konsequent (z.B. durch die Nutzung von Proanthocyane-Wirkstoffen, wie sie in Preiselbeer- und Cranberry-Saft sowie Bärentraubenblätter- und Preiselbeerblättertee enthalten sind und bei der Ausscheidung über die Nieren entlang der Harnwege dem Sich-anheften-Können von Bakterien entgegenwirken) sowohl gegen Wiederverkeimungen der Harnwege aus Proteus-Verstecken im Körper als auch gegen eventuelle neue Harnwegsinfektionen von außen vorgebeugt werden. Dazu erforderliche Anstrengungen wird man in der Regel als ein angenehmes Sich-umstellen-Dürfen von bisherigem Pharmaka- auf einen gut organisierten Getränke-Konsum begrüßen. Langfristiges Fernhalten einer leidvoll erfahrenen Proteus-reaktiven Vaskulitis lässt Betroffene, die damit eine angeblich unheilbare Autoimmunerkrankung gemeistert haben, nicht nur körperlich gesunden, sie werden in der Regel auch durch Gewinn an Selbstvertrauen und Lebensfreude glücklicher werden, was Nachahmer finden dürfte.

2C-2: Polymyalgia rheumatica und Riesenzellerteriitis:

Im Jahr 2009 wird in einer demnächst auszuarbeitenden Publikation von BERGER et al. (in Vorbereitung) der Ablauf und das Ergebnis von Vorgangsweisen, durch die sich Polymyalgia rheumatica (PMR) als Proteus-reaktive Vaskulitis abklären und durch Proteus-Suche sowie durch die Sanierung wiederholt aufgetretener Proteus-Infektionen heilen ließ, näher beschrieben. Hier jedoch soll nun nachgezeichnet werden, wie sich die Erkenntnis, dass Analogien zur ätiologisch bereits gut erforschten Proteus-reaktiven Arthritis bestehen, die sich für eine zum Ziel führende Therapie nützen lassen, entwickelt hat.

HETTENKOEFER (Hrsg., 2003), hat im genannten Lehrbuch das Kapitel über die Vaskulitiden persönlich bearbeitet. Er charakterisiert die PMR als „eine entzündliche, möglicherweise virusinduzierte vaskulitische Systemerkrankung älterer Menschen, deren charakteristisches histologisches Korrelat eine Riesenzellerteriitis ist.“ (l.c., p.133). Was der Autor – unter Hinweis auf eine Arbeit von GERBER (2000) – zur Ätiologie von PMR schreibt, würde gleichermaßen auf die oben (S. 105) für RA geschilderten Abhängigkeiten vom „Shared Epitope“ passen: „Es besteht eine genetische Disposition besonders bei Personen mit HLA-DR4 und HLA-DRI. Von diesen sind besonders die von der Polymyalgia rheumatica betroffen, deren T-Zellrezeptoren auf der dritten hypervariablen Region der DR-β1-Kette eine identische Aminosäurefrequenz (QRRAA = Glutamin-Arginin-Arginin-Alanin-Alanin), d. h. ein gemeinsames Epitop in Position 70-74 aufweisen (GERBER 2000). Schweizer Patienten mit Polymyalgia rheumatica sind in 50% Träger dieses Epitops (Kontrollen 29%), schweizerische Patienten mit rheumatoider Arthritis weisen dasselbe Epitop in 77% auf.“

Exogene Antigene werden aufgrund von gelegentlich beobachteten Partnererkrankungen neben möglichen endogenen Faktoren als Ursache der Polymyalgia rheumatica angeschuldigt (GERBER 2000). Schwarze haben eine 4-mal niedrigere Prävalenz von HLA-DR4 und bekommen seltener eine Polymyalgia rheumatica.“ (l.c., p. 133)

Im Abschnitt >>Beteiligung anderer Organe<< schreibt HETTENKOFER: „**Gefäße.** Bei etwa 10% der Patienten lässt sich klinisch eine Arteriitis temporalis mit Verdickung, Schlingelung, Rötung und Druckschmerz des Blutgefäßes an der Schläfe feststellen. Die Pulsation ist abgeschwächt oder aufgehoben. - - - Augenflimmern und evtl. nur passager auftretende Gesichtsausfälle können frühzeitig auf eine Vaskulitis cerebraler Gefäße hinweisen. Bei Gesichtsfeldausfällen wird am Augenhintergrund eine Ischämie festgestellt. Folge verschieden lokalisierter vaskulitischer Gefäßprozesse können unterschiedliche zerebrale Symptome und kardiale Ischämien sein.“ (l.c., S. 133)

Weitere für unseren Zusammenhang relevante Aussagen sind unter HETTENKOFERs Ausführungen über >>Rheumatoide Arthritis<< zu finden:

„**Vaskulitis.** Durch die Bildung von Rheumafaktoren bzw. Antimmunglobulinen verschiedener Immunglobulinklassen (IgM, IgG, IgA, IgE) kann bei Selbstassoziiierung zu Immunkomplexen durch Ablagerungen in Blutgefäßen und Aktivierung des Komplementsystems eine immunkomplexinduzierte Vaskulitis entstehen (Abb.4.1)“ (l.c., p.61).

Die genannte Abbildung mit einem (an der Rezeptor-Hypothese orientierten) Modell der Pathogenese bei Rheumatoider Arthritis stammt aus dem Buch von J.R. KALDEN & G.R. BURMEISTER (1986) über die >>Immunologie rheumatischer Erkrankungen<<.

„**Myalgisches Vorstadium.** Der Manifestation der rheumatoiden Arthritis kann bei älteren Menschen ein myalgisches Vorstadium über längere Zeit vorausgehen („chronische Alterspolyarthritis“, LORA (late onset rheumatoid arthritis)). Aufgrund der vorherrschenden Schmerzen und Schwäche in der proximalen stammnahen Muskulatur vornehmlich in den Nacht- und Morgenstunden können erhebliche Schwierigkeiten auftreten bei der Abgrenzung gegen die Polymyalgia rheumatica, solange eindeutige, konstante Synovitiden nicht feststellbar sind.“ (l.c., S.62)

Eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer **Riesenzellarteriitis** ergab sich für mich beim Studium einschlägiger Literatur, die ich beim Nachsuchen über mögliche Ursachen meiner gegen Jahresende 2003 erfolgten Erblindung am rechten Auge gefunden hatte. Besonderes Interesse galt dabei den Erörterungen über das Phänomen einer „**Okkulten Riesenzellarteriitis**“, die von HAYREH et al. (1998b) als „ocular involvement by giant cell arteritis without any systemic symptoms and signs of giant cell arteritis“ definiert wurde (p.521). Auch RUSSEL (1964) hatte hervorgehoben, dass einer durch Entzündungen der Arteria ophthalmica und ihrer Verzweigungen verursachten Erblindung keineswegs die gewohnten Arteritis-Symptome an einer der Schläfen- und sonstigen Kopfarterien vorausgehen müsse: Bei ihm heißt es: „A fact which is less well known and which is emphasized here is that a patient may go blind as a result of ophthalmic arteritis with minimal clinical evidence of temporal arteries or with no evidence at all.“ (l.c., p.621) RUSSEL (1964) beschreibt in seiner kurzen Arbeit zwei konkrete Fälle.

Von CULLEN (1967) wurden 66 Patienten im Alter zwischen 51 und 85 Jahren untersucht. In seinen Schlussfolgerungen betont dieser Autor unter anderem:

- „Temporal arteritis in its occult form is a common cause of blindness in elderly people.
- The occult form of the disease appears to be more common than the classical variety.
- A raised erythrocyte sedimentation rate is a good guide to the diagnosis, although not absolute.

- *All patients with ischaemic optic neuritis should be presumed to be suffering from occult temporal arteritis.*
- *In 10 per cent. of patients with central retinal arterial occlusion the cause is occult temporal arteritis.” (l.c., p. 524)*

HAYREH et al. (1998b) hatten unter 85 Patienten einer Augenklinik, bei denen durch Biopsie einer Schläfenarterie Riesenzellarteriitis festgestellt worden war, für 67 Patienten diese Erkrankung zugleich mit den üblichen systemischen Symptomen gefunden, bei 18 Personen waren jedoch keinerlei systemische Zeichen der Existenz einer Riesenzellarteriitis vorhanden. Sie fanden bezüglich der Entzündungsparameter signifikante Unterschiede: *„The values for both the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level were relatively lower in the group without systemic symptoms and signs”.* (l.c., p.523)

HAYREH et al. (1998a) sagen zur Problematik dieser schleichenden Erblindungsgefahr:

- *“Visual loss is now well established as the most dreaded and irreversible complication of giant cell arteritis, and that makes giant cell arteritis an ophthalmic emergence.”*
- *„Because giant cell arteritis is a potentially blinding disease and its early diagnosis is the key to preventing blindness, it is important to recognize its various ocular manifestations.“* (l.c., p. 509).

An dieser Stelle ist festzuhalten, dass HAYREH und seine Mitarbeiterinnen in der Position waren, bei den an ihrer Klinik wegen Augen-Problemen Hilfe suchenden Patienten das eventuelle Vorliegen einer Riesenzellarteriitis zu untersuchen. Aber sie gehen einerseits nicht darauf ein, worin die Ursache der (histologisch als Riesenzellarteriitis erwiesenen) Gefäßentzündungen liegen könnte, und mussten andererseits die Frage offen lassen, wie viele Personen erblinden, ohne sich durch vorher bemerkbare Funktionsstörungen der Augen rechtzeitig in Behandlung begeben zu können. Heute stehen wir im Hinblick auf das Wissens, dass sich genetisch mit dem „SE“ belastete Personen schon bei frühesten Anzeichen einer Proteus-reaktiven Arthritis oder Proteus-reaktiven Vaskulitis um die Abklärung eines eventuell erhöhten Proteus-Antikörpertiters kümmern sollten, vor einer neuen Situation: Ein erhöhter Proteus-IgG-Antikörpertiter wäre Anlass, in Mittelstrahlharn-Proben nach Proteus zu suchen, was gezielten Antibiotika-Einsatz zur frühzeitigen und vollständigen Sanierung dieser Infektion ermöglicht, wodurch einer Spontan-Erblindung vorgebeugt werden kann (siehe BERGER et al. (in Vorbereitung)).

HAYREH et al. (1998a) warten mit durchaus besorgniserregenden Zahlen auf: Von 27 beidseitig blinden Patienten einer Studie konnten 24 das genaue Datum ihres Augenlicht-Verlustes angeben: *„Four patients (16.7%) became aware of the visual loss in both eyes at the same time, whereas in the rest of the 24 patients, the time interval between the visual loss in the two eyes was 1 to 7 days in 11 (45.8%), 8 to 14 days in two (8.3%) 15 to 30 days in two (8.3%), 1 to 2 months in three (12.5%), and more than six months (7 and 9 months) in two (8.3%).”* (l.c., p. 511). Zwar betonen diese Autoren: *“blindness caused by giant cell arteritis is preventable in the vast majority of cases when diagnosed early and treated properly”* (l.c., p. 515). Sie verweisen auf HAYREH (1991) mit der Bemerkung: *“Our systemic corticosteroid therapeutic regimen in patients with giant cell arteritis is discussed elsewhere”*, aber auf derselben Seite heißt es auch: *“premature reduction of corticosteroids below the critical dosage (in one patient to 17.5 mg in 6 months) or its stoppage (within 6 to 7 months of starting) by the local internist resulted in visual loss in the previously uninvolved fellow eye within 1 and 2 months, respectively.”*

Bis zur Ausarbeitung der Publikation von BERGER et al. (in Vorbereitung) werden die Messergebnisse bezüglich des Proteus-IgG-Antikörpertiters von Dutzenden Serum-Proben, die in den verschiedensten Phasen meiner Polymyalgia rheumatica seit Dezember 2003 konserviert wurden, vorliegen und dazu dienen können, um letzte Klarheit dafür zu bringen, ob meine Erblindung nachweisbar durch eine Proteus-reaktive Vaskulitis bedingt wurde. Heute (5 Jahre nach der Erblindung) halte ich dazu fest:

- Bei mir traten die Sehfeld einschränkungen von einem Tag auf den anderen und ohne vorwarnende Augenprobleme auf.
- Bereits am zweiten Tag, an dem Sehfeld einschränkungen (wolkenartige Verschattung von oben rechts und links) zu beobachten waren, wurde ein Facharzt für Augenheilkunde konsultiert, der wegen offensichtlicher Degeneration des rechten Augennervs bereits für den folgenden Tag eine Untersuchung durch den Vorstand der Augenklinik in Innsbruck organisierte.
- Dessen Befund: Ischämie des rechten Nervus opticus, keine Aussicht auf Besserung.
- Tatsächlich war nach etwa einer Woche am rechten Auge totale Blindheit eingetreten (mit einem winzigen Lichtfenster rechts außen, das aber etwa 1 Monat nach dem Verschattungsbeginn ebenfalls verschwand).
- Stationäre Aufnahme an der Augenklinik zu 4-tägiger Durchuntersuchung „auf Herz und Nieren“ brachte keinen Hinweis auf sonst ein gesundheitliches Problem.
- Auch MS wurde danach in Erwägung gezogen, aber sowohl die ad hoc ermöglichte Untersuchung auf MOG-Antikörper (durch Markus REINDL, Neurologie-Labor Innsbruck) als auch Alan EBRINGERS M.A.N.-Test (am King's College London an Seren aus der Zeit der Erblindung) waren eindeutig negativ.
- Seit HLA-DRB1 *0404 festgestellt worden war (was Belastung durch das „Shared Epitope“ bedeutet), stand Verdacht auf Proteus-reaktive Vaskulitis (Gefahr durch zu hohen Proteus-IgG-Antikörpertiter) im Raum.
- Eine Untersuchungsmöglichkeit für den Proteus-IgG-Antikörpertiter war trotz intensiver Suche in den Jahren 2004 bis 2008 nicht zu finden.
- Im November 2004 erfolgte eine heftige Harnwegsinfektion (≥ 10.000 Proteus-Keime/ml). Sofortige Ciprofloxacin-Behandlung war erfolgreich; bakteriologische Untersuchung drei Tage nach Ende der Antibiotika-Einnahme negativ. Seither wurde Proteus in Mittelstrahlharn-Proben mit der bakteriologischen Routinemethodik nie mehr nachgewiesen. Die Einführung der „10ml-Methode“ im August 2007 (siehe 2D) ergab jedoch ein anderes Bild.
- Bis zur Auswertung aller für die Erfassung des Proteus-Antikörpertiters archivierten Proben ist davon auszugehen, dass die Erblindung durch Polymyalgia rheumatica (als einer Proteus-reaktiven Vaskulitis) verursacht war. Histologische Belege für eine Riesenzellarteriitis fehlen. Eine Schläfenarterie-Biopsie ist nicht erfolgt; bei einer Biopsie von Schenkelmuskulatur und des Nervus suralis des linken Beines (Juli 2006) wurden an beiden Präparaten keine Belege für eine Vaskulitis gefunden.
- Dass BSG- und CRP-Werte nie auffallend hoch waren, könnte sich dadurch erklären lassen, dass die Entzündungsparameter im zirkulierenden Blut wegen der räumlich stark eingegrenzten Entzündung von Blutgefäßen die lokale Situation unterschätzen. Dazu passt, dass HAYREH et al. (1998b) in Fällen mit Okkulten Riesenzellarteriitis signifikant niedrigere Entzündungshinweise fanden als bei Patienten mit systemischer Arteriitis (S. 116).

- Bedarf an Messmöglichkeiten für den Proteus-IgG- Antikörpertiter besteht u. a.
 - 1.) als Warnung vor Erblindungsgefahr,
 - 2.) für die Früherkennung von Proteus-RA und Proteus-Vaskulitis, sowie
 - 3.) zu Vorkehrungen gegen Proteus-Infektionsgefahr bei MabThera-Behandlung von RA-Patienten (siehe Kap. 8B zum Rituximab-Problem S. 130).

2C-3: Keratoconjunctivitis sicca, Episkleritis und Skleritis:

Im Kapitel **2.4. Extraartikuläre Manifestationen und besondere Formen der rheumatoiden Arthritis** hat Lukas SCHMID die oben genannten Augenerkrankungen als charakteristische ophthalmologische Manifestationen hervorgehoben. Alle Aussagen des Autors zu den genannten drei Krankheitsbildern werden im Folgenden zitiert, um für die Zukunft zur Nachschau anzuregen, ob sich aus der Gewebsgruppe und einem aktuell hohen Proteus-IgG-Antikörpertiter Hinweise auf eine Proteus-reaktive Vaskulitis ableiten lassen. Die Mitbeteiligung von Gefäßentzündungen, die einer Proteus-reaktiven Vaskulitis entsprechen, erscheint mir nach den von SCHMID für Keratoconjunctivitis sicca und Episkleritis genannten Symptomen unwahrscheinlich, während seine Angaben zur Skleritis erwarten lassen, dass davon Betroffenen analog zu den neuen Möglichkeiten bei der Riesenzellerarteriitis bzw. einer Polymyalgia rheumatica künftig besser geholfen werden könnte als bisher.

2C-3.1 Keratoconjunctivitis sicca:

*„Die **Keratoconjunctivitis sicca** stellt die häufigste ophthalmologische Manifestation dar. Die Symptomatik beinhaltet Fremdkörpergefühl, Brennen und Lichtscheu, welche in windiger und trockener Umgebung verstärkt werden. Die Spaltlampenuntersuchung zeigt konjunktivale Injektionen und eine epitheliale Schädigung der Hornhaut bis hin zur filamentären Keratitis mit zusätzlicher Ablagerung von Schleimfäden und epitheliale Debris auf der geschädigten Hornhautoberfläche.“* (S. 35)

2C-3.2 Episkleritis:

*„Der Beginn der **Episkleritis** ist meistens abrupt, wenig schmerzhaft, jedoch verbunden mit Rötung und Irritationsgefühl. Der klinische Befund entspricht einer Vasodilatation der oberflächlichen episkleralen Gefäße und einem Ödem der Episklera. Der Befall kann lokalisiert oder diffus, ein- oder beidseitig sein. Der Verlauf ist mehrheitlich selbstlimitierend und benigne.“* (S. 36)

2C-3.3 Skleritis:

*„Im Gegensatz hierzu entspricht die **Skleritis** einer chronischen, destruktiven Vaskulitis der skleralen und episkleralen Gefäße. Der Schmerz ist meistens ausgeprägt, begleitend bestehen typischerweise eine Rötung, Lichtscheu und vermehrter Tränenfluss. Die Sklera ist druckdolent, öde-*

matös und livide verfärbt. Die vorderen Skleraabschnitte sind am häufigsten betroffen. Der Befall der hinteren Abschnitte verursacht variable Symptome abhängig von der Mitbeteiligung der Retina bzw. dem N. opticus. Die **nekrotisierende Skleritis** stellt eine seltene, das Auge bedrohende Verlaufsform dar und ist charakterisiert durch vaskulitische Gefäßverschlüsse mit progredienter Skleraausdünnung.

Speziell der entzündlich-nekrotisierende Typ der Skleritis ist häufig Ausdruck einer sich abzeichnenden oder bereits laufenden systemischen Vaskulitis.

Die „Scleromalacia perforans“ ist eine typischerweise ältere Patientinnen mit langdauernder RA betreffende, wenig entzündliche und häufig schmerzarm verlaufende Sonderform, mit gehäuft bilateraler Beteiligung.“ (S. 36)

2C-4: „Sekundäre Fibromyalgie“:

Beim aktuellen Stand des Wissens über die Ursachen bestimmter entzündlich-rheumatischer Autoimmunkrankheiten kann und sollte untersucht werden,

- ♣ ob hinter den Symptomen einer unklaren Fibromyalgie möglicherweise eine entzündliche Form von Weichteilrheuma steckt (weil dies einen wesentlichen Unterschied zur Primären Fibromyalgie – die als eine nicht-entzündliche weichteilrheumatische Erkrankung definiert ist – ausmachen würde). Mit den unten beschriebenen Schritten kann
- ♣ erstens abklärt werden, inwiefern eine mit versteckten bakteriellen Infektionen zusammenhängende Antikörperbildung die Entzündungsprozesse verursacht. Weist das Ergebnis einer Gesamt-IgG- oder Gesamt-IgA-Messung auf eine aktuelle oder überstandene Infektion hin, würde dies gegen eine Primäre Fibromyalgie sprechen.
- ♣ Zweitens könnte Heilung erzielbar sein, weil es sowohl für Proteus- als auch für Klebsiella-Infektionen geeignete Wege zur rechtzeitigen Entdeckung und Sanierung gibt.

Durch folgende Schritte lässt sich die Frage, ob hinter Weichteilrheuma eine entzündlich-rheumatische (möglicherweise heilbare) Erkrankung steckt, beantworten (betrifft Situation in Tirol):

- 1.) Man lasse sich vom Hausarzt oder einem Facharzt an die Blutbank Innsbruck überweisen, mit folgendem Ersuchen an das dortige HLA-Labor:
 - ♣ Erbeten wird Gewebstypisierung hinsichtlich der Gen-Loci HLA-B und HLA-DR (vierstellig),
 - ♣ sowie Gewinnung und Aufbewahrung einer Serum-Probe (zwei mal 0,8 ml).
- 2.) Sobald der HLA-Befund dem überweisenden Arzt zugestellt wurde (nach ca. 1 Woche), kann mit diesem das Ergebnis besprochen werden. Es bedeutet in HLA-Klasse I die Zahl B*27 erhöhtes Risiko für Klebsiella-reaktive Rheuma- oder Darmentzündungen (Morbus Bechterew, B27-Krankheit, Morbus Crohn). In HLA-Klasse II bedeuten die Zahlen HLA-DRB1 *0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *0413, *0901, *1001 oder *1402, dass das „Shared Epitope“ vorliegt, womit besondere Disposition für eine Proteus-reaktive Arthritis (Rheumatoide Arthritis, „Chronische Polyarthritis“, „CP“, „PCP“) oder für Proteus-reaktive Vaskulitis (Rheumatoide Vaskulitis, Polymyalgia rheumatica) gegeben ist.
- 3.) Wenn HLA-B27 positiv: Untersuchung von Gesamt-IgA und Gesamt-IgG an der Serologie-Abteilung des Department für Hygiene, Mikrobiologie & Sozialmedizin in Innsbruck (Probenabgabe Schöpfstraße 41/II), sowie Anmeldung des Bedarfs für Klebsiella-IgG-

Antikörpertiter (Kit durch Firma Euroimmun Austria lieferbar, Methode wird bei Dr. G. WALDER aufgebaut, sobald ausreichender Probendurchsatz zur Gewährleistung mindestens 14-tägiger Mess-Routine gewährleistet ist).

Bei HLA-Typus mit „Shared Epitope“: Gesamt-IgG-Messung in Serologie Innsbruck, Bedarf von Proteus-Antikörpertiter-Messungen anmelden bei **Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol** (A-6020 Innsbruck, Kochstraße 6, Tel/Fax 0512-280572, Email: rheuma-prophylaxe@gmx.at)

- 4.) Deutlich erhöhtes Gesamt-IgA spricht für eine Klebsiella-reaktive Erkrankung als Folge von Klebsiella-Infektion aus dem Dickdarm. Dann auch Klebsiella-IgG-Antikörpertiter zu messen.
- 5.) Erhöhtes Gesamt-IgG kann vor allem bei Belastung mit dem „Shared Epitope“ eine Proteus-reaktive Erkrankung (als Folge von Harnwegsinfektion oder Prostatitis mit *Proteus mirabilis* oder *P. vulgaris*) bedeuten. Dann zur Abklärung den Proteus-IgG-Antikörpertiter messen.

Nächste Frage: Welche Therapie kann zur Heilung und welche Präventionsmaßnahmen können zur nachhaltigen Vermeidung weiterer Schübe der betreffenden Rheuma-Form führen?

- A) Klebsiella-Infektionen werden durch „Aushungern“ von Klebsiellen im Dickdarm (dazu Broschüre „Gesundheitsfördernde Ernährungsweise für HLA-B27 Positive“ erhältlich bei **Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol**) unterbunden oder so gedrosselt, dass kein weiterer Schub (durch zu hohen Klebsiella-Antikörpertiter) zu befürchten ist.
- B) Vermeidung weiterer anti-Proteus-Antikörperbildung erfordert sorgsame Proteus-Suche mit der an der Bakteriologie Innsbruck (Dr. Cornelia MRAZEK) angebotenen 10ml-Methode (Steril-Filtration und Spezialnährboden; Mittelstrahl-Harnprobe nach Schulung in der Neuro-Urologischen Ambulanz), Sofort-Sanierung einer Proteus-Infektion durch Antibiotogramm-gestützte Antibiotika-Anwendung, anschließend sollte (zur Vermeidung von Wiederverkeimung) mittels Proanthocyane-haltigem Preiselbeer- oder Cranberry-Saft oder mit geeigneten Tees für Langzeit-Prävention gesorgt werden.

2D) Die „Proteus-Suche“: Wesentlich für Frühestdiagnose und Therapie:

Zum Prinzip:

Ein erhöhter Proteus-IgG-Antikörpertiter ist wesentliches Kriterium zur Diagnose sowohl der Frühstadien von RA bzw. PMR (als Proteus-reaktive Arthritis oder Proteus-reaktive Vaskulitis) als auch des fortgeschrittenen Stadiums dieser Krankheiten (siehe S. 109/110). Bei der Diagnose „Proteus-RA“ oder „Proteus-PMR“ stellt sich die Frage, ob von jener Proteus-Infektion, die zur Antikörperbildung Anlass gab, noch Keime im Harn zu finden sind (siehe unten).

Wenn zur Zeit eines Schubes *Proteus* im Harn nicht oder nur mit Spezialmethodik nachweisbar ist, darf dies nicht verwundern. Nach Erfahrungen bei der „Proteus-INITIATIVE 2007/08“ kann ein intaktes Immunsystem einen Proteus-Infekt meist abwehren, bevor urologische Symptome auftreten. Nach einem weitgehenden oder vollständigen Auslöschen der aktuellen Proteus-Infektion zirkulieren die für die Proteus-Abwehr produzierten B-Zellen sowie von diesen in Myriaden freigesetzte Antikörper zumindest mehrere Wochen, eventuell 2 bis 3 Monate in Blut und Lymphe. Dies kann weitere Entzündungen bewirken, bis der Antikörpertiter mangels Nachschub (weil *Proteus* bereits beseitigt ist, weshalb keine weiteren B-Zellen gegen *Proteus* aktiviert werden, und in Abhängigkeit von den Halbwertszeiten des Abbaus von B-Zellen und Antikörpern) unter jenen Grenzwert abgesunken ist, unter dem er keine weiteren entzündlichen Prozesse auslöst.

Wegen der langen Lebens- und Wirkungsdauer einmal gebildeter anti-Proteus-Antikörper ist es sehr wichtig, sowohl im Körper noch vorhandene Proteus-Keime als auch eine drohende Neuinfektion so früh zu entdecken, dass *Proteus* mit Antibiotika bekämpft werden kann, bevor das Immunsystem seine B-Zellen- und Antikörper-Produktion auf ein kritisch hohes Niveau anlaufen lassen musste. Hier geht es also darum, *Proteus* bereits in sehr geringer Keimzahl (weit unter 1000 Keimen pro ml Harn) zu entdecken, während die typischen Symptome von Harnwegsinfektionen mit Keimzahlen von mehr als 10.000/ml verbunden sind.

Zur Methodik der Proteus-Suche:

An der Bakteriologie-Abteilung des Department für Hygiene, Mikrobiologie und Sozialmedizin der Medizinischen Universität Innsbruck (Schöpfstraße 41, siehe oben) ist seit Sommer 2007 eine Anreicherungs- und Kultivierungsmethodik verfügbar, mit der Bakterien der Gattung *Proteus* praktisch ab 1 Keim/10 ml nachweisbar sind und bei positivem Proteus-Befund ein „Antibiogramm“ erstellt wird, dem zu entnehmen ist, gegen welche Antibiotika der betreffende Keim resistent und gegenüber welchen er sensibel ist, so dass er mit diesen bekämpft werden kann.

Die „Methode zur Detektion geringer Keimzahlen von *Proteus*-Arten im Harn“ wurde uns von Frau Dr. Ingrid Heller (Abt. Bakteriologie) folgendermaßen beschrieben:

- 1.) Filtration von 10 ml Harn durch ein Edelstahl-Vakuumfiltrationsgerät (Sartorius) mit Cellulose-Nitrat-Filter, Porengröße 0,45 µm (Sartorius)
- 2.) Transfer des Filters auf eine CPS3-Chrom-Agar-Platte (Biomérieux)
- 3.) Bebrütung über Nacht bei 36 °C
- 4.) Auswerten der Platte: Auszählen verdächtiger Kolonien zur Bestimmung der Keimzahl und Identifikation mittels Standardmethoden (z.B. API 20E)

Vorgangsweise bei der Probengewinnung:

Eine wichtige Voraussetzung für gute Ergebnisse liegt in der richtigen Vorbereitung und Durchführung der Abgabe von Mittelstrahlharn-Proben, die durch keine Keime von außen verunreinigt sein dürfen. In Innsbruck haben wir diesbezüglich volle Unterstützung gefunden in der Neuro-Urologischen Ambulanz (Leitung: Univ.-Prof. Dr. H. Madersbacher). Jeder Teilnehmer an der „Proteus-Initiative 2007/08“ (bzw. am aktuellen Programm „Proteus-Suche 2009“) erhält von den Schwestern der Neuro-Urologischen Ambulanz die Geräte und eine Gebrauchsanleitung für die „Reinigungs- und Harnabgabe-Zeremonien“. Die meisten von uns führen die Proben-Abfüllung alle drei bis vier Wochen in der eigenen Wohnung durch und bringen die Probe dann zur Probenannahmestelle Schöpfstraße 41, manche ziehen es vor, sich in den genannten Wochen-Intervallen einen Termin für die Proben-Gewinnung in der Neuro-Urologischen Ambulanz geben zu lassen, und bringen dann ihre jeweilige Probe (in einem gut verschließbaren 70ml-Gefäß) samt Begleitschein persönlich zur Bakteriologie.

Erzielte Ergebnisse:

Jede Probe zur Proteus-Suche wurde bisher parallel nach zwei Methoden untersucht:

- A) Nach der 10ml-Methode, wie oben beschrieben. Die Entdeckung auch sehr geringer Keimzahlen von *Proteus* setzt zweierlei voraus: Es bedarf erstens einer Anreicherung der Keime durch Filtration von 10ml Harn auf einem sterilen Filter. Und zweitens ist durch die angegebene Chrom-Agar-Platte ein für *Proteus* optimales Nährmedium garantiert, so dass jeder auf dem Filter sitzende Proteus-Keim anwachsen kann und zählbar wird.
- B) Parallel dazu wurde auch nach der Routine-Methode untersucht. Dabei werden mit steriler Öse nur etwa 0,1 µl Harn entnommen, der auf einem für vielerlei Bakterien mehr oder weniger gut

geeigneten Nährmedium ausgestrichen und bebrütet wird. Diese Routine-Methode ist aber auch mit einer Testung des Harns auf eventuell vorhandene antibiotische Substanzen verbunden. Dadurch wird zum einen überprüft, ob bei Proben, die mit der 10ml-Methode positiv ausfallen, auch das Routine-Verfahren eine Infektion angezeigt hätte. Zum andern ist durch den Test auf eventuell vorhandene antibiotische Stoffe gesichert, dass solche Substanzen nicht zu Negativ-Befunden mit der 10ml-Methode Anlass gegeben haben.

In der Zeit vom 23. Juli 2007 bis Jahresende 2008 wurden 188 Proben untersucht. Davon waren 17 Proben (die 9 Personen betrafen) positiv. Es wurde 10 Mal *Proteus mirabilis*
6 Mal *Proteus vulgaris*
und 1 Mal *Proteus spec.* gefunden.

Diese Befunde ermöglichen – neben ihrer Bedeutung für Therapie und Prophylaxe – zwei interessante Aussagen zur Methodik:

- 1.) Alle 17 parallel zu den positiven Proben geführten Routine-Proben wurden bezüglich *Proteus* als steril befundet. Dies bedeutet, dass solche Infektionen der oberen Harnwege nicht nur wegen der subklinisch bleibenden Symptome im Regelfall unentdeckt bleiben, sondern selbst dann, wenn Verdacht auf einen Harnwegsinfekt besteht, bei bakteriologischer Routine „steril“ erscheinen.
- 2.) Dass rund 90 % aller Proben trotz der Anreicherungsmethode negativ blieben, beweist, dass es bei entsprechender Sorgfalt durchaus möglich ist, Mittelstrahlharn-Proben ohne Verunreinigung von außen zu gewinnen.

Dass von 188 Harnproben nur 17 positiv waren, hängt damit zusammen, dass sich an der „Proteus-INITIATIVE 2007/08“ bzw. der „Proteus-Suche 2009“ keine Patienten mit einer floriden RA beteiligt haben. Die Rheuma-Ambulanz der Universitätsklinik Innsbruck hat von dieser Untersuchung bisher noch nicht Gebrauch gemacht.

2E) Proteus-reaktive Arthritis und Juvenile Arthritiden:

Von Ulrich NEUDORF (2003), der im Rheumatologie-Lehrbuch von HETTENKOFER (Hrsg., 2003) das Kapitel über >>Juvenile Arthritiden<< bearbeitet hat, werden hinsichtlich der Nomenklatur für im Kindesalter auftretende Rheuma-Formen folgende drei Namen angeführt:

- Juvenile rheumatoide Arthritis (JIA), American College of Rheumatology (ACR)
- Juvenile chronische Arthritis (JCA), European League against Rheumatism (EULAR) und WHO
- Juvenile idiopathische Arthritis (JIA), EULAR

Lars HUBER bezieht sich in seinem RA-Beitrag **2.2. Das Frühstadium** zwei Mal auf Symptome „bei jüngeren Patienten“, ohne eine der obigen Bezeichnungen anzusprechen. Aus meiner als Manuskript verteilten Arbeit aus 2004 möchte ich hier eine Anregung zitieren, um aus einem Dilemma zu führen, das von NEUDORF (2003) so ausgedrückt wird: „Die Einteilung dient dem Zweck, sich dem Krankheitsbild kindliches Rheuma – in Unkenntnis einer klaren Ätiologie – zu nähern. Die Beschreibungen können dabei fehlerhaft bzw. inkomplett sein, deshalb ist die Differenzialdiagnose wichtig.“ (l.c., p.78)

Bei PECHLANER (2004) findet sich folgende auf kindliches Rheuma bezogene Stelle: *„Unschöne es eine überaus lohnende Aufgabe, bei Verdacht auf „Juvenile idiopathische Arthritis“ durch Bestimmung der HLA-Gruppe zu klären, ob – bei HLA-B27 – an Klebsiella-reaktive Arthritis bzw. Morbus Bechterew im Frühstadium (Pre-AS) zu denken ist, oder – bei HLA-DR1/DR4 – Rheumatoide Arthritis vorliegen könnte. Es empfiehlt sich, den Gang zum HLA-Labor einer Blutbank mit dem Ersuchen um Abtrennung und Gefrier-Konservierung einer Serum-Probe zu verbinden, weil damit gute Voraussetzungen vorliegen, in Abhängigkeit vom HLA-Befund durch Quantifizierung von Klebsiella- bzw. Proteus-Antikörpern eventuell eine Klebsiella- oder eine Proteus-reaktive Arthritis mit großer Sicherheit diagnostizieren und dann auch richtig behandeln zu können.“* (l.c., p.17)

Bezüglich Morbus Bechterew (und neuere Literatur aus der EBRINGER-Gruppe) sei hier auf PECHLANER (2008) verwiesen, während bezüglich der bei Verdacht auf eine juvenile „Proteus-reaktive Arthritis“ zu wählenden Vorgangsweise die jetzige Abhandlung die Wege weist.

3. Therapieprinzipien von Adrian FORSTER:

Dieser Beitrag leitet über zu den Kapiteln 4 bis 10, die auf die verschiedenen Bereiche medikamentöser Therapien fokussiert sind. Zum Unterkapitel **3.1. Therapieziel Remission** ist zu sagen, dass für alle Mitautoren dieses Lehrbuches in Ermangelung von angemessener Information über die Proteus-Hypothese die RA als „Autoimmunkrankheit von unbekannter Ätiologie“ gilt, deren Symptome es mit einem Arsenal medikamentöser Stoß- und/oder Langzeitbehandlungen so effizient wie möglich zu bekämpfen gilt, um das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen oder durch die richtige Dauermedikation gar stoppen zu können. Mit den Worten von Adrian FORSTER lautet dieses Credo so: *„Noch vor kurzer Zeit hatte man sich therapeutisch zumeist lediglich mit einer Reduktion der Krankheitsaktivität zufrieden zu geben. Seit Einführung der Biologika ist aber das Erreichen einer Remission bei der Mehrzahl der Patienten realistisch geworden.“* (S. 42)

Adrian FORSTER untermauert diese Einleitung mit zehn Publikationen aus den Jahren 2004 bis 2007. Er dokumentiert damit die eingeschränkte Aufnahmebereitschaft auch der zitierten Autoren gegenüber Erkenntnissen, aus denen Ursachen-bezogene Therapie-Möglichkeiten ableitbar gewesen wären. Ich gebe zu bedenken, dass von den beiden wichtigen Veröffentlichungen von EBRINGER, RASHID & WILSON aus 2003 die eine (EBRINGER et al. 2003a) schon im Jahr 2002 durch Manuskript-Beurteilungen für das Scandinavian Journal of Rheumatology in Umlauf gewesen ist, und die andere ebenfalls bereits 2002 im Kreis von mehr als fünfzig Autoren, die am Symposium „Frontiers in Autoimmunity“ des NATO Science Programme in Keszthely beteiligt waren, diskutiert worden ist.

„Die großen Fortschritte in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis während der letzten 5-10 Jahre darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass immer noch etwa 1/3 der Patientinnen und Patienten auf alle verfügbaren Medikamente ungenügend oder gar nicht ansprechen“ schrieb Prof. Dr. med. Beat A. MICHEL (Klinikdirektor Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin am UniversitätsSpital Zürich) im Vorwort zum Buch von A. FORSTER. Es schmeckt

bitter, dass fünf dieser zehn Jahre hinsichtlich des Aufgreifens, der Weiterentwicklung und der Anwendung der Proteus-Hypothese für die Früherkennung der RA sowie für Behandlungsmöglichkeiten, die ohne gravierende Nebenwirkungen zum Ausheilen ohne Dauerschäden führen hätten können, vergeudet wurden. Die im vorliegenden Lehrbuch präsentierten Aspekte für die Therapie der RA werden sich – davon bin ich fest überzeugt – als leidvolle und überaus kostenintensive Fußabdrücke eines Irrweges erweisen, den die Rheumatologie besser bereits heute als erst morgen verlassen sollte.

Weltweit sind es Millionen von RA-Betroffenen, denen mit einer fachkundig überprüften, weiter ausgebauten und patientengerecht angewandten Proteus-Hypothese so geholfen werden könnte, dass die RA (zumindest alle Proteus-reaktiven Fälle) – teils im Zusammenwirken von Fachärzten für Rheumatologie und Urologie, im Regelfall aber wohl durch kundige Hausärzte, Internisten und Kinderärzte – zum Verschwinden gebracht werden kann. Biologika-Entwickler und Produzenten von Basistherapeutika mögen ob solcher Aussichten erschrecken, andererseits sollte die labormedizinische Branche die Zeichen der Zeit erkennen. Sie müsste durch ein rasch entwickeltes Diagnostika-Angebot den Aufbruch hin zu Früherkennung, Heilbehandlung und Prävention begleiten, und könnte so von einer ganz neuen win-win-Situation im Gesundheitswesen profitieren.

Am 17. Juni 2008 hat mir der **Naturwissenschaftlich-Medizinische Verein in Innsbruck** die Gelegenheit geboten, mit dem Vortrag zum Thema >>Autoimmunität in neuem Licht: Das Adaptive Immunsystem des Menschen und die „Molekulare Mimikrie“<< die in der aktuellen Arbeit für die „Proteus-INITIATIVE 2007/08“ auf die Früherkennung und die Prävention von Proteus-reaktiver Arthritis und Proteus-reaktiver Vaskulitis ausgerichteten Bemühungen in einen größeren Rahmen zu stellen und einen Ausblick auf die Vermeidbarkeit auch anderer heute mit den Makeln „Ätiologie unbekannt“, „zur Chronifizierung neigend“ und „nur durch Symptombekämpfung beherrschbar“ belasteter Autoimmunerkrankungen zu geben. Ich darf hier über die der Vortragseinladung beigefügte Kurzfassung informieren, werde mich aber dann wieder dem von Paul EHRLEICHS „Horror autotoxicus“ geprägten Lehrbuch über das aktuelle Spektrum medikamentöser Symptombehandlungen zuwenden:

„Publikationen aus 2003-2007 haben für drei rheumatische sowie zwei neurologische Autoimmunkrankheiten erwiesen, dass Schübe dieser Leiden durch Antikörperbildung des Adaptiven Immunsystems gegen bestimmte Bakterien (und „molekulare Mimikrie“) bedingt sind. Das neue Bild von der Ätiologie der betreffenden Krankheiten sollte nun in klinischen Studien überprüft (einer potentiellen Falsifikation im Sinne POPPERs unterworfen) und für Betroffene nutzbar werden. Klebsiella-Infektionen verursachen Morbus Bechterew und Morbus Crohn, anti-Proteus-Antikörper (IgG) Rheumatoide Arthritis sowie Polymyalgia rheumatica, Acinetobacter-Antikörper Multiple Sklerose und das Creutzfeldt-Jakob Syndrom.“

Wenn A. FORSTER zu **3.2. Rascher Therapiebeginn** einleitend feststellt „Anhaltende Spontanremissionen treten in weniger als 10% auf. Nach einer Krankheitsdauer von 3 Monaten sind sie sehr selten, und zu diesem Zeitpunkt lassen sich radiologisch bei 10-25% der Patienten bereits erste erosiv-destruktive Läsionen erkennen.“ (S. 42), sollte folgendes mitbedacht werden:

- 1.) Es ist gefährlich, die Seltenheit von Spontanremissionen in Zahlen zu fassen, die von den Erfahrungen in Rheuma-Kliniken ausgehen. Dem Leser vermittelt dieses Zitat den Eindruck, hier gelte für den Durchschnitt der Bevölkerung, was sich in Wirklichkeit auf die vom Hausarzt (oder mit Hausmitteln) nicht heilbaren RA-Fälle bezieht.
- 2.) Zu den von der EBRINGER-Gruppe bezüglich der „Proteus-RA“ aufgezeigten Fakten zählt der das Kommen und Gehen von RA-Schüben erklärende Wechsel von Infektion und erfolgter Abwehr von Proteus durch das Adaptive Immunsystem. Dass viele Harnwegsinfektionen mit *Proteus*-Arten offensichtlich vor dem Auftreten von urologischen Symptomen enden, also unerkannt bleiben, macht einerseits verständlich, dass deren kausaler Zusammenhang mit RA-Attacken verborgen geblieben ist, lässt andererseits aber auch erwarten, dass viele Betroffene wegen vorübergehender und erträglich gebliebener RA-Symptome keinen Arzt aufsuchen.

Bei der Selbsthilfegruppe **Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol** haben sich viele Betroffene wegen aktueller oder verschieden lang zurückliegender Schübe zur Mitarbeit eingefunden. Wenn aus diesem Personenkreis in mittlerweile bald vierjähriger Beobachtungszeit nur ganz selten Verschlechterungen gemeldet wurden, dann mag dies teilweise damit zusammenhängen, dass diese Leute verstanden haben, wie man als „SE“-Träger für gute Nierenspülung sorgen soll und kann, und dass man auf ein eventuelles Wiederauftreten von *Proteus* nicht nur zu achten, sondern auch schnell zu reagieren hat. Eine Dame in unserer Gruppe hat zwischen dem 8. VIII. 07 und 21. V. 08 bei 8 ca. monatlich durchgeführten Harn-Untersuchungen auf *Proteus* stets negative Befunde erhalten. Erst die 9. Kontrolle (24. VI 08) war positiv, worauf für fünf Tage das vom Urologen verschriebene Antibiotikum eingenommen und seither weder Proteus gefunden noch RA gespürt wurde.

- 3.) Rheumatologen sollten ab sofort jeden ihrer RA-Patienten zur potentiellen Falsifikation der „Proteus-Hypothese“ im Sinne EBRINGERS benützen. Auf der Basis diesbezüglich wichtiger Parameter könnte besser als bisher beurteilt werden, welche Veränderungen im klinischen Bild wodurch bewirkt wurden. Klienten einer Arztpraxis dürften so dank der Hinzunahme bakteriologischer und serologischer Parameter ihre „Spontanremission“ kausal verstehen und als Heilerfolg ihres Arztes einstufen.

4. Nichtsteroidale Antirheumatika von Michael GENGENBACHER, Peter JÜNI, Sven TRELLE:

Die Autoren geben in klug geraffter Form einen guten Überblick über Wirkungsweise und unerwünschte Nebenwirkungen häufig verschriebener nichtsteroidaler Antirheumatika. Ich zitiere hier fünf Passagen, und kommentiere diese unter Hinweis auf das „Change is overdue!“ von Seite 97 folgendermaßen: Auf der etablierten Rheumatologie lastet die Bringschuld, nach langer und allzu einseitiger Pflege des „state of the art“ im Sinne einer „Kunst der Wirkstoff-Wahl“ nun den reichen Fundus publizierter Forschungsergebnisse in ärztlichem Bemühen dafür zu nützen, um baldigst ätiologisch fundierte Diagnosen und zu Heilung führende Therapien anbieten zu können.

- „Weltweit nehmen mehr als 300 Millionen Menschen regelmäßig nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) ein.“ (S. 48)
- „Ein relevanter Anteil der Patienten entwickelt unter chronischer NSAR-Einnahme Ulzera im oberen Gastrointestinaltrakt. In 1% pro Jahr treten unter NSAR schwerwiegende Komplikationen auf (Blutungen, Perforationen oder Strikturen).“ (S. 48)
- „Auch nicht-selektive Substanzen wie Diclofenac und Celecoxib können im Vergleich zu Placebo vermehrt kardiovaskuläre Komplikationen hervorrufen.“ (S. 49)
- „Dabei ist zu berücksichtigen, dass NSAR bei rheumatoider Arthritis nur eine symptomatische Wirkung aufweisen, jedoch den Krankheitsverlauf beziehungsweise die Gelenkzerstörung nicht beeinflussen.“ (S. 49)
- „NSAR können die Ovulation beeinflussen, respektive verzögern. Während der Schwangerschaft können NSAR bis zur 32. Schwangerschaftswoche rezeptiert werden, ab der 32. Schwangerschaftswoche sind NSAR kontraindiziert (Nierenschaden, Verschluss des Ductus arteriosus Botalli).“ (S. 51)

5. Glukokortikoide von Peter DROSTE, Paul HASLER:

Dieser Beitrag bietet auf knapp vier Textseiten sehr viel an Wissenswertem. Ich greife drei Passagen heraus, um diese aus meiner Erfahrung kurz zu kommentieren.

5.4. Klinische Wirkung und Therapieprinzipien: „Bei der RA werden orale Kortikosteroide als Induktionstherapie und Überbrückungstherapie bis zum Wirkungseintritt der herkömmlichen Basistherapeutika eingesetzt. - - - Wegen der im Verlauf nachlassenden Wirkung und den zunehmenden Nebenwirkungen wird eine Therapiedauer über 6 Monate kontrovers diskutiert.“ (S. 54)

Bei sehr schmerzhafter Proteus-RA können Glukokortikoide helfen, die Zeit bis zum Rückgang des Proteus-IgG-Antikörpertiters (fast) nebenwirkungsfrei zu überbrücken.

„Die Puls-Therapie wird vorzugsweise zur Behandlung akuter Exazerbationen oder bei drohenden Organkomplikationen, z. B. bei der rheumatoiden Vaskulitis, eingesetzt. - - - Allerdings sollte aufgrund mangelnder Daten aus kontrollierten Studien und der höheren Nebenwirkungsrate diese Art der Therapie nur sehr zurückhaltend und in ausgewählten Situationen angewandt werden.“ (S. 55)

Es war diese Art der Puls-Therapie, an die ich mich nach der Erblindung am rechten Auge als Notnagel gehängt hätte, falls im Wettlauf zur Vermeidung weiterer Attacken meiner Proteus-reaktiven Vaskulitis (S. 117) ernste Schwierigkeiten aufgetreten wären.

5.5. Nebenwirkungen: „Vor allem die Dauertherapie geht mit multiplen Nebenwirkungen einher; unter anderem Osteoporose mit Anstieg des Frakturrisikos, gastrointestinale Ulzera und Blutungen (insbesondere zusammen mit NSAR), Verminderung der Glukosetoleranz, Neigung zu Infektionen und Störung der Hypothalamus-Nebennierenrinden-Achse. - -“ (S. 55)

Videant doctores rheumatologiae, ne quid detrimenti capeat sanitas rei publicae. Wir (damit sind die an der Selbsthilfegruppe **Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol** beteiligten RA-Betroffenen gemeint, die wir sehr dafür eintreten, dass bisher versäumte Nachbesserungen für die fachärztliche Betreuung der Bevölkerung nun umgehend erfolgen und möglichst vielen zugänglich werden) rechnen damit, dass nach einer bald und verantwortungsbewusst vollzogenen Wende hin zu (Früh)-

Diagnose sowie zu wohlverstandener Therapie und Prävention von Proteus-RA der Kelch von Glukokortikoid-Dauertherapien an diesen Leidträgern vorübergeht.

6. Herkömmliche Basistherapeutika von Adrian CIUREA:

„Konventionelle Basistherapeutika sind Medikamente mit üblicherweise langsamem Wirkungseintritt, welche nicht nur symptomatisch wirken, sondern auch den Verlauf des Destruktionsprozesses günstig beeinflussen können (Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)). Ziel der Behandlung ist das Erreichen einer minimalen entzündlichen Krankheitsaktivität im Sinne einer partiellen Remission und günstigstenfalls die vollständige Suppression der Entzündung (komplette Remission).“ (S. 60) Dazu sei zweierlei angemerkt:

- Eine Medikation, die zwar eine Verringerung entzündlicher Krankheitsaktivität zu bewirken vermag, aber ohne Einblick in die kausalen Zusammenhänge verschrieben wird, ist und bleibt Symptombehandlung.
- Methodisch korrektes „Hypothesis-Testing“ zur potentiellen Falsifikation der „Proteus-Hypothese“ hat darauf Bedacht zu nehmen, dass alle DMARDs durch irgendwelche Eingriffe in die angeborene und/oder adaptive Immunabwehr wirksam sind.

Nach **6.1. Einleitung** – worin CIUREA nach der oben zitierten Passage klarstellt, dass sich sein Beitrag auf Monotherapien mit DMARDs beschränkt – folgen die Unterkapitel **6.2. Methotrexat**, **6.3. Leflunomid**, **6.4. Sulfasalazin**, **6.5. Antimalarika**, **6.6. Goldsalze**, **6.7. Cyclosporin A** sowie **6.8. Minocyclin**, von denen jedes wertvolle Information über das Wirkprinzip und die praktische Anwendung, über vorliegende Studienergebnisse und die Vielfalt beobachteter Nebenwirkungen dieser Substanzen liefert.

Für alle diese Wirkstoffe gilt, dass sie in das Native und/oder Adaptive Immunsystem eingreifen. Dazu drängt sich mir folgende Frage auf: Werden Basistherapeutika-Konsumenten von den verschreibenden Ärzten angemessen darüber informiert, dass sie wegen der (bzw. für die Dauer der) Einnahme derartiger Medikation zu jenem Kreis von „Personen mit geschwächtem Immunsystem“ gehören, denen z. B. in Zeiten einer drohenden Influenza-Epidemie zur Impfung geraten wird?

7. TNF-Hemmer von Adrian FORSTER:

Unterkapitel **7.1. Einleitung** sei wegen seiner hohen Informationsdichte vollständig zitiert:

„Durch die TNF-Hemmer wurde die Behandlung der RA revolutioniert. Bei der Anti-TNF-Therapie kommen biotechnologisch hergestellte Substanzen zum Einsatz, die aufgrund pathophysiologischer, molekularbiologischer Kenntnisse entwickelt wurden. Wie unten ausgeführt ist die klinische Wirksamkeit der TNF-Hemmer in der Monotherapie allerdings kaum besser als der am häufigsten eingesetzten Substanz Methotrexat.“

Gegenüber den herkömmlichen Basistherapeutika sind die Hauptvorteile der TNF-Hemmer der raschere Wirkungseintritt, die bessere antierosive Wirkung, die gute Verträglichkeit und die universelle Kombinierbarkeit mit herkömmlichen Medikamenten.

Die hohen Kosten und das Infektionsrisiko gebieten aber einen vorsichtigen Einsatz, der dem Facharzt für Rheumatologie vorbehalten werden sollte.“ (S. 74)

Im Unterkapitel **7.2. Wirkprinzip** wird das diesbezüglich Wesentliche über Etanercept (Enbrel®), Infliximab (Remicade®) und Adalimumab (Humira®) gut erläutert. Es folgt Unterkapitel **7.3. Studienergebnisse** mit den Schwerpunkten **7.3.1 Klinische Wirkung**, **7.3.2. Antierosive Wirkung** und **7.3.3. Wirkung auf Lebensqualität und**

sozioökonomische Bedeutung, ich kann jedoch aus Platzgründen nur aus **7.4. Nebenwirkungen und Probleme der Anti-TNF-Therapie** sowie **7.5. Praktische Anwendung** einzelne Passagen zitieren, die wir im Zusammenhang mit dem „Rituximab-Problem“ (S. 130) brauchen:

„**Infekte im Allgemeinen:** Retrospektive Beobachtungsstudien anhand großer RA-Register legen nahe, dass das Risiko für Infektionen unter TNF-Hemmern im Vergleich zu herkömmlichen Basismedikamenten ungefähr doppelt so hoch ist.“ (S. 78)

„**Tuberkulose:** Die Tuberkulose stellt eines der Hauptprobleme dar. Unter den Anti-TNF-Antikörpern Infliximab und Adalimumab wird eine klinische Tuberkulose häufiger als unter Etanercept beobachtet. - - Bei den meisten der unter TNF-Hemmern auftretenden Tuberkulosen handelt es sich um Reaktivierungen einer latenten Tuberkulose. Solche Fälle wurden insbesondere in Ländern mit hoher Durchseuchungsrate beobachtet. Die meisten dieser Reaktivierungen haben sich atypisch präsentiert. Die Tuberkulosemanifestationen waren häufig extrapulmonal, und in etwa einem Drittel wurden disseminierte Formen angetroffen mit zumeist hoher Mortalität.“ (S. 78)

„**Vaskulitis:** Die Vaskulitis ist eine sehr seltene, aber ernste Komplikation der Anti-TNF-Therapie. - - - Wenn unter TNF-Hemmern eine Vaskulitis auftritt, sollte die TNF-Hemmung abgebrochen werden und eine Behandlung mit Steroiden und Antihistaminika mit und ohne Immunsuppressiva eingeleitet werden.“ (S. 81)

„**Abklärungen und Maßnahmen vor Therapiebeginn:** † Abschätzung des Risikos für Neuinfektionen“ steht an erster Stelle; an zweiter Stelle folgt: † Suche nach latenten Infektionen, insbesondere Tuberkulose (Anamnese, Thorax-Aufnahme, Haut- oder/und Bluttest).“ (S. 84)

„**Überwachung:** Eine engmaschige klinische Überwachung hinsichtlich Therapieeffekt, Nebenwirkungen und Risiken für Nebenwirkungen (Infekte) ist unabdingbar. Am besten erfolgt diese im Rahmen eines klinischen Qualitätsmanagements, wie es z.B. in der Schweiz mit dem Swiss Clinical Quality Management (SCQM) zur Verfügung steht.“ (S. 84)

„**Maßnahmen bei Infektionsverdacht:** Schon vor Aufnahme einer Anti-TNF-Therapie sind die Patienten gut zu instruieren, sich bei Infektionsverdacht und insbesondere Fieber prompt bei einem Arzt vorzustellen. - - - “ (S. 85)

8. Rituximab von Diego KYBURZ:

Rituximab bzw. MabThera® ist ein Problemfall der besonderen Art. Zunächst ist dieser Antikörper – dessen Wirkprinzip in der B-Zell-Depletion besteht – für die Behandlung von B-Zell-Lymphomen entwickelt worden, er ist jedoch seit mehreren Jahren auch für RA-Behandlungen zugelassen. ABER: Keine der bisherigen Untersuchungen zur Prüfung der Wirksamkeit und der bei der Behandlung von RA-Patienten zur Risiko-Minimierung erforderlichen Abklärungen und Maßnahmen vor und während der Therapie hat Bedacht darauf genommen, dass bei Vorliegen einer Proteus-RA eine generelle B-Zell-Depletion

- 1.) nicht in Kauf genommen werden muss, weil sich der Proteus-IgG-Antikörpertiter viel sinnvoller durch Proteus-Suche und -Bekämpfung absenken lässt, und
- 2.) besondere Vorkehrungen eingefordert werden müssen, weil sich aus einer versteckten Harnwegsinfektion mit *Proteus* durch die mit Rituximab bezweckte Ausschaltung des Adaptiven Immunsystems gefährliche Erkrankungen entwickeln können, die es nach dem Vorsorgeprinzip rechtzeitig abzuschätzen und auszuschalten gilt.

8.1. Wirkprinzip:

„Rituximab (MabThera®) ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen B-Lymphozyten gerichtet ist. Rituximab bindet spezifisch das Oberflächenmolekül CD20 auf B-Lymphozyten. CD20 wird während der B-Zellentwicklung ab dem Stadium der Prä-B-Zelle bis zur reifen B-Zelle exprimiert. Wenn sich eine B-Zelle zu einer antikörperproduzierenden Plasmazelle differenziert, verliert sie jedoch diesen Marker. Dies ist von großer Bedeutung, da Rituximab alle Zellen, die CD20 auf der Oberfläche tragen, abtötet. - - - Innerhalb weniger Tage kann im peripheren Blut von mit Rituximab behandelten Patienten eine Verminderung der B-Lymphozyten auf unter 2% gemessen werden. Die B-Zell-depletierende Wirkung von Rituximab hält nach einer Behandlung in der Regel über viele Monate an bis B-Lymphozyten im peripheren Blut wieder messbar werden - - -.“ (S.90)

8.2. Praktische Anwendung:

„Rituximab ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit schwerer RA, die auf einen oder mehrere TNF-Hemmer nicht genügend angesprochen haben. Zudem verlangt die Zulassung eine Kombinationstherapie mit Methotrexat, da die Kombinationstherapie in den initialen Studien eine bessere Wirkung gezeigt hatte als eine Monotherapie mit Rituximab.“ (S. 90)

8.3. Studienergebnisse:

8.3.1. Klinische Wirksamkeit: Die REFLEX-Studie (Phase III) hat nicht nur ergeben,

† „dass über 50% der auf einen oder mehrere TNF-Blocker resistenten Patienten ein Ansprechen auf Rituximab zeigten“ (S. 91), in dieser PhaseIII-Studie konnte auch

† „ein signifikant geringeres Ansteigen des Sharp-Scores als Maß für die erosiv-destruktiven Veränderungen festgestellt werden. Rituximab ist somit bei RA wirksam auf die klinisch fassbare Entzündung sowie auf die erosiv-destruktiven Veränderungen. - - - Die knochendestruktiven Prozesse scheinen von der Gelenkentzündung teilweise entkoppelt zu sein, - - -“ (S. 91/92)

8.3.2. Nebenwirkungen: „- - - Von besonderem Interesse bei der Anwendung von Rituximab ist die Infektionsrate. In den großen RA-Studien war die Inzidenz von schweren Infektionen leicht erhöht, wobei verschiedenste Infektionen auftraten. Sowohl bei onkologischen als auch bei Patienten mit RA wurde jedoch keine Häufung von Infektionen mit opportunistischen Erregern festgestellt. Insbesondere ist die Tuberkulose-Inzidenz unter Rituximab-Behandlung nicht erhöht. Ein Tuberkulose-Screening ist deshalb vor Therapiebeginn mit Rituximab nicht notwendig.“ (S. 92)

8A) Ungereimtheiten:

8A-1: Kein Tuberkulose-Screening bei RA?

D. KYBURZ zieht aus der Tatsache, dass „die Tuberkulose-Inzidenz unter Rituximab-Behandlung nicht erhöht“ ist, den Schluss, ein Tuberkulose-Screening sei „deshalb vor Therapiebeginn mit Rituximab nicht notwendig.“ (S. 92) Bedenkt man jedoch, dass einerseits betont worden ist, Rituximab sei zugelassen „für die Behandlung von Patienten mit schwerer RA, die auf einen oder mehrere TNF-Hemmer nicht genügend angesprochen haben“ (S. 90), andererseits A. FORSTER betont: „Vor Aufnahme einer Anti-TNF-Therapie ist bei allen Patienten nach

einer durchgemachten Tuberkuloseinfektion zu suchen.“ (S. 79), so erkennt man, dass vor Therapiebeginn mit Rituximab ein Tuberkulose-Screening sehr wohl stattgefunden haben muss (wenn auch nicht unmittelbar vor Therapiebeginn).

8A-2: Ist B-Zell-Depletion die einzige Wirkung von Rituximab?

Zum Wirkprinzip wurde festgestellt, dass Rituximab als monoklonaler Antikörper

- „gegen B-Lymphozyten gerichtet ist“, wobei der Antikörper spezifisch
- „das Oberflächenmolekül CD20 auf B-Lymphozyten“ bindet. (S. 90)

Der Marker CD20 wird nur vom Stadium der Prä-B-Zelle bis zur reifen B-Zelle exprimiert. Er geht verloren, sobald aus B-Zellen Plasmazellen wurden. Das Depletieren von B-Zellen beschränkt sich also auf den Nachwuchs der die Proteus-IgG-Antikörper massenhaft abstoßenden Plasmazellen, nicht auf die eigentliche Antikörperquelle des Immunsystems.

Aus der Formulierung „Wenn sich eine B-Zelle zu einer antikörperproduzierenden Plasmazelle differenziert“ ergibt sich insofern eine Unschärfe, als bereits reifende B-Lymphozyten innerhalb der Zelle Antikörper produzieren, aber nicht abstoßen. Andererseits bedeutet der Satz „Innerhalb weniger Tage kann im peripheren Blut von mit Rituximab behandelten Patienten eine Verminderung der B-Lymphozyten auf unter 2% gemessen werden“ (S. 90), dass KYBURZ die gerne als „Antikörperfabriken“ angesprochenen Plasmazellen nicht unter die B-Lymphozyten zählt. Diese haben mehrwöchige Halbwertszeiten, was mit dem kurzfristigen Absinken der B-Lymphozyten (inklusive deren Plasmazell-Stadium) auf 2% unvereinbar wäre. Die Aussage „Die B-Zell-depletierende Wirkung von Rituximab hält nach einer Behandlung in der Regel über viele Monate an bis B-Lymphozyten im peripheren Blut wieder messbar werden“ (S. 90) passt hingegen zu den über die Ätiologie von RA publizierten Befunden der EBRINGER-Gruppe, weil mit dem Ausschalten von B-Zellen auch der Nachschub an Proteus-IgG-Antikörpern (und deren Wirkung als Autoantikörper zufolge von Molekularer Mimikrie) zu erliegen kommt, was die klinischen Symptome bessern muss.

Hinsichtlich der auf Seite 92 betonten „erosiv-destruktiven Veränderungen“, mit der Information, dass die „knochendestruktiven Veränderungen - - - von der Gelenkentzündung teilweise entkoppelt zu sein“ scheinen, ist an GAY & HUBER zu erinnern, die (siehe Seite 106) im Unterkapitel über Synoviale Fibroblasten festgestellt haben, „dass neben dem zytokinabhängigen inflammatorischen Signalweg der Gelenkerstörung bei RA ein zytokinunabhängiger Pathway für die Aktivierung von RA-SFs verantwortlich ist. - - -“ (S. 18). Vor diesem Hintergrund ist allerdings zu fragen, ob Rituximab nur im Wege der B-Zell-Depletion wirkt.

Wird man im Diskussionsforum von Band 96 (2009) der Ber. nat.-med. Verein Innsbruck zu dieser offen gebliebenen Frage eine angemessene Antwort lesen können?

8B) Das Rituximab-Problem:

Das >> 6. Immundiagnostische Meeting << in Dresden (7.- 9. X. 08) hatte mit seinem Generalthema „Moderne Diagnostik und Therapie immunologisch bedingter Erkrankungen“ einen günstigen Rahmen geboten, eine bis dahin unberücksichtigt geblie-

bene Vorkehrung für bestmögliche Sicherheit bei jeder MabThera-Behandlung von RA-Patienten zur Diskussion zu stellen. Unter Bezugnahme auf dazu mit der Roche Austria GmbH im Juli und August 2008 geführte Korrespondenz wurde unter dem Titel „Neues MabThera- bzw. Rituximab-Problem“ festgehalten, dass es dringend einer Nachbesserung der bisher geltenden Empfehlungen zur sicheren Anwendung von MabThera® bedürfe. Ich zitiere aus der diesbezüglich vorbereiteten Unterlage, die damals in Dresden in etwa 200 Stück an Tagungsteilnehmer und Aussteller verteilt wurde: „*Grund dafür ist die hohe Wahrscheinlichkeit, dass sich die Rheumatoide Arthritis der jeweils betroffenen Person als eine ‚Proteus-reaktive Arthritis‘ nach Alan EBRINGER (London) erweisen könnte, was ohne vorherige Sanierung der ursächlichen Infektion mit Proteus mirabilis oder P. vulgaris ein Risiko für gravierende Gesundheitsprobleme bedeuten würde, weil zufolge der von Rituximab bewirkten B-Zell-Depletion die Abwehr des Adaptiven Immunsystems gegen Proteus-Infektionen zusammenbricht.*

Wen hat dieses Problem zu interessieren?

Ärzte vor allem, wobei diese

- zugleich mit dem Problembewusstsein für ein weiteres Abklärungserfordernis vor, während und nach MabThera-Behandlungen
- den aktuellen Stand publizierter Forschungsergebnisse über die Ätiologie von Rheumatoider Arthritis kennen lernen,
- wodurch sich ihnen die Wege zur Nutzung dieser Erkenntnisse für Frühdiagnosen sowie für Ursachen-bezogene Therapie und Prävention von RA eröffnen.

Pharma- und Labordiagnostik-Firmen, da sich diese einerseits keine Versäumnisse hinsichtlich der Risikoabschätzung bei Anwendung ihrer Produkte leisten sollten, aber andererseits neue Märkte für Diagnostik-Erfordernisse und Antibiotika finden könnten.

Last not least - weil bewährter Veranstalter von Immundiagnostischen Meetings - die >> Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V. << als Wegweiser in Neuland.“

8B-1: Wo liegt das Problem?

Ich habe in Korrespondenzen und Gesprächen mit der Roche Gruppe stets vom „MabThera-Problem“ gesprochen, wobei ich den Hersteller von MabThera® zum einen auf ein Versäumnis bei den bisherigen Anwendungsprüfungen aufmerksam machen, zum andern aber auch spezielle Aspekte bereits erforschter kausaler Zusammenhänge und offen gebliebener Fragen einbringen wollte. Ich habe schriftliche Unterlagen unserer Selbsthilfegruppe (die ursprünglich einer mit der Universitätsklinik für Innere Medizin in Innsbruck geplanten Klinischen Studie zum Thema >>Ätiopathogenese, Therapie und Prävention von Rheumatoider Arthritis und Polymyalgia rheumatica bei Patienten mit dem „Shared epitope“<<, Kurztitel „Proteus-Studie 2008“ dienen sollten, die daran gescheitert ist, dass die beteiligten Rheumatologen knapp vor der Einreichung zur Prüfung und Bewilligung durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck abge-

sagt haben) als Erleichterung für die baldige und gründliche klinische Prüfung der Erfordernisse für verbesserte Sicherheit bei der MabThera-Behandlung von RA-Patienten der Roche Gruppe übermittelt, habe jedoch aus dem Roche-Konzern kein Signal des Interesses an meinen Anregungen erhalten. An die für die Prüfung und Zulassung von MabThera in Österreich zuständige Behörde (AGES-PharmMed) habe ich am 31. Juli 08 eine ausführliche Anfrage gerichtet und am 5. November 08 eine Antwort urgiert, aber beide Briefe wurden nicht einmal bestätigt, geschweige denn beantwortet.

Das Rituximab-Problem, wie es nun in den Abschnitten 8B-2 bis 8B-5 zur Diskussion gestellt wird, ist aus meiner Sicht durch die bisherige Passivität von Herstellerfirma und Prüfbehörde um einiges gravierender und dringlicher geworden.

8B-2: Opportunist oder Mimetiker?

Zu dieser Frage sei zunächst ein bereits oben zitierter Satz wiederholt: „Sowohl bei onkologischen als auch bei Patienten mit RA wurde jedoch keine Häufung von Infektionen mit opportunistischen Erregern festgestellt.“ (S. 92). Unter „opportunistischen Erregern“ sind Viren, Bakterien oder Pilze gemeint, die immunsupprimierte Patienten „anfliegen“ und bei diesen zufolge deren Abwehrschwäche eine zu Erkrankung führende Infektion bewirken.

Bei einer Proteus-reaktiven Arthritis sind aber andere Zusammenhänge zu berücksichtigen,

- weil Bakterien der Gattung *Proteus* als Ursache der RA eine besondere Vorgeschichte im betreffenden RA-Patienten haben,
- und weil das Phänomen der Molekularen Mimikrie für einen Prozess der Ko-Evolution spricht, in dem es *Proteus* offenkundig „gelernt“ hat, die Immunabwehr zufolge Ähnlichkeit seiner Epitope mit Körperstrukturen des Wirtes dadurch zu schwächen, dass die Antikörperbildung außerhalb der Harnwege eine Erkrankung hervorruft.
- Auch könnten die typischen RA-Schübe ein Hinweis darauf sein, dass *Proteus* in der Ko-Evolution geeignete Strategien zu wiederholter Re-Infektion desselben Wirtes entwickelt hat.

Somit ist bis zum Beweis des Gegenteils davon auszugehen, dass Bakterien der Gattung *Proteus* im Fall von RA-Patienten nicht „opportunistische Infektionen“, sondern viel eher „ätiologisch vorprogrammierte Re-Infektionen“ verursachen.

8B-3: Behandlung mit Risikopotential oder nach Vorsorgeprinzip?

Diesbezüglich sollten sich Hersteller und Prüfbehörden an jenen Empfehlungen orientieren, die A. FORSTER im Hinblick auf TNF-Hemmer auf Seite 84 seines Buches herausgestellt hat, und die zum Teil bereits oben (S. 128) zitiert wurden: Zu den vor Therapiebeginn erforderlichen Abklärungen und Maßnahmen zählen:

- ♣ Abschätzung des Risikos für Neuinfektionen, und
- ♣ Suche nach latenten Infektionen.

Was bei TNF-Hemmern aus Tuberkulose-Erkrankungen („häufig extrapulmonal, und in etwa einem Drittel wurden disseminierte Formen angetroffen mit zumeist hoher Mortalität“, cit. FORSTER S. 78) und anderen Problemen nicht nur dazugelernt wurde, sondern auch in die

Behandlungsvorschriften Eingang gefunden hat, sollte nicht bei Biologika-Behandlungen, die durch B-Zell-Depletion einen besonders gravierenden Eingriff in das Adaptive Immunsystem bedeuten, so lange außer Acht gelassen werden, bis die erste gerichtliche Klage eines durch mangelnde Vorsorge ernstlich geschädigten Patienten ansteht.

8B-4: Erfordernisse angemessener Vorsorge gegen Proteus-Infektion:

Vor jeder Rituximab-Anwendung bei RA-Patienten wäre in einem ersten Schritt zu prüfen, ob beim betreffenden Patienten eine Proteus-reaktive Arthritis vorliegt.

Dies wird im Regelfall durch Messung des Proteus-IgG-Antikörpertiters geklärt werden können, doch ist auch mit Fällen zu rechnen, wo der Patient wegen vorangegangener Immunsuppressionen ein unklares Bild zeigt. Diese Proteus-Antikörpermessung sollte mit einer Gesamt-IgG-Messung an derselben Serumprobe kombiniert werden, um eventuell auf sonstige – aktuelle oder geraume Zeit zurückliegende – Infektionen aufmerksam zu werden.

Im zweiten Schritt (und unabhängig von den Ergebnissen der IgG-Untersuchungen) ist anhand von Mittelstrahlharn-Proben nach Proteus zu suchen, wobei gewährleistet sein muss, dass die gewählte bakteriologische Methode für den Nachweis auch sehr niedriger Proteus-Keimzahlen geeignet ist. Wenn die betreffende Methode bei positiver Probe auch ein Antibiotogramm liefert, reicht dies für eine zielsichere Antibiotika-Therapie aus. Sofern für die Proteus-Suche mit Real-time-PCR gearbeitet wurde, wäre bei positivem Ergebnis eine Antibiotogramm-Erstellung nachzutragen.

8B-5: Konsequenzen aus der Proteus-Vorsorge:

8B-5.1: Für den betroffenen Patienten

Ein Patient wird im Fall einer positiven Proteus-Untersuchung einerseits an der antibiotischen Bekämpfung „seines“ Keimes mitwirken, er wird andererseits aber auch darauf drängen, dass hinterfragt wird, ob bei ihm nach gelungener Sanierung der Proteus-Infektion eine Rituximab-Behandlung überhaupt noch indiziert ist, weil die Ausrottung des für die RA ursächlichen *Proteus* nach Ablauf der spezifischen Halbwertszeiten bereits jenen niedrigen Proteus-Antikörpertiter gewährleistet, den B-Zell-Depletion mit Rituximab erzielen sollte.

Liegt keine derart einfach lösbare Frage, sondern eine komplexere Situation vor, sollte sich der Patient von seinem Arzt möglichst genau erläutern lassen, weshalb er die Durchführung der Rituximab-Behandlung empfiehlt, und welche Vorkehrungen er zur Risiko-Minimierung getroffen hat.

8B-5.2: Für den behandelnden Rheumatologen:

Der behandelnde Arzt wird bei serologischen und/oder bakteriologischen Beweisen für das Vorliegen einer Proteus-reaktiven Arthritis gewissenhaft zu prüfen haben, inwiefern

bei diesem Patienten eine Rituximab-Behandlung indiziert ist. Sieht er dafür wesentliche Gründe, so muss er alle Vorsichtsmaßnahmen treffen, dass Schaden durch die von Rituximab bewirkte generelle B-Zell-Depletion möglichst sicher vermieden wird.

8B-5.3: Für das Gesundheitswesen:

Die Erkenntnis, dass bei Rituximab-Behandlung einerseits ohne Proteus-Suche vermeidbare Gesundheitsschäden drohen, andererseits das Entdecken und Sanieren einer Proteus-Infektion die Rituximab-Behandlung beim betreffenden Patienten überflüssig machen kann, dürfte bei Krankenkassen und Sanitätsbehörden, bei ärztlichen Standesvertretungen sowie den Pharmaka-Überwachungsbehörden auf nationaler und EU-Ebene auf erhebliches Interesse stoßen. Dem diesbezüglichen Tätigwerden braucht hier nicht vorgegriffen zu werden.

Dank: An erster Stelle danke ich hier Herrn Prof. Dr. Alan Ebringer (London) für seine langjährige und immer sehr effiziente wissenschaftliche Unterstützung sowie seine freundschaftliche Hilfe als mir stets verfügbare Auskunftsperson bezüglich Immunologie und Autoimmunität.

Mein großer Dank gilt weiters Herrn Univ.-Prof. Dr. Erwin Meyer als Herausgeber der Berichte des Naturwissenschaftlich-Medizinischen Vereins Innsbruck für seine Zustimmung, meine ausufernde Buchbesprechung zur nun vorliegenden Abhandlung auszubauen, und für die Bereitschaft, dafür ein „Diskussionsforum“ zu eröffnen, das auch in folgenden Bänden zu wissenschaftlichem Tiefgang in der Debatte um bestmögliche Hilfe bei „Proteus-Arthritis“ und „Proteus-Vaskulitis“ beitragen kann.

C) Literaturverzeichnis:

C-1: Publikationen aus dem King's College London (Gruppe Alan EBRINGER) bezüglich Rheumatoide Arthritis von 1997 bis 2007

- BLANKENBERG-SPRENKELS S.H.D., FIELDER M., FELTKAMP T.E.W., TIWANA H., WILSON C., EBRINGER A., 1998: Antibodies to *Klebsiella pneumoniae* in Dutch patients with ankylosing spondylitis and acute anterior uveitis and to *Proteus mirabilis* in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 25:743-747.
- EBRINGER A., 1998: Molecular mimicry. In: ROITT J. M., DELVES P. J. (Eds.): Encyclopedia of Immunology. Academic Press, London, 1736-1742.
- EBRINGER A., HUGHES L., RASHID T., WILSON C., 2005: Molecular mimicry. In: H. W. VOHR (Ed.): Encyclopedic Reference of Immunotoxicology. Springer: 451-455.
- EBRINGER A., RASHID T., 2006: Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease triggered by urinary tract infection. Clinical and Developmental Immunology 13: 41-48.
- EBRINGER A., RASHID T., WILSON C., 2003a: Rheumatoid arthritis: proposal for the use of anti-microbial therapy in early cases. Scandinavian Journal Rheumatology 32: 2-11.
- EBRINGER A., RASHID T., WILSON C., 2003b: Molecular mimicry as the basis of a new theory of autoimmunity. In: M. ZOULI (Ed.): Frontiers of Autoimmunity. IOS Press: 79-99.
- EBRINGER A., WILSON C., 2000: HLA molecules, bacteria and autoimmunity. J. Med. Microbiol. 49: 305-311.

- EBRINGER A., WILSON C., TIWANA H., 2000: Is rheumatoid arthritis a form of reactive arthritis? *J. Rheumatology* 27: 559-563.
- RASHID T., DARLINGTON G., KJELSDEN-KRAGH J., FORRE O., COLLADO A., EBRINGER A., 1999: *Proteus* IgG antibodies and C-reactive protein in English, Norwegian and Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 18: 190-195.
- RASHID T., EBRINGER A., 2007: Rheumatoid arthritis is linked to *Proteus* – the evidence. *Clin. Rheumatol.* 26: 1036-1043.
- RASHID T., EBRINGER A., WILSON C., BANSAL S., PAIMELA L., BINDER A., 2006: The potential use of antibacterial peptide antibody indices in the diagnosis of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J. Clin. Rheumatol.* 12: 11-16.
- RASHID T., JAYAKUMAR K. S., BINDER A., ELLIS S., CUNNINGHAM P., EBRINGER A., 2007: Rheumatoid arthritis patients have elevated antibodies to cross-reactive and non cross-reactive antigens from *Proteus mirabilis*. *Clin. Exper. Rheumatol.* 25: 259-267.
- RASHID T., LEIRESALO-REPO M., TANI Y., HUKUDA S., KOBAYASHI S., WILSON C., BANSAL S., EBRINGER A., 2004: Antibacterial and antipeptide antibodies in Japanese and Finnish patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 23: 134-141.
- RASHID T., TIWANA H., WILSON C., EBRINGER A., 2001: Rheumatoid arthritis as an autoimmune disease caused by *Proteus* urinary tract infections: A proposal for a therapeutic protocol. *IMAJ* 3: 675-680.
- RASHID T., WILSON C., HUGHES L. , EBRINGER A., 2005: Triggering aetiological factors and proposal for early treatment. In: COLUMBUS F. (Ed.): *Arthritis Research - Treatment and Management*. Nova Science Publ., New York: 1-25.
- TANI Y., TIWANA H., HUKUDA S., NISHIOKA J., FIELDER M., WILSON C., BANSAL S., EBRINGER A., 1997: Antibodies to *Klebsiella*, *Proteus*, and HLA-B27 peptides in Japanese patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 24: 109-114.
- TIWANA H., WILSON C., ALVAREZ A., ABUKNESA R. , BANSAL S., EBRINGER A., 1999: Cross reactivity between the rheumatoid arthritis associated motif EQRRAA and structurally related sequences found in *Proteus mirabilis*. *Infect. Immun.* 67: 2769-2775.
- WILSON C., RASHID T., TIWANA H., BEYAN H., HUGHES L., BANSAL S., EBRINGER A., BINDER A., 2003: Cytotoxicity responses to peptide antigens in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 30: 972–978.
- WILSON C., SENIOR B. W., TIWANA H., CAPARROS-WANDERLEY W., EBRINGER A., 1998: Antibiotic sensitivity and protocine typing of *Proteus mirabilis* strains associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 17: 203–205.
- WILSON C., THAKORE A., ISENBERG D., EBRINGER A., 1997: Correlation between anti-*Proteus* antibodies and isolation rates of *P. mirabilis* in rheumatoid arthritis. *Rheum. Int.* 16: 187-189.
- WILSON C., C., TIWANA H., EBRINGER A., 2000: Molecular mimicry between HLA-DR alleles associated with rheumatoid arthritis and *Proteus mirabilis* as the aetiological basis of autoimmunity. *Microbes and Infection* 2: 1489-1496.

C-2: Sonstige in dieser Abhandlung zitierte Literatur:

- BERGER T., GASSNER C., HELLER I. , MRAZEK C., PECHLANER R. (et al. in Vorber.): Auf der Suche nach den Ursachen und nach der Vermeidbarkeit von Erblindung bei Polymyalgia rheumatica (Arbeitstitel). *Ber. nat.-med. Verein Innsbruck*, Band 96 (2009).
- CHANDRASHEKARA S., RAMESH M. N., SHOBBA A., SARAVANAN Y., VADIRAJA H. S., NAVANEETH B. V., SANDHYA BELWADI M. R., 2003: *Proteus mirabilis* and rheumatoid arthritis: no association with the disease. *Clin. Rheumatol.* 22: 268-270.

- CULLEN J.F., 1967: Occult temporal arteritis. A common cause of blindness in old age. *Br. J. Ophthalmol.* 51: 513-525.
- EBRINGER A., PTASZYNSKA T., CORBETT M., WILSON C., MACAFEE Y., AVIAKAN H., BARON P., JAMES D.C.O., 1985: Antibodies to *Proteus* in rheumatoid arthritis. *The Lancet* ii: 305-307.
- EBRINGER A., RASHID T., 2007: "B27 Disease" is a new autoimmune disease that affects millions of people. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1110: 112-120.
- EBRINGER A., RASHID T. (in Druck): Rheumatoid arthritis is caused by *Proteus* urinary tract infection: the molecular mimicry theory and Karl Popper. *Frontiers in Bioscience*.
- EBRINGER A., RASHID T., WILSON C., PTASZYNSKA T., FIELDER M., 2006: Ankylosing spondylitis, HLA-B27 and *Klebsiella* – an overview: Proposal for early diagnosis and treatment. *Current Rheumatology Reviews* 2:55-68.
- HAYREH S. S., 1991: Ophthalmic features of giant cell arteritis. *Baillieres Clin. Rheumatol.* 5: 431-459.
- HAYREH S. S., PODHAJSKY P. A., ZIMMERMAN B., 1998a: Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Amer. J. Ophthalmol.* 125: 509-520.
- HAYREH S. S., PODHAJSKY P. A., ZIMMERMAN B., 1998b: Occult giant cell arteritis: Ocular manifestations. *Amer. J. Ophthalmol.* 125: 521-526.
- HETTENKOFER H.-J. (Hrsg., 2003): *Rheumatologie: Diagnostik-Klinik-Therapie*. Georg Thieme Verlag, 5. Auflage, ISBN 3-13-657805-8, 349 pp.
- PECHLANER R., 2004: Neue Wege aus Depression bei Zusammenhängen mit bestimmten rheumatischen Autoimmunkrankheiten; als Manuskript (45 Seiten) vervielfältigt, erhältlich bei Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol, 6020 Innsbruck, Kochstraße 6, Österreich, Tel. 0043-512-280572; E-Mail: rheuma-prophylaxe@gmx.at
- PECHLANER R., 2008: Die „B27-Krankheit“ oder: Bechterew-Therapie und –Prophylaxe unter neuem Namen. *Morbus bechterew AKTIV (Selbsthilfeforum der ÖVMB)* 97: 13-15.
- POPPER K. R., 1963/94: Titel der Originalausgabe von 1963: *Conjectures and Refutations. The Growth of Scientific Knowledge*, deutsch: *Vermutungen und Widerlegungen: Das Wachstum der wissenschaftlichen Erkenntnis*; erschienen 1994 bei J.C.B. Mohr (Paul Siebeck) Tübingen, ISBN 3-16-147311-6 (Unveränd. Ausg. in 1 Bd., Mohr Siebeck 2000).
- POPPER K. R., 1994: *Logik der Forschung*; 10., verbesserte und vermehrte Auflage, Jubiläumsausgabe-Nachdruck 2002. Mohr Siebeck Tübingen, ISBN 3-16-147837-1.
- RASHID T., EBRINGER A., 2008: Rheumatoid arthritis in smokers could be linked to *Proteus* urinary tract infections. *Med. Hypotheses* 70: 975-980.
- RUSSEL R. W. R., 1964: Loss of vision from cranial arteritis without other symptoms. *Br. J. Ophthalmol.* 48: 619-621.
- STASTNY P., BALL E., KHAN J., OLSEN M. N., PINCUS T., GAO X., 1988: HLA-DR4 and other genetic markers in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 27, Suppl. 2:132-138.
- TIWANA H., WILSON C., CUNNINGHAM P., BINDER A., EBRINGER A., 1996: Antibodies to four gram-negative bacteria in rheumatoid arthritis which share sequences with the rheumatoid arthritis susceptibility motif. *Br. J. Rheumatol.* 35: 592-594.
- ZABRISKIE J.B., 1970: Streptococcal cross-reactive antigens in relation to rheumatic fever. *Zbl. Bakt., I. Abt. Orig.* 214: 339-351.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte des naturwissenschaftlichen-medizinischen Verein Innsbruck](#)

Jahr/Year: 2008

Band/Volume: [95](#)

Autor(en)/Author(s): Pechlaner Roland

Artikel/Article: [Umdenken zu besserem Verstehen und wirksamer Heilung von Rheumatoider Arthritis. 97-136](#)