©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

Ber. nat.-med. Verein Innsbruck	Band 97	S. 235 - 260	Innsbruck, Juli 2011

Karl Popper als Wegweiser zur Erforschung von Ätiologie und Pathogenese der „Volkskrankheiten“ Rheumatoide Arthritis und Polymyalgia rheumatica

von

Alan Ebringer und Roland Pechlaner*)

Sir Karl Popper as the scientific guide for research disclosing the aetiology of the autoimmune diseases rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica

Synopsis: This is the German and amplified version of a paper published by the first author with T. Rashid and C. Wilson in Autoimmunity Reviews, 9 (2010: 216-223), title: Rheumatoid arthritis, Proteus, anti-CCP antibodies and Karl Popper. Rheumatoid arthritis (RA) is a crippling joint disease affecting over 20 million people worldwide. The cause of RA is obviously linked to the triad of microbial trigger, genetic association and autoimmunity. For approaching the truth concerning the aetiology of RA we have used the philosophical method of Karl Popper or Popperian sequences. Ten “Popper sequences” have been identified which point to the urinary microbe *Proteus mirabilis* as the cause of RA. Popper sequence 1 establishes that HLA-DR4 lymphocytes injected into a rabbit evoke specific antibodies against *Proteus* bacteria. Popper sequence 2 establishes that antibodies to *Proteus* bacteria are present in RA patients from 14 different countries. Popper sequence 3 establishes that antibodies to *Proteus* bacteria in RA patients are disease specific since no such antibodies are found in other conditions. Popper sequence 4 establishes that when RA patients have high titres of antibodies to *Proteus* such bacteria are found in urinary cultures. Popper sequence 5 establishes that only *Proteus* bacteria and no other microbes evoke significantly elevated antibodies in RA patients. Popper sequence 6 establishes that the “shared epitope” EQRRAA shows “molecular mimicry” with the sequence ESRRAL found in *Proteus* haemolysin. Popper sequence 7 establishes that *Proteus* urease contains a sequence IRRET which has “molecular mimicry” with LRREI found in collagen XI of hyaline cartilage. Popper sequence 8 establishes that sera obtained from RA patients have cytopathic properties against sheep red cells coated with the cross-reacting EQRRAA and LRREI self antigen peptides. Popper sequence 9 establishes that Proteus sequences in haemolysin and urease as well as the self antigens, HLA-DR1/4 and Collagen XI, each contain an arginine doublet, thereby providing a substrate for peptidyl arginine deiminase (PAD) to give rise to citrulline, which is the main antigenic component of CCP, antibodies to which are found in early cases of RA. Popper sequence 10 establishes that antibodies to *Proteus* come not only from sequences crossreacting to self

*) Anschrift der Verfasser: Prof. Dr. med. Alan Ebringer: King’s College London, School of Health & Life Sciences, Franklin-Wilkins Building, 150 Stamford Street, London SE1 9NH, England; E-Mail: alan.ebringer@kcl.ac.uk. Univ.-Prof. Dr. phil. Roland Pechlaner: Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol, 6020 Innsbruck, Kochstraße 6; E-Mail: rheuma-prophylaxe@gmx.at.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 235 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

antigens but also from non-crossreacting sequences, thereby indicating that active RA patients have been exposed to infection by *Proteus*. The ten Popper sequences establish that RA is most probably caused by Proteus upper urinary tract infections, which can possibly be treated with anti-*Proteus* therapy.

Insights gained for Ra (*"Proteus*-reactive arthritis*"*) can be extended to extraarticular manifestations such as rheumatoid vasculitis, polymyalgia rheumatica and giant cell arteriitis (GCA). Patients combining the "shared epitope" with high titres of *Proteus* antibodies in the active phase of their disease potentially suffer from a systemic **"***Proteus*-reactive vasculitis". In such cases the anti-*Proteus* therapy could bring falling anti-*Proteus* titres, the remission of inflammation and pains. In GCA biopsies should be replaced by *Proteus* antibody measurements, and in cases with successful anti-*Proteus* therapy long-term steroid application might become avoidable.

1. Einleitung:

Der aus Österreich stammende Philosoph Sir Karl Popper (1902-1994) hat mit dem 1934 im Verlag Springer in Wien erschienenen Buch „Logik der Forschung" grundlegend neue, für Philosophie und Naturwissenschaften gleichermaßen gültige Regeln für das richtige Vorgehen bei der Wahrheitssuche veröffentlicht. Sein Vorwort zur zehnten deutschen Auflage dieses Standardwerkes hat Popper mit dem Satz begonnen: *„Das Buch und ich, wir haben zusammen sein 60. Jahr erlebt, beide mit Änderungen (und das Buch, wie ich hoffe, mit Verbesserungen)"*. Er bezeugt damit – wie auch durch seine ausführlichen Stellungnahmen zu Anregungen und Einwendungen, welche die 2002 bei Mohr Siebeck (Tübingen) erschienene Jubiläumsausgabe der 10. Auflage (1994) auf mehr als 500 Seiten anwachsen ließen – sein großes Interesse an gewissenhaftem Eingehen auf Kritik im Interesse der Wahrheitsfindung.

„Ich meine die Methode, die darin besteht, dass man sein Problem klar formuliert und die verschiedenen vorgeschlagenen Lösungsversuche kritisch untersucht", hebt Popper im „Vorwort zur ersten englischen Ausgabe 1959" hervor, mit dem Zusatz, dass er *„die rationale Einstellung und die kritische Einstellung gleichsetze."* Sein Rat: *„Wann immer wir nämlich glauben, die Lösung eines Problems gefunden zu haben, sollten wir unsere Lösung nicht verteidigen, sondern mit allen Mitteln versuchen, sie selbst umzustoßen"*. Ihm ist wichtig, *„dass man versucht, herauszufinden, was andere über das vorliegende Problem gedacht und gesagt haben: warum es ein Problem für sie war; wie sie es formuliert haben; wie sie es zu lösen versucht haben. Das scheint mir ein wesentlicher Schritt in der allgemeinen Methode der rationalen Diskussion zu sein. Denn wenn wir ignorieren, was andere Leute denken oder gedacht haben, dann muss die rationale Diskussion aufhören, mag auch jeder von uns weiter vergnügt mit sich selbst diskutieren."* (Popper 1994, S. XV/XVI)

Bei Fachärzten für Rheumatologie scheint das Ignorieren dessen, was andere Leute nach Entdeckung des Phänomens „Molekulare Mimikrie" über die spezifischen Ursachen (und die nachhaltige Vermeidbarkeit!) der Autoimmunkrankheit Rheumatoide Arthritis (RA, auch „Chronische Polyarthritis" bzw. „CP" genannt) erforscht, durchdacht und publiziert haben, ein sehr weit verbreitetes Fehlverhalten zu sein. Pechlaner (2008) hat seinem Aufsatz „Umdenken zu besserem Verstehen und wirksamer Heilung von Rheumatoider Arthritis" den auf Verbesserungen drängenden Untertitel „Anregungen zu aktualisierender Korrektur des medizinischen Lehrbuches von Adrian Forster: Aktuelle Aspekte in der Therapie der rheumatoiden Arthritis" gegeben; aber von den zahlreichen damit angesprochenen Ko-Autoren

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 236 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

wollte bisher Keiner in eine rationale Diskussion über die aufgezeigten Fehler und Lücken dieses Lehrbuches eintreten.

Die in Kap. 4 (S. 239-250) besprochenen „POPPER-Sequenzen" sind bereits von EBRINGER & RASHID (2009) zum Teil, und von EBRINGER et al. (2010) zur Gänze veröffentlicht worden. Wir hingegen wollen mit der Präsentation und Diskussion der gemeinten Sequenzen

- einerseits zusammenfassende und klare Aussagen zu Fragestellungen bieten, für die sich wesentliche Befunde auf verschiedenste Veröffentlichungen verteilt finden,
- andererseits anschaulich machen, in welchen Schritten der Weg zum heute verfügbaren Wissen von der RA als „*Proteus*-reaktive Arthritis" gegangen worden ist.

2. Poppers wissenschaftliche Methode:

In seinem Werk „Vermutungen und Widerlegungen: Das Wachstum der wissenschaftlichen Erkenntnis" (POPPER 2000) äußert sich Karl POPPER ganz klar als ein Gegner der dogmatischen Einstellung des Induktivismus, *„der Ansicht also, dass die Wissenschaft von Beobachtungen ausgeht und durch Induktion zu Verallgemeinerungen und schließlich zu Theorien fortschreitet"* (POPPER 2000: 226). Seine ausführlichen und sehr kritischen Überlegungen zur Frage, warum so viele Naturwissenschaftler an die induktive Methode glauben, fasst POPPER (2000: 77/78) zu sechs Punkten zusammen, von denen wir die ersten drei wörtlich zitieren:

1) *Induktion, das heißt ein Schluss, der auf vielen Beobachtungen beruht, ist ein Mythos. Sie ist weder eine psychologische Tatsache noch eine Tatsache des täglichen Lebens, noch eine wissenschaftliche Arbeitsweise.*
2) *Das wirkliche Verfahren der Wissenschaft besteht darin, mit Vermutungen zu arbeiten: in einem Sprung zu Schlussfolgerungen zu kommen – nicht selten aufgrund einer einzigen Beobachtung (wie man es zum Beispiel sowohl bei Hume als auch bei Born beobachten kann).*
3) *Wiederholte Beobachtungen und Experimente dienen in der Wissenschaft als Prüfungen unserer Vermutungen oder Hypothesen, das heißt als Widerlegungsversuche."*

An einem Beispiel wollen wir zeigen, wie sich der erkenntnistheoretische Knoten, der von Francis BACON (1605) und David HUME (1738) geknüpft worden ist, mit Karl POPPERs Methode lösen lässt: Nach BACON sollte man aus wiederholten Beobachtungen über die Ernährungsweise von Tigern zur sicheren Erkenntnis gelangen, alle Tiger seien Fleischfresser. David HUME würde dagegen einwenden: „Die Gewissheit, dass alle Tiger Fleischfresser sind, setzt voraus, alle Tiger auf ihr Fressverhalten untersucht zu haben, was nicht durchführbar ist". Karl POPPER hilft aus diesem Dilemma: „Die Aussage, alle Tiger seien Fleischfresser, ist so lange korrekt, bis der erste vegetarisch lebende Tiger nachgewiesen worden ist."

Diesen Lösungsansatz hat Karl POPPER im Buch >>Vermutungen und Widerlegungen<< dahingehend zusammengefasst, *„dass das Kriterium der Wissenschaftlichkeit einer Theorie ihre Falsifizierbarkeit ist, ihre Widerlegbarkeit, ihre Überprüfbarkeit."* (POPPER 2000: 52; etwas Hintergrundsinformation zu dieser Kurzformel findet sich bei PECHLANER (2005: 374/375).

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 237 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

Zum Gegensatz zwischen dogmatischem und kritischem Denken: *„…die dogmatische Haltung ist zweifellos mit dem Hang verbunden, unsere Gesetze und Schemata zu verifizieren, indem man sie anzuwenden und zu bestätigen sucht, im Extremfall sogar unter Missachtung von Widerlegungen, während die kritische Haltung in der Bereitschaft besteht, Gesetze und Schemata abzuändern - sie, wenn möglich, zu prüfen und zu widerlegen, zu falsifizieren. Dies weist darauf hin, dass wir die kritische Haltung mit der wissenschaftlichen Haltung gleichsetzen dürfen und die dogmatische Haltung mit jener, die wir als scheinwissenschaftlich bezeichnet haben.“* (Popper 2000: 72).

Abschließend folgende Klarstellungen im Originalton:

A) *„In Wirklichkeit lässt sich (außerhalb der Mathematik und der Logik) nichts beweisen oder rechtfertigen. Die Forderung nach rationalen Beweisen in der Wissenschaft ist ein Zeichen dafür, dass es versäumt wurde, den weiten Bereich der Rationalität und den engen der rationalen Gewissheit auseinander zu halten: Es ist eine unhaltbare, eine unvernünftige Forderung. Nichtsdestoweniger ist die logische Argumentation, das deduktive logische Schließen, von größter Bedeutung für den logischen Ansatz: nicht, weil sie uns gestattet, unsere Theorien zu beweisen oder sie aus Beobachtungssätzen abzuleiten, sondern weil es uns nur durch rein deduktives Denken möglich ist zu entdecken, was aus unseren Theorien folgt, und sie so wirkungsvoll zu kritisieren. Kritik ist, wie ich schon sagte, die Bemühung, die Schwächen einer Theorie ausfindig zu machen; und diese können in der Regel erst in den weiter abliegenden logischen Konsequenzen gefunden werden, die von der Theorie abgeleitet werden können. Hierin besteht also die wichtige Rolle, die dem rein logischen Denken in der Wissenschaft zukommt.“* (Popper 2000: 73/74)

B) *„Unsere Versuche, Wissen über unsere Welt zu erlangen, enthalten nur ein einziges rationales Element: die kritische Prüfung unserer Theorien. Die Theorien selbst sind Versuche, die Lösung eines Problems zu erraten: bestenfalls eine Vermutung. Wir wissen nicht, sondern wir raten. Wenn mich jemand fragt: > Woher weißt Du? <, so antworte ich: > Ich weiß nicht, ich rate nur. Und wenn Du an meinen Problemen interessiert bist, bitte kritisiere meine Vermutung; und wenn Du einen Gegenvorschlag machst, dann lass mich versuchen, ihn meinerseits zu kritisieren.* (Popper 2000: 223)

Was Karl Popper im oben zuletzt angeführten Satz von sich selbst berichtet, gilt auch für uns, als Aufforderung an die Leser: Wer mit unseren Rückschlüssen auf die Ätiologie von RA und PMR (und daraus ableitbare Konsequenzen für Diagnose und Therapie) nicht einverstanden ist, soll klar sagen, worauf sich seine Kritik bezieht, und soll uns die Möglichkeit bieten, entweder diese Kritik zu widerlegen, oder aus ihr zu lernen.

3. Spezifische RA-Probleme:

Um der Wahrheit bezüglich Ätiologie und Pathogenese von RA näher zu kommen, waren die in **3.1** bis **3.6** angeführten Fakten zu bedenken. Sie sollen Hilfe bieten beim Erforschen von Zusammenhängen, müssen aber auch mit dem gefundenen Ergebnis vereinbar sein:

3.1. Geschlechterverhältnis: RA betrifft Frauen 3-4 mal häufiger als Männer.

3.2. Raucher: Wenn man Raucher und Nichtraucher vergleicht, so überwiegt RA bei den Rauchern (Klareskog et al. 2007), aber Raucher leiden auch häufiger an Harnwegsinfekten als Nichtraucher (Rashid & Ebringer 2008).

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 238 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

3.3. Erkrankung nach Entbindungen: RA-Schübe beginnen oft 3-6 Wochen nach der Beendigung einer Schwangerschaft. Dies kann durch häufigere Harnwegsinfektionen bei und nach Schwangerschaften bedingt sein (EBRINGER & RASHID 2009), aber auch mit dem Rauchen zu tun haben (NYMAND 1974).

3.4. Beobachtungen an eineiigen Zwillingen: Wenn eines der Geschwister von eineiigen Zwillingen von RA betroffen ist, tritt diese Krankheit keineswegs häufig auch beim zweiten auf. Drei Studien zu dieser Frage haben ziemlich niedrige Übereinstimmungsraten ergeben: 12% in Finnland (AHO et al. 1986), 15% in England (SILMAN et al. 1993) und 10% in Dänemark (SVENDSEN et al. 2002). Diese Zwillingsstudien lassen erkennen, dass RA-Schübe (auch) auf Umweltfaktoren zurückzuführen sein müssen.

3.5. Zusammenhänge mit HLA-Genen: RA tritt bei den Gewebsgruppen HLA-DR4 (STASTNY 1976, 1978; PANAYI & WOOLEY 1977) sowie HLA-DR1 (SCHIFF et al. 1982) gehäuft auf. RA-Patienten zeigen zu mehr als 90% HLA-DR1/DR4, während der Durchschnitt dieser früher so bezeichneten Gewebstypen in der kaukasischen Bevölkerung etwa 35% beträgt.

Für die darin wesentliche Aminosäuresequenz EQRRAA (Erläuterung der Abkürzungen für Aminosäuren siehe Abb. 1) haben GREGERSEN et al. (1987) die Bezeichnung „Shared epitope" (SE) eingeführt. Dass Glutaminsäure (E) bei physiologischem pH negativ, Arginin (R) hingegen positiv geladen ist, macht EQRRAA zu einer höchst immunogenen Sequenz, was die Neigung zu Kreuzreaktionen (durch „Molekulare Mimikrie") erklärt.

Dieses „Shared epitope" liegt nach derzeitigem Wissen (TEZENAS DUMONTCEL S. et al. 2005, SEIDL & SEIFRIED 2008, C. GASSNER mündl. Mitt.) in zehn Subtypen von HLA-Klasse II vor: HLA-DRB1 *0101, *0102, *0401, *0404, *0405, *0408, *0413, *0901, *1001 und *1402. Dies bedeutet:

- die EQRRAA-Sequenz ist nicht auf HLA-DR1 und HLA-DR4 beschränkt, und
- sie ist nur für bestimmte Subtypen von *01, *04, *09, *10 und *14 spezifisch.

3.6. Anti-CCP-Antikörper: In Abschnitt 4.9 (S.10) wird eine Antwort auf die Frage gegeben, weshalb sich der anti-CCP-Titer (gegen cyclisch citrullinierte Peptide gerichtete Antikörper) für die Früherkennung von RA eignet.

4. „Popper-Sequenzen" zur Annäherung an die Wahrheit über RA:

Bei jeder der „Popper-Sequenzen" sind vier Schritte zu unterscheiden:

1. Das zu lösende wissenschaftliche Problem („P(1)", das Ausgangsproblem).
2. Die zur Lösung erdachte Theorie („TT", von „Tentative theory", die sich als richtig oder falsch herausstellen kann).
3. „Error elimination" („EE") durch logische Kritik oder experimentelle Untersuchungen.
4. Aus zusätzlichem Wissen ergeben sich neue Fakten, die ihrerseits zum Ausgangspunkt für neue wissenschaftliche Fragestellungen („P(2)", das neue Problem) werden können.

Aus solchen Popper-Sequenzen ergibt sich neues Wissen, welches für das Suchen nach der Lösung des wissenschaftlichen Problems ein Näher-Herankommen an die Wahrheit

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 239 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

bedeutet. Im vierten Schritt erzielte und publizierte Erkenntnisse haben für die betreffende wissenschaftliche Fragestellung neue Fakten generiert, die von der „Scientific community" nicht ignoriert werden dürfen, sondern bei anspruchsvollen Hypothesenbildungen mitbedacht werden müssen.

Die Popper-Sequenzen zur Aufklärung der Ursachen von RA (und zur Nutzbarkeit dieses Wissens für bessere Diagnostik und für die Entwicklung heilsamer Therapiemaßnahmen) beginnen mit der oben (als Problem 3.5) aufgezeigten Beobachtung, dass Gewebsgruppen mit dem „Shared epitope" bei RA-Patienten zwei- bis dreimal häufiger vertreten sind als im Durchschnitt der Bevölkerung. Wir haben uns gefragt, ob bei RA ebenfalls von B-Zellen gegen Bakterien produzierte Antikörper – die nach dem Molekulare-Mimikrie-Modell (Damian R.T. 1964, Ebringer A. et al. 2003a) als Autoantikörper fungieren und krank machende Entzündungsprozesse auslösen können – als die primäre Ursache dieser Entzündlich-rheumatischen Autoimmunkrankheit in Frage kommen. Diese Vermutung stützte sich zum einen auf Erkenntnisse von Zabriskie (1970, 1985), der gezeigt hatte, dass das Rheumatische Fieber durch Kreuzreaktionen von anti-*Streptococcus*-Antikörpern mit molekularen Strukturen am Herzmuskel verursacht wird, zum andern auf gesicherte Zusammenhänge zwischen Morbus Bechterew (Ankylosierende Spondylitis) und anti-*Klebsiella*-Antikörpern (A. Ebringer et al. 1976, R.W. Ebringer et al. 1977, 1978).

4.1. Erste Popper-Sequenz (Ergebnis: HLA-DR4-Lymphozyten in Kaninchen erzeugen Antiserum, das mit *Proteus mirabilis* kreuzreagiert):

Die erste Popper-Sequenz prüft serologische Zusammenhänge zwischen HLA-DR1/4 (bzw. dem „Shared epitope", siehe 3.5, S. 239) und *Proteus*-Antikörpern:

P(1) HLA-DR1/4 dominiert bei RA-Patienten
▼
TT(1) HLA-DR1/4 hat strukturelle Ähnlichkeit mit Bakterium
▼
EE(1) Kaninchen wird mit DR4-Zellen geimpft
▼
P(2) Kaninchen bildet Antikörper gegen *Proteus*

Die Untersuchung EE(1) (Methode bei Ebringer et al. 1985) hat gezeigt, dass das DR4-Antiserum mit dem Bakterium *Proteus mirabilis* reagiert. Dies führte zur Fragestellung P(2), inwiefern Infektionen mit Bakterien der Gattung Proteus an der Kausalität von RA beteiligt sind.

4.2. Zweite Popper-Sequenz (Ergebnis: Anti-*Proteus*-Antikörper in RA-Patienten aus 14 verschiedenen Ländern nachgewiesen):

Sowohl RA als auch Harnwegsinfektionen treten bei Frauen deutlich häufiger auf als bei Männern. Könnten Harnwegsinfekte mit Proteus die primäre Ursache von RA sein?

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 240 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

70-80% der Harnwegsinfektionen von Frauen werden durch das Bakterium *Escherichia coli* verursacht und sind Blasenentzündungen. Weitere 10-15% der Ansteckungen entfallen auf *Proteus*-Bakterien und betreffen vor allem den Bereich der oberen Harnwege.

P(2) RA-Patienten sind von Harnwegsinfektionen mit *Proteus* betroffen

▼

TT(2) anti-*Proteus*-Antikörper könnten bei RA-Patienten häufig sein

▼

EE(2) Untersuchung von RA-Patienten auf deren *Proteus*-Antikörpertiter

▼

P(3) RA-Patienten aus 14 verschiedenen Ländern zeigen hohe *Proteus*-Antikörpertiter (siehe Tabelle 1)

Tabelle 1: Untersuchungsergebnisse bezüglich *Proteus*-Antikörpertiter von RA-Patienten in 14 verschiedenen Ländern.

	Untersuchtes Land	Jahr der Publikation	Autoren der Publikationen
1.	England	1985	Ebringer, Ptaszynska, Corbett et al.
2.	Irland	1988	Rogers, Hassan, Bresnihan et al.
3.	Frankreich	1995	Fielder M., Tiwana H., Youinou et al.
4.	Schottland	1995	Senior B. W., McBride P. D. P., et al.
5.	Norwegen	1995	Kjeldsen-Kragh J., Rashid T. et al.
6.	Bermudas	1995	Subair H., Tiwana H., Fielder M. et al.
7.	Japan	1997	Tani Y., Tiwana H., Hukuda S. et al.
8.	Indien	1997	Wanchu A., Deodhar S. D., Sharma M. et al.
9.	Holland	1998	Blankenberg-Sprenkels S. H. D. et al.
10.	Spanien	1999	Rashid T., Darlington G. et al.
11.	Russland	2000	Ushakova M. A., Muravijuv U. V. et al.
12.	Finnland	2004	Rashid T., Leirisalo-Repo M. et al.
13.	USA	2005	Newkirk M. M., Goldbach-Mansky R. et al.
14.	Kanada	2005	Newkirk M. M., Goldbach-Mansky R. et al.

Die Prüfung der Annahme, RA entstehe durch Harnwegsinfektionen mit *Proteus*, lag der zweiten Popper-Sequenz zugrunde. Die Frage, ob ein erhöhter *Proteus*-Antikörpertiter nur bei RA oder auch bei anderen Autoimmunkrankheiten auftritt, führt uns zur dritten Popper-Sequenz:

4.3. Dritte Popper-Sequenz (Ergebnis: Hoher *Proteus*-Antikörpertiter nur bei RA, nicht bei anderen Autoimmunkrankheiten):

Der *Proteus*-Antikörpertiter wurde zum einen bei RA-Patienten (in Schub-Phasen) untersucht, zum andern bei Patienten mit anderen Autoimmunkrankheiten: Morbus Bechterew und Uveitis (Blankenberg-Sprenkels et al. 1998) Sarkoidosis und Lupus (Rogers et al. 1988) sowie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Tiwana et al. 1997).

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 241 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

P(3) *Proteus*-Antikörpertiter ist bei RA-Patienten erhöht

▼

TT(3) Bei anderen Autoimmunkrankheiten kein *Proteus*-Antikörpertiter

▼

EE(3) *Proteus*-Antikörpertiter bei anderen Krankheiten untersucht

▼

P(4) Hoher *Proteus*-Antikörpertiter nur bei RA-Patienten

Nächstes Problem: In welchem Körperbereich liegt die *Proteus*-Infektion? Ist der ***Proteus***-Antikörpertiter wegen der Immunabwehr gegen eine Harnwegsinfektion erhöht, wegen einer Infektion aus dem Darm (zufolge „leaky gut") oder wegen einer *Proteus*-Infektion der Lunge? Die vierte Popper-Sequenz soll eine Klärung dieser Frage bringen:

4.4. Vierte Popper-Sequenz (Ergebnis: Erhöhter *Proteus*-Antikörpertiter bei RA-Patienten zufolge Immunabwehr gegen Harnwegsinfektion):

Vieles spricht dafür, dass die bei RA-Patienten erhöhten *Proteus*-Antikörpertiter von Harnwegsinfektionen ausgehen. Dies ist durch geeignete bakteriologische Untersuchungen zu prüfen.

P(4) Weshalb ist bei RA-Patienten der *Proteus*-Antikörpertiter erhöht?

▼

TT(4) Ort der *Proteus*-Infektion sind die (oberen) Harnwege

▼

EE(4) Suche nach *Proteus*-Keimen in Mittelstrahlharn-Proben

▼

P(5) Bei hohem *Proteus*-Titer *Proteus* in Harnkulturen gefunden

Wilson et al. (1997) haben nachgewiesen, dass sich bei RA-Patienten mit erhöhtem *Proteus*-Antikörpertiter *Proteus mirabilis* in Harnkulturen nachweisen lässt. Auch Senior et al. (1999) unterstützen EE(5) und P(6) durch Evidenz dafür, dass Bakterien im Harn von RA-Patienten häufiger zu finden sind als bei Gesunden, und sich *Proteus*-Infektionen der Harnwege von RA-Patienten in der Regel als subklinisch erweisen. Dies lässt sich dahingehend interpretieren, dass das Adaptive Immunsystem im Bekämpfen von *Proteus*-Harnwegsinfektionen durchaus erfolgreich ist, aber mit den dafür produzierten Waffen (IgG-Antikörper gegen das ESRRAL-Epitop in *Proteus*-Hämolysin und das IRRET-Epitop in *Proteus*-Urease) RA verursacht.

Zwischenbilanz: Die ersten vier Popper-Sequenzen haben uns erkennen lassen,

- dass HLA-DR1/4 Kreuzreaktivität zu *Proteus mirabilis* zeigt,
- dass bei RA-Patienten hohe Proteus-Antikörpertiter vorliegen,
- dass dies nur für RA, nicht aber für andere Krankheiten gilt, und
- dass Harnwegsinfektionen mit *Proteus* den Antikörpertiter bewirken.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 242 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

Die fünfte Popper-Sequenz gilt der Frage, ob RA-Patienten wirklich nur hohe *Proteus*-Titer aufweisen (oder ob auch Antikörper gegen andere Mikroorganismen eine Rolle spielen).

4.5. Fünfte Popper-Sequenz (Ergebnis: Bei RA-Patienten zwar Antikörpertiter für Proteus, nicht jedoch für 27 andere Mikroorganismen signifikant erhöht):

P(5) RA-Patienten sind mit Bakterien der Gattung *Proteus* infiziert

▼

TT(5) Andere Bakterien/Viren spielen bei RA-Erkrankung keine Rolle

▼

EE(5) RA-Patienten sind auf andere Bakterien zu testen

▼

P(6) Bei RA-Patienten kommen andere Bakterien-Titer nicht mit ähnlich hoher statistischer Signifikanz vor wie *Proteus*-Titer

Wie von EBRINGER et al. (2010: 220) belegt, wies der anti-*Proteus*-Antikörpertiter in elf von zwölf Studien eine hohe statistische Signifikanz ($p<0.001$) auf. Nur Befunde von KHALAFPOUR et al. (1988) zeigen den *Proteus*-Titer mit $p<0,05$ auf niedrigerem Signifikanz-Niveau. Bezüglich anderer Bakterien war in der Studie von NEWKIRK et al. (2005) einzig der Titer von *E. coli* etwas ($p<0,05$) erhöht, während sich für *Proteus* auch dort $p<0,001$ ergab. Es darf als erwiesen gelten, dass Bakterien der Gattung *Proteus* in der Ätiologie von RA eine sehr wichtige Rolle spielen (RASHID & EBRINGER (2007).

Die zur Gelenksentzündung führenden pathologischen Mechanismen und deren Zusammenhang mit HLA sind Probleme, denen die sechste und siebte Popper-Sequenz gewidmet sind.

4.6. Sechste Popper-Sequenz (Ergebnis: Kreuzreaktionen (Molekulare Mimikrie) zufolge Ähnlichkeit von EQRRAA und ESRRAL naheliegend):

Das „Shared epitope“ (SE) ist bei HLA-DR1/4 (genau gesagt: bei gewissen Subtypen von HLA-DRB1 *01, *04, *09, *10 und *14) die für das erhöhte RA-Risiko entscheidende Aminosäuresequenz. Aber noch ist nicht klar, ob zwischen EQRRAA-Sequenz und *Proteus* kausale Zusammenhänge vorliegen.

P(6) In HLA-DR1/4 ist das „Shared epitope“ (EQRRAA) wesentlich

▼

TT(6) *Proteus* weist strukturelle Homologien zum „Shared epitope“ auf

▼

EE(6) Molekulare Strukturen von *Proteus* klären (Computer-Analyse)

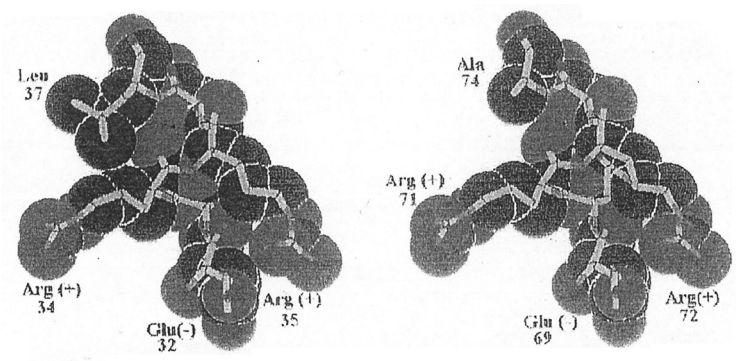
▼

P(7) Mol. Mimikrie wegen ESRRAL-Sequenz in *Proteus*-Hämolysin

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 243 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

Zur EE(6)-„error elimination“ wurde eine Computer-Analyse durchgeführt, die klären sollte, inwiefern es unter den molekularen Strukturen von *Proteus*-Bakterien Aminosäure-Sequenzen gibt, die so große Ähnlichkeit mit dem „Shared epitope“ (EQRRAA) aufweisen, dass deshalb Kreuzreaktionen im Sinne des Molekulare-Mimikrie-Modells denkbar wären. Wie WILSON et al. (1995) zeigen konnten, wurde im *Proteus*-Hämolysin mit ESRRAL (Aminosäureposition 32-37: Glutaminsäure-Serin-Arginin-Arginin-Alanin-Leuzin) eine der Konfiguration von EQRRAA (Glutaminsäure-Glutamin-Arginin-Arginin-Alanin-Alanin) sehr ähnliche Sequenz gefunden (Abb.1). Dies lässt den Schluss zu, dass IgG-Antikörper, die auf das ESRRAL-Epitop zielen, zufolge Bindung an eine Struktur mit der EQRRAA-Sequenz Komplement aktivieren und über die Komplementkaskade Gewebsentzündungen bewirken können.



Ala = Alanin
Arg = Arginin
Glu = Glutaminsäure
Leu = Leuzin

Abb. 1: Ähnlichkeit zwischen den raumfüllenden Modellen der ESRRAL-Sequenz im Hämolysin von *Proteus mirabilis* (links) und der EQRRAA-Sequenz des „Shared epitope“ (rechts), (aus WILSON et al. 1995, mit Erlaubnis).

4.7. Siebte Popper-Sequenz (Ergebnis: Kreuzreaktionen (Molekulare Mimikrie) zufolge Ähnlichkeit der IRRET- mit der LRREI-Sequenz anzunehmen):

Die meisten Harnwegsinfektionen werden von *Escherichia coli* verursacht und betreffen die Blase. Bei RA-Patienten ist dies anders. Bei diesen sind vor allem die oberen Harnwege mit Bakterien der Gattung *Proteus* infiziert (RASHID & EBRINGER 2007). *Proteus* unterscheidet sich von *E. coli* durch Urease-Produktion, weshalb davon auszugehen ist, dass ein gewisser Teil der anti-*Proteus*-Antikörper auf Urease-Epitope zielt. Entzündungen der kleinen Gelenke an Fingern und Zehen sind typische RA-Symptome. Diese könnten die Folge von weitgehender Ähnlichkeit gewisser Gelenksstrukturen mit den auf Urease zielenden anti-*Proteus*-Antikörpern sein.

P(7) *Proteus*-Bakterien besitzen und liefern viel Urease

▼

TT(7) Urease-Epitope könnten Epitopen von Kleingelenken ähneln

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 244 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

▼

EE(7) Urease-Struktur mit Kleingelenksstruktur vergleichen

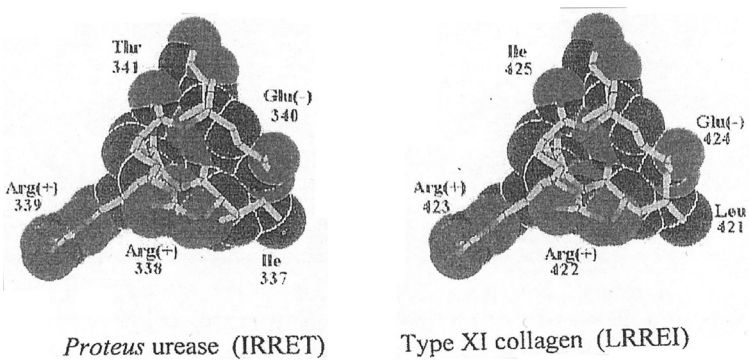
▼

P(8) IRRET-Sequenz (Urease) ähnelt LRREI in Kollagen Typ XI

Wie WILSON et al. (1995) zeigen konnten, hat die IRRET-Sequenz der *Proteus*-Urease (Aminosäureposition 337-341) große Ähnlichkeit mit dem Kollagen alpha-2 (Typ XI), das vor allem die hyalinen Knorpel der Finger und Zehen aufbaut. Die Voraussetzungen für Molekulare Mimikrie bietet die LRREI-Sequenz (Leuzin-Alanin-Alanin-Glutaminsäure-Isoleuzin) in Aminosäureposition 421-425, deren Konfiguration (Abb. 2) Anlass zu Kreuzreaktionen erwarten lässt.

Bei RA-Patienten mit dem „Shared epitope" sind sowohl Antikörper gegen *Proteus*-Urease als auch gegen *Proteus*-Hämolysin am Entzündungsprozess beteiligt, weil beide IgG-Typen an den Finger- und Zehengelenken Strukturen vorfinden, die zufolge von Molekularer Mimikrie mit dem bakteriellen Epitop verwechselt werden können. In diesem Fall tragen somit am Gelenk gegen zweierlei Epitope zielende Antikörper zu jener kritischen Menge andockender Antikörper (welche die Komplement-Kaskade – die in Stufe 9 durch Porenbildung zum Tod der betroffenen Zelle führt - aktivieren) bei. Bei SE-Negativen kann einzig die Kreuzreaktion von Urease-Antikörpern mit Kollagen XI (das in Gelenken unabhängig von den HLA-Genen vorkommt) Entzündungsprozesse auslösen. Dies erklärt einerseits, weshalb auch Personen ohne „Shared epitope" an RA erkranken können, und andererseits, dass der „kritische" (die Komplementkaskade auslösende) *Proteus*-Antikörpertiter in solchen Fällen höher liegen muss.

Kollagen XI findet sich vor allem in hyalinem Knorpel, wie er in den Finger- und Zehengelenken vorkommt, ist aber auch in sonstigen Gelenken vorhanden.



Arg = Arginin
Glu = Glutaminsäure
Ile = Isoleuzin
Leu = Leuzin
Thr = Threonin

Abb. 2: Ähnlichkeit zwischen den raumfüllenden Modellen der IRRET-Sequenz in der Urease von *Proteus mirabilis* und der LRREI-Sequenz in Kollagen XI (aus WILSON et al. 1995, mit Erlaubnis).

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 245 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

4.8. Achte Popper-Sequenz (Ergebnis: Im Cytotoxizitätstest bewirken *Proteus*-Antikörper (in RA-Seren) Zelltod zufolge von Kreuzreaktion mit Self-Antigenen):

RA ist durch das Auftreten wiederholter „Schübe" charakterisiert. In solchen Phasen mit erhöhter Krankheitsaktivität bieten die an Blutproben gemessenen Parameter Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) ein objektives Maß für ablaufende Entzündungsprozesse. Für eine aktive Krankheitsphase (mit biochemischer Entzündung) sprechen BSG-Werte von mehr als 30 mm pro Stunde bzw. CRP von mehr als 15 mg/l.

Unsere Vermutung, dass die bei RA-Patienten nachgewiesenen anti-*Proteus*-Antikörpertiter durch Komplement-vermittelte Toxizität diese Entzündungsprozesse und Gewebsschädigungen bewirken, steht in der achten Popper-Sequenz auf dem Prüfstand:

P(8) RA-Patienten haben signifikant erhöhte *Proteus*-Antikörpertiter

▼

TT(8) *Proteus*-Antikörper von RA-Patienten können Zellen schädigen

▼

EE(8) Aktive RA-Seren sind hinsichtlich Zell-Toxizität zu testen

▼

P(9 RA-Seren wirken auf Schaf-Erythrozyten (mit menschlichem Antigen überzogen) zytotoxisch

Der von WILSON, RASHID et al. (2003) durchgeführte Test für Komplement-vermittelte Zytotoxizität von RA-Seren war so aufgebaut, dass rote Blutzellen von Schafen mit künstlichen Peptiden überzogen wurden, in welchen die Aminosäuresequenzen

(A) EQRRAA („Shared epitope" in HLA-DRB1 *0404), ESRRAL (*Proteus*-Hämolysin), IRRET (Proteus-Urease) und LRREI (Kollagen XI) vorhanden waren,

(B) zur (Kontrolle) EDERAA (HLA-DRB1 *0402).

Diese Erythrozyten wurden einerseits Seren von RA-Patienten ausgesetzt, andererseits Seren von Blutspendern sowie von Patienten mit Morbus Bechterew. Die RA-Seren zeigten zytotoxische Aktivität sowohl bei den mit EQRRAA oder ESRRAL als auch bei den mit IRRET bzw. LRREI markierten Blutzellen, nicht jedoch gegenüber EDERAA, was gut zur Erwartung passt, dass die für RA typischen Entzündungsprozesse durch Kreuzreaktionen der *Proteus*-Hämolysin- bzw. *Proteus*-Urease-Antikörper mit den „Self-Antigenen" EQRRAA und LRREI bewirkt werden.

Seit den ersten Veröffentlichungen über anti-CCP-Antikörper aus der Arbeitsgruppe von W. J. VAN VENROOIJ (SCHELLEKENS et al. 1998) hat sich die Ansicht durchgesetzt, dass es bei RA-Patienten in den Geweben der Gelenke durch cytotoxische Aktivität zur Denaturierung von Filaggrin und anderen Bindegewebskomponenten kommt, wobei „cyclisch citrullinierte Proteine" entstehen können, die zur Produktion von anti-CCP-Antikörpern führen. Die Frage nach der Kausalität der anti-CCP-Entstehung bei RA bringt uns zur neunten Popper-Sequenz:

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 246 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

4.9. Neunte Popper-Sequenz (Ergebnis: anti-CCP sind hochspezifisch für die RA, weil die Verfügbarkeit von Arginin durch Antikörper-Zusammensetzung gewährleistet ist):

Es hat sich gezeigt, dass anti-CCP-Antikörper bei RA-Patienten bereits lange vor dem Auftreten klinischer Symptome nachweisbar sind. Hauptkomponente dieser Antigene ist Citrullin, das nur bei Verfügbarkeit der positiv geladenen Aminosäure Arginin gebildet werden kann (Schellekens et al. 1998). Gewebekomponenten, in denen Arginin verfügbar ist, werden durch die Peptidyl-Deiminase 4 zu Citrullin-hältigen Verbindungen umgebaut (Anzilotti et al. 2010). Bei RA-Patienten dürfte die Verfügbarkeit von Arginin an den Entzündungsstellen damit zusammenhängen, dass Arginin nicht nur in beiden *Proteus*-Epitopen (ESRRAL und IRRET) doppelt vorliegt, sondern auch in den kreuzreagierenden Sequenzen EQRRAA und LRREI.

P(9) RA-Patienten haben erhöhte anti-CCP-Titer

▼

TT(9) *Proteus*-Antikörper könnten Arginin für Citrullin-Bildung liefern

▼

EE(9) Arginin-Anteil in *Proteus*-Antikörpern prüfen

▼

P(10) In ESRRAL- und IRRET-Sequenz Arginin jeweils doppelt vorhanden

Es wäre möglich, dass die mit Entzündungsvorgängen in Gelenken von RA-Patienten verbundene Gewebszerstörung durch Denaturierung von HLA-Antigenen und Kollagen-Bestandteilen zur Bildung von Autoantikörpern gegen diese Strukturen führt. Wenn dann kreuzreagierende bakterielle Antigene (ESRRAL im *Proteus*-Hämolysin und IRRET in Proteus-Urease) auf die durch Gewebeabbau freigesetzten EQRRAA- und LRREI-Sequenzen treffen und sich an diese binden, wären die so entstehenden Immunkomplexe eine Folge der Gewebszerstörung, und nicht deren Ursache. Diese Denkmöglichkeit lässt sich widerlegen:

4.10. Zehnte Popper-Sequenz (Ergebnis: *Proteus*-Antikörper in RA-Patienten dürfen keineswegs als ein „Epiphänomen" abgetan werden):

Rashid, Jayakumar et al. (2007) haben die Frage untersucht, ob der erhöhte *Proteus*-Antikörpertiter bei RA-Patienten eventuell ein sekundäres Phänomen sei, das durch Kreuzreaktivität zwischen Bakterien- und Selbst-Antigenen hervorgerufen sein könnte. Die Autoren haben in diese Studie u. a. zwei synthetische Urease-Peptide einbezogen, von denen das eine mit menschlichem Gewebe kreuzreaktive, das andere nicht-kreuzreaktive Eigenschaften aufwies. Es zeigte sich, dass bei RA-Patienten – neben einem erhöhten Titer gegenüber der IRRET-Sequenz in *Proteus*-Urease C – auch Antikörper zu Sequenzen in *Proteus*-Urease F (bei denen nichts auf ein Kreuzreagieren mit einem menschlichen Antigen hinweist) zu finden waren. Dies beweist, dass eine Infektion mit *Proteus*-Bakterien vorausgegangen sein muss.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 247 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

P(10) RA-Patienten haben Antikörper gegen Self-Antigene (z.B. EQRRAA)

▼

TT(10) Es müsste in RA-Seren auch nicht-reaktive *Proteus*-Antigene geben

▼

EE(10) RA-Seren auf Proteus-Antigene ohne Kreuzreaktion testen

▼

P(11) In RA-Seren finden sich auch *Proteus*-Antikörper ohne diesen entsprechende Selbst-Antigene

4.11. Quintessenz zur Ätiopathogenese von RA:

RA ist eine „*Proteus*-reaktive Arthritis" in dem Sinne, dass diese Entzündlich-rheumatische Erkrankung mit der Bildung von IgG-Antikörpern gegen *Proteus mirabilis* oder *P. vulgaris* (d. h. mit einer normalen, nicht mit einer fehlerhaften Reaktion des Adaptiven Immunsystems gegen eine *Proteus*-Infektion) beginnt.

Die Ätiologie von RA, deren Erforschungsgeschichte hier in so genannten „Popper-Sequenzen" rekapituliert wurde, sollte zumindest seit der Jahrtausendwende – seit der von EBRINGER, WILSON & TIWANA (2000) gestellten und beantworteten Frage *„Is rheumatoid arthritis a form of reactive arthritis?"* – im kritischen Mitdenken von Immunologen und Rheumatologen verankert sein.

Wenige Jahre danach wurden schlüssige Zusammenfassungen des bezüglich der Ätiologie und Pathogenese von RA publizierten Wissens (mit gründlicher Berücksichtigung der einschlägigen Literatur) vorgelegt von

- ► EBRINGER, RASHID & WILSON (2003b): Überschrift „Rheumatoid arthritis: Proposal for the use of anti-microbial therapy in early cases" sowie von
- ► RASHID, WILSON, HUGHES & EBRINGER (2005): Titel „Triggering aetiological factors and proposal for early treatment". Zu keiner dieser Übersichtsdarstellungen und zu keinen der später erschienenen Publikationen mit Erkenntnissen über die Bedeutung des Molekulare-Mimikrie-Modells für die Ätiopathogenese von RA wurden bisher Kritik veröffentlicht.

Es gibt zwar von CHANDRASHEKARA et al. (2003) eine Publikation mit dem Titel „*Proteus mirabilis* and rheumatoid arthritis: no association with the disease" , aber dieser Aussage haben die Autoren durch einen groben methodischen Fehler die Basis entzogen: In dieser Arbeit wurde bei der einleitenden Schilderung der Frage-stellung aus fünf einschlägigen Publikationen (BLANKENBERG-SPRENKELS et al. 1998, MCDONAGH et al. 1994, SENIOR et al. 1999, TIWANA et al. 1996 und TIWANA et al. 1999), die alle die kausalen Zusammenhänge von RA mit *Proteus* und dem „Shared epitope" (als genetischer Risikofaktor) betonen, referiert, die Ko-Autoren haben es jedoch versäumt, für ihre Gruppen von RA-Patienten und Blutspendern die Frage der Belastung mit dem „Shared epitope" zu klären. Eine schriftliche Anfrage an den Erstautor (Brief v. 06.08.2009), ob eine nachträgliche Gewebstypisierung an den in diese Studie einbezogenen RA-Patienten möglich wäre, wurde nicht beantwortet.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 248 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

Ein kritisches Hinterfragen und Überprüfen von Rezeptortheorie-Vorschlägen durch deren Autoren ist bisher nicht erfolgt (oder nicht veröffentlicht worden). Es wurde aber von EBRINGER & RASHID (2009) eine Popper-Sequenz, die den (selbst)-kritischen Umgang von Verfechtern der Rezeptortheorie mit ihren Erklärungsversuchen für die Bedeutung von HLA-DR1/4 als RA-Risikofaktor fördern könnte, vorgeschlagen. Sie lautet (ins Deutsche übersetzt) folgendermaßen:

P(1) 80% der RA-Patienten haben HLA-DR1/4-Gewebstypen

▼

TT(1) HLA-DR1/4-Strukturen präsentieren ein gewisses Antigen

▼

EE(1) Suche nach diesem an DR1/4-Zellen gebundenen Antigen

▼

P(2) Suche bisher ergebnislos; Ausgang völlig offen…..

Die Position der Rezeptortheorie-Anhänger erschwert sich inzwischen zusätzlich dadurch, dass ihre Hypothesen auch Erklärungen für die von uns belegten „Neuen Fakten" liefern müssten.

4.12. Folgerungen für Diagnose, Therapie und Prophylaxe von RA:

Naturwissenschaftliches Forschen ist darauf ausgerichtet, der Wahrheit näher zu kommen. In der Medizin verpflichtet der Hippokratische Eid außerdem dazu, dass durch die Resultate der jeweiligen Forschung den Patienten geholfen (und Schäden für diese möglichst vermieden) werden.

Die derzeit im State of Art für RA-Therapie etablierten Medikationen – entwickelt ohne Einbeziehung von verfügbarem Wissens über die bakteriellen Ursachen und die Vermeidbarkeit dieser Entzündlich-rheumatischen Erkrankung – umfassen u. a. Methotrexat sowie anti-TNF- und andere Biologika, um Entzündungsprozesse hintanhalten zu können (ZINTZARAS et al. 2008, VITAL et al. 2008). Biologika-Therapie bedeutet jedoch ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs (WOLFE & MICHAUD 2007), und bei langfristiger Methotrexat-Therapie gegen RA steigt die Wahrscheinlichkeit für Leberfibrose mit zunehmender Kumulativdosis (MATTIASICH et al. 2009). Auch ignoriert der Einsatz von Rituximab (MabThera®; sofern nicht vorher der *Proteus*-Antikörpertiter geprüft und eine entdeckte *Proteus*-Infektion saniert wurde) noch immer das Schadenspotential für RA-Patienten (PECHLANER 2008).

Die Erkenntnis, dass RA durch Harnwegsinfektionen mit Bakterien der Gattung *Proteus* verursacht wird, eröffnet neue Behandlungsmöglichkeiten für diese potentiell zu Verkrüppelung und Arbeitsunfähigkeit führende Arthritis. Künftig wird lege artis-Therapie nicht nur die heute im Vordergrund stehenden Therapien (darunter Methotrexat, anti-TNF-Biologika und MabThera®) umfassen, sondern auch Vorgangsweisen einbeziehen, die auf die Sanierung und langfristige Vermeidung von Harnwegsinfektionen mit *Proteus* hinauslaufen. In diesem Zusammenhang gemeint sind Antibiogrammgestützt ausgewählte

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 249 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

Antibiotika, kluges Trinkverhalten und die regelmäßige Einnahme von Preiselbeer- oder Cranberry-Produkten mit Proanthocyanwirkstoffen, wodurch die Wiederverkeimung der Harnwege mit *Proteus* wirksam verhindert werden kann (AVORN et al. 1994, HOWELL et al. 1998, KONTIOKARI et al. 2001, LOWE & FAGELMAN 2001, PECHLANER 2008). Von WANG et al. (2006) wurde auch Resveratrol – das als Antioxidantium und Entzündungshemmer dem täglichen Achtel Rotwein besonderen Charme verleiht – als Hilfe gegen *Proteus*-Infektionen ins Spiel gebracht.

Die Entdeckung, dass den häufig unerkannt bleibenden Harnwegsinfekten mit Bakterien der Gattung *Proteus* eine derart wichtige Rolle als Auslöser von RA zukommt,

- lässt einerseits – wegen ansteigender RA-Häufigkeit bei den mehr als 50-Jährigen (vor allem bei Frauen) und wegen der höheren Lebenserwartung – eine Zunahme der Zahl von RA-Patienten erwarten,
- andererseits würde durch die Förderung der RA-Früherkennung (durch Untersuchung des *Proteus*-Antikörpertiters als wichtiges Merkmal für die frühe und sichere Diagnose einer *Proteus*-reaktiven Arthritis, welche in solchen Fällen ohne bleibende Schäden heilbar ist) die Anzahl von RA-Kranken drastisch gesenkt und würden Berufsunfähigkeit sowie die Bedrängnis durch Entzündlich-rheumatische Krankheiten im Alter stark verringert. Auch ließen sich zur Entlastung unseres Gesundheitssystems die Kosten für teure Medikamente (die derzeit bei chronisch kranken RA-Betroffenen mehr als € 20.000,– pro Patient und Jahr betragen) ganz entscheidend verringern.

Damit die Anwendbarkeit und Wichtigkeit der dargestellten anti-*Proteus*-Therapie für das Zurückdrängen von RA bewiesen (und zugleich die Nutzung der neuen Möglichkeiten durch Allgemeinmediziner und Fachärzte, sowohl im niedergelassenen Bereich als auch in Spitälern optimiert) werden kann, sollte bald mit klug geplanten multizentrischen Studien begonnen werden.

5. Von RA zu PMR (Polymyalgia rheumatica: eine „*Proteus*-reaktive Vaskulitis“):

PECHLANER (2008) hat für extraartikuläre Manifestationen der RA die Bezeichnung „*Proteus*-reaktive Vaskulitis“ vorgeschlagen. Die Gründe dafür sowie daraus abzuleitende Erfordernisse lassen sich zu den folgenden fünf Punkten zusammenfassen:

Beim aufgezeigten Wissensstand über die Ätiologie der RA (einer „*Proteus*-reaktiven Arthritis“) drängt es sich auf, in die Familie der rein symptomatisch beschriebenen Vaskulitiden mit dem Terminus „Proteus-reaktive Vaskulitis“ einen neuen Typ von Gefäßentzündungen aufzunehmen, der zum einen dem Verstehen der Ätiopathogenese einer ganzen Reihe Entzündlich-rheumatische Autoimmunkrankheiten förderlich sein kann, zum andern die bakterielle Erkrankungsursache im Namen nennt.

Ob „extraartikuläre Manifestationen“ einer typischen Polymyalgia rheumatica (PMR) zugeschrieben werden oder anderen nach dem Vorschlag von WERMELINGER (2002) zu einem „Polymyalgischen Syndrom“ zusammengefassten Beschwerdebildern, ob eine histologisch definierte Riesenzellarteriitis (RZA bzw. GCA) gemeint ist, myalgische Vorstadien einer „late onset rheumatoid arthritis“ (LORA), oder eine „Rheumatoide Vaskulitis“ (z. B.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 250 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

in der Definition von Lukas SCHMID in FORSTER 2007: 35), ob Rheumaknoten, kardiale Manifestationen oder Augenleiden, all dies gehört als Vaskulitis angesprochen, sollte nicht weiterhin mit „extraartikulär" ohne ein Wohin aus dem Gelenksbereich verwiesen werden. Die Trennung zwischen *Proteus*-reaktiver Arthritis und *Proteus*-reaktiver Vaskulitis hat zudem einen für die Diagnostik sehr wichtigen Grund: Der Befund einer aktiven *Proteus*-reaktiven Vaskulitis setzt sowohl einen erhöhten *Proteus*-Antikörpertiter als auch die genetische Vorgabe eines HLA-Typus mit dem „Shared epitope" voraus. Die *Proteus*-reaktive Arthritis hingegen kann auch bei Personen ohne „Shared epitope" auftreten, weil bei entsprechend hohem *Proteus*-Antikörpertiter allein schon die auf IRRET-Epitope der *Proteus*-Urease zielenden IgG-Antikörper durch ihr Kreuzreagieren mit der LRREI-Sequenz in Kollagen XI Gelenksentzündungen bewirken können, in den Blut- und Lymphgefäßen jedoch nirgendwo Kollagen XI vorkommt.

Ob nun eine *Proteus*-reaktive Gelenks- oder Gefäßerkrankung vorliegt, in beiden Situationen muss der krank machende *Proteus*-IgG-Antikörpertiter quantifiziert werden, damit angemessene Information zur Überprüfung des Behandlungserfolges vorliegt. Der anti-*Proteus*-Titer müsste nach Sanierung einer *Proteus*-Infektion zufolge der apoptotischen Beseitigung von *Proteus*-IgG liefernden B- bzw. Plasmazellen mit rund 3-wöchiger Halbwertszeit abfallen. Trifft dies nicht zu, liegt entweder eine neuerliche Infektion mit *Proteus* im Urogenitalbereich vor, oder es müssen – falls *Proteus*-IgG plus -IgA erhöht sind – Herde im Bereich der Atemwege oder des Verdauungstraktes in Betracht gezogen und therapiert werden.

Eine erhebliche Nachfrage nach kommerziell verfügbaren Testverfahren für die *Proteus*-Antikörpermessung ist auf drei Ebenen des Quantifizierungsbedarfes zu erwarten: *Proteus*-Antikörpertiter, gemessen mit Immunfluoreszenz oder einer anderen Methode, welche gegenüber ganzen Bakterienzellen geeicht ist, damit Antikörper gegen die verschiedensten *Proteus*-Epitope erkannt werden und so auch sehr niedrige *Proteus*-Titer erfassbar sind. Dieser Test sollte auf Gattungsmerkmale von *Proteus* gerichtet sein, weil Molekulare Mimikrie für *Proteus mirabilis* und *Proteus vulgaris* erwiesen ist.

Für Forschungszwecke, aber auch für Therapie und Prävention wichtig sind ELISA- (oder sonstige) Tests zur getrennten Quantifizierung von Antikörpern gegen das ESRRAL- und das IRRET-Epitop von *Proteus*. Deren Messbarkeit ist Voraussetzung für Untersuchungen zur Frage, ab welcher Höhe des *Proteus*-Titers die Komplementkaskade ausgelöst wird. Solche Information erlaubt z. B. abzuschätzen, wie lange nach der Sanierung einer *Proteus*-Infektion mit Zelltoxizität durch zirkulierende *Proteus*-Antikörper zu rechnen ist.

Auch werden Test-Kits für *Proteus*-IgG plus *Proteus*-IgA gebraucht, um herauszufinden, ob Proteus-Infektionen das Urogenitalsystem oder den Bereich von Darm und Lunge betreffen. Wichtig ist weiters die Angabe der Resultate in einer vergleichbaren Maßeinheit (z.B. mg/dl), um den *Proteus*-Antikörpertiter in Relation zu Gesamt-IgG und -IgA beurteilen zu können.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 251 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

6. Rück- und Ausblicke:

Die folgenden Unterkapitel wurden vom Zweitautor in alleiniger Verantwortung formuliert, motiviert einerseits durch seine langjährige Erfahrung beim Suchen angemessener Diagnose-, Therapie- und Präventionsmöglichkeiten seit Erblindung am rechten Auge im Jahr 2003 (durch Okkulte Riesenzellarteriitis, mit Risiko für Totalerblindung, siehe PECHLANER 2008), andererseits als ein Trommeln für Verbesserungen der Gesundheitsvorsorge in seiner Funktion als Leiter der 2005 gegründeten Selbsthilfegruppe „Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol".

6.1. Rückblicke:

Ein bereits auf Seite 2 zitierter Satz von Karl POPPER sei wiederholt: *„...wenn wir ignorieren, was andere Leute denken oder gedacht haben, dann muss die rationale Diskussion aufhören, mag auch jeder von uns weiter vergnügt mit sich selbst diskutieren."* (Popper 1994: XVI).

Nach mehr als vierzig Jahren beruflicher Tätigkeit als ein vor allem an Limnologie interessierter Biologe habe ich durch die Publikation von EBRINGER, RASHID & WILSON (2003a) von der mir damals neuen „Molekulare Mimikrie"-Theorie erfahren. Ich habe mehrere im betreffenden Tagungsband (ZOUALI, Ed., 2003) enthaltene Arbeiten mit großem Gewinn gelesen, musste aber bei anschließenden Kontakten mit Besuchern des Symposiums über „Frontiers in Autoimmunity" erkennen, dass keineswegs alle Teilnehmer aus einem gemeinsamen Interesse an den verschiedensten Fragen und Erkenntnissen zu Problemen der Autoimmunität zusammengekommen waren, sondern Frontiers auch im Sinne eines Sich-Abgrenzens vom Anderen und des Ignorierens von Fragestellungen und Ergebnissen anderer Forscher-Gruppen zu verstehen sei. Ich selbst habe auf den Seiten 79-99 der Proceedings sehr einleuchtende und hilfreiche Information bezüglich der Ätiopathogenese von Morbus Bechterew und RA sowie BSE und Multiple Sklerose entdeckt. Aber außerhalb des Teams von Alan EBRINGER am King's College London habe ich in all den Jahren seither keinen einzigen Rheumatologie-Spezialisten gefunden, der bezüglich Entzündlich-rheumatischer Autoimmunkrankheiten von den kausalen Zusammenhängen zwischen Antikörpern und „Molekulare Mimikrie"-Phänomenen etwas wusste.

Es erscheint unglaublich, lässt sich aber gut beweisen: Von dem in 25-jähriger Forschung am King's College London erarbeiteten Wissen über die Ätiopathogenese von RA (siehe Kap. 4 + 5) ist bis heute in den dafür „zuständigen" Lehrbüchern keine Spur (weder Anerkennung noch Widerspruch) zu finden:

A) Deutschsprachige Immunologie-Bücher ohne Ätiologie-Wissen über RA:

- ZÄNKER K. (1996): Das Immunsystem des Menschen. Bindeglied zwischen Körper und Seele; ISBN 3-406-41049-9; Stichwort Molekulare Mimikrie: Diese wird (nur) mit Hinweis auf *Streptococcus*-Infektionen und Rheumatisches Fieber kurz erläutert (S. 88).
- MALE D. (2005): Immunologie auf einen Blick; 1. deutsche Auflage, entspricht der 4. englischen Auflage; ISBN 3-437-41312-0; Stichwort Molekulare Mimikrie: Fehlt in Register und Text. Kap. RA (S. 125) und Autoimmunerkrankungen (S. 131) bringen nichts Einschlägiges.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 252 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

- PEZZUTTO A., ULRICHS T., BURMESTER G.-R. (2007): Taschenatlas der Immunologie. Grundlagen-Labor-Klinik; 2. Aufl.; ISBN 978-3-13-115382-1; Stichwort Molekulare Mimikrie: Kurzbeschreibung der „*molekular mimicry*"-Hypothese (S. 82) ohne RA-Bezug.
- NEUMANN J. (2008): Immunbiologie. Eine Einführung; ISBN 978-3-540-72568-8; Stichwort Molekulare Mimikrie: Fehlt im Index, doch auf Seite 212/213 wird informiert, dass Kreuzreaktion zwischen Antikörpern gegen das M-Protein von A-Streptokokken und Myosin im Herzmuskel zu Endocarditis führt. *„Wie häufig es tatsächlich zu einer Autoimmunerkrankung in Folge eines molecular mimicry des Erregers kommt, ist unklar. Vermutlich ist es aber ein sehr seltenes Ereignis."* (l. c., S. 212/213); kein Hinweis auf RA-Ätiologie.
- SCHMETZER Oliver (2009): Immunologie; ISBN 3-437-42496-3; Stichwort Molekulare Mimikrie fehlt; aus dem Satz *„RA ist eine systemische Entzündungserkrankung mit unklarer Ätiologie…"* (l.c., S. 68) spricht mangelnde Literaturkenntnis.
- SCHÜTT C. & BRÖKER B. (2009): Grundwissen Immunologie; 2. Aufl.; ISBN 978-3-8274-2027-5; Stichwort Molekulare Mimikrie: Wird auf S.156 am Beispiel Akutes rheumatisches Fieber erläutert (nach Streptokokken-Infektion Herzprobleme, *„weil kreuzreagierende B-Zell-Klone expandiert sind, deren sezernierte Antikörper neben Streptokokkenantigenen zufällig auch Myokardepitope binden (molecular mimicry)."*) Die Feststellung, die durch Antikörper aktivierte Komplementkaskade führe *„über C3a zur Entzündung, wegen der Komplementschutzproteine … aber nicht zur Porenbildung"* (l.c., S.156) ist zu korrigieren: Sowohl bei *Streptococcus*-Antikörpern als auch bei anti-*Proteus*- und anti-*Klebsiella*-Antikörpern ist von antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität auszugehen (siehe WILSON et al. 2003 sowie 8. Popper-Sequenz, S. 246). Abschnitt „Rheumatoidarthritis" ohne Bezugnahme auf die Molekulare-Mimikrie-Theorie.

B) Informationsdefizite in neuesten Lehrbüchern für Medizinische Mikrobiologie:

- GROSS U. (2009): Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie; 2. Auflage, ISBN 978-3-13-141652-0; Stichwort Molekulare Mimikrie taucht weder im Stichwortverzeichnis noch in Bezügen zu *Proteus* auf.
- HOF H. & DÖRRIES R. (2009): Medizinische Mikrobiologie; 4. Auflage, ISBN 978-3-13-141652-0; Stichwort Molekulare Mimikrie: Nichts zu RA, doch folgender Hinweis: *„Der Mechanismus ‚molecular mimicry' könnte eine Rolle spielen: Infektionserreger können antigene Epitope enthalten, die autologen Epitopen so ähnlich sind, dass eine kreuzreaktive Immunantwort ausgelöst werden könnte"* (l.c., S. 139). Erwähnt werden *Streptococcus pyogenes, Yersinia enterolytica, Borrelia burgdorferi, Mycoplasma arthritidis,* nicht jedoch *Proteus mirabilis* und *Proteus vulgaris*. Es fehlt auch *Klebsiella*.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 253 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

C) Nachschlagewerk für Labormedizin ohne die neuen Erkenntnisse zur RA-Ätiologie:

- THOMAS L. (2008): Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die Medizinische Diagnostik; 7. Auflage, ISBN 978-3-9805215-6-7; Stichwort Molekulare Mimikrie im Register nicht angeführt, aber auch nirgendwo im Text zu entdecken.
- Kapitel 24.5 „Systemische Autoimmunerkrankungen" (bearbeitet von L. Thomas) führt zwar das HLA-DRB1-Gen als Prädispositionsfaktor für RA an und nennt die meisten der mit dem „Shared epitope" verbundenen DRB1-Subtypen, zitiert oder berücksichtigt jedoch keine Literatur zur Molekulare-Mimikrie-Theorie.
- Kapitel 25.7 „HLA-Moleküle in der Diagnostik von Autoimmunkrankheiten" (bearbeitet von C. SEIDL & E. SEIFRIED) beginnt mit dem Satz *„Die Ursache für Autoimmunreaktionen ist teilweise komplex und nur unvollständig verstanden"* Die Autoren nennen dementsprechend bezüglich RA zwar das mit HLA-DRB1 *0101, *0102, *0401, *0404, *0408, *1001 und *1402 verbundene Relative Risiko, verweisen aber nicht auf Wege zur Risiko-Vermeidung durch die Untersuchung und Sanierung von *Proteus*-Infektionen.

D) Lehrbücher für Rheumatologie „verschweigen" Information zur Ätiologie von RA:

- HETTENKOFER H.-J. (2003): Rheumatologie. Diagnostik-Klinik-Therapie; 5. Auflage, ISBN 3-13-567805-8; Stichwort Molekulare Mimikrie wird auf S. 51 zwar bezüglich *„Assoziation von reaktiven Arthritiden mit dem HLA-B27-Allel" („Yersinien-, Shigellen- und Klebsiella-Spezies"* anführend) und mit *„Kreuzreaktion von Kardiomyozyten und Streptokokken der Gruppe A"* angesprochen, zu RA jedoch nur Hinweis auf *„Ähnlichkeit von HLA-DR3 und dem gp110-Protein des Eppstein-Barr-Virus"*. Auf S. 133 wird bezüglich Ätiologie von Polymyalgia rheumatica angeführt: *„genetische Disposition besonders bei Personen mit HLA-DR4 und HLA-DR1"*, aber keine Beziehung zu *Proteus* hergestellt.
- MANGER P. (2005): Checkliste XXL Rheumatologie; 3. Auflage, ISBN 3-13-763003-7; Stichwort Molekulare Mimikrie: fehlt im Sachverzeichnis. Zu Ätiologie/Pathogenese von RA hohes Risiko durch HLA-DRB1 *0101, *0401, *0404 und *0405 angeführt, jedoch ohne Bezugnahme auf *Proteus*-Infektionen.

  In der Reihe UNI-MED-SCIENCE der UNI-MED Verlag AG in D-28323 Bremen sind die folgenden 4 Bücher zur Rheumatoiden Arthritis erschienen. Allen ist gemeinsam, dass sämtliche Autoren bzw. Verfasser von Beiträgen die Publikationen zur Molekulare-Mimikrie-Theorie für RA ignorieren.

- FORSTER A. (2007): Aktuelle Aspekte in der Therapie der rheumatoiden Arthritis. Trotz ausführlicher Kritik von Pechlaner (2008) an diesem Buch enthält die 2010 erschienene 2. Auflage keinerlei Änderungen, durch die Aspekte der Molekulare-Mimikrie-Theorie einbezogen würden.
- KÖLLER M. (2008): Targeted Therapy in der Rheumatologie.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 254 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

- ARINGER M. (2009): Antizytokintherapie der rheumatoiden Arthritis.
- HORNEFF G. (2009): Juvenile idiopathische Arthritis. In diesem Buch wird die RA als „*Seropositive Polyarthritis*“ bezeichnet.

E) RA-Bücher für Patienten:
Die folgenden Bücher berichten nichts über *Proteus* als RA-Ursache

- BRÜGGEMEIER M., GÖRBLICH T. (2007): Rheumatoide Arthritis. Wenn der Körper sich selbst bekämpft; F.Hoffmann-La Roche AG, CH-4070 Basel; 56 Seiten
- Deutsche Rheuma-Liga (2008): Rheuma. Antworten auf die wichtigsten Fragen. Übersetzung von „Arthritis Q&A“ (Dorling Kindersley, London); ISBN 978-3-8310-1238-1;192 Seiten
- HOLST S. & MEISER U. (2006): Rheuma erfolgreich behandeln; ISBN 978-3-517-08198-4;112 S
- LODDENKEMPER K., BURMESTER G.-R. (2007): Entzündliches Rheuma ganzheitlich behandeln; ISBN 978-3-8304-3268-5;
- LOISL D. & PUCHNER R. (2008): Diagnose Rheuma. Lebensqualität mit einer entzündlichen Gelenkerkrankung; 2. Auflage, ISBN 978-3-211-75637-9; 153 Seiten
- MEIER E. M. M. (2005; Vorwort von A. TYNDALL): Rheumatoide Arthritis – ein Handbuch; Übersetzung aus dem Englischen (v. K. GROMANN) für Phadia GmbH; 148 Seiten
- SHOENFELD Y. & MATTHIAS T. (ohne Jahr), Autoimmunerkrankungen; Reihe „Der Feind in uns“ von Aescu Diagnostics; 96 Seiten
- ZAMANI O. (2009): Rheumatoide Arthritis; Patienteninformation Aesca Pharma; 16 Seiten

F) Fakten der Rheumatologie. Fachzeitschrift für rheumatologisch tätige Ärzte:

- Wissenschaftlicher Herausgeber Univ.-Prof. Dr. Josef SMOLEN
- Chefredakteur Univ.-Prof. Dr. Kurt REDLICH; MedMedia Verlag Wien; in Vol.1,2007/08 zum Focus: Rheumatoide Arthritis 7 Beiträge (J. SMOLEN, K. REDLICH, K. MACHOLD, T. A. STAMM, D. ALETHA, M. KÖLLER, M. MIERAU) ohne Bezugnahme auf RA-Literatur zur Molekulare-Mimikrie-Theorie. Dasselbe gilt für analoge Information in den vom Zweitautor durchgesehenen Heften Vol. 4, 2008/09, Vol. 2, 2009, Vol. 3, 2009, Vol. 1, 2010, Vol. 2, 2010 und Vol. 4, 2010.

G) Große Ausnahme: Das „FRICK-Buch“ über Rheuma-Therapie in der Komplementärmedizin:

- FRICK G. (2009): Die andere Rheuma-Therapie; ISBN 978-3-00-029491-4; Stichwort: Molekulare Mimikrie: Referiert aus EBRINGER et al. (2003a) über Molekulare Mimikrie, nennt zu RA Proteus, und sei zitiert mit: *„Die Theorie der Autoimmunität als molekulare Mimikrie verspricht neue Einsichten in die Analyse dieser chronischen Krankheiten bei Tieren und Menschen. Unsere vorliegenden therapeutischen Vorgehensweisen müssen dadurch zunächst nicht berührt werden.“* (l.c., S.23)

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 255 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

6.2. Ausblicke auf Behandlungsmöglichkeiten und Erforschungsbedarf:

Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol hat im Jahr 2007 auf die Realisierung einer Klinischen Studie mit dem Kurztitel „*Proteus*-Studie 2008“ – vollständiger Titel >>Ätiopathogenese, Therapie und Prävention von Rheumatoider Arthritis und Polymyalgia rheumatica bei Patienten mit dem „Shared epitope“<< – hingearbeitet. Diese Studie sollte durch ihr „Hypothesis-Testing“ zu den in der vorliegenden Publikation dargelegten Erkenntnissen über die Ursachen und die Vermeidbarkeit von RA und PMR angemessene Vorarbeit dafür leisten, dass in einer späteren Klinischen Studie geprüft werden könne, inwiefern sich Diagnose, Therapie und Prävention von RA (als „*Proteus*-reaktive Arthritis“) und PMR (als „*Proteus*-reaktive Vaskulitis“) als eine „Neue medizinische Methode“ im Sinne des Tiroler Krankenanstaltengesetzes etablieren lassen. Alle Unterlagen zur ethikkommissionellen Prüfung und Bewilligung der „*Proteus*-Studie 2008“ waren im Jahr 2007 durch Zuarbeit unserer Selbsthilfegruppe rechtzeitig für die Einreichung bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck vorbereitet, das Projekt wurde aber kurz vorher von Rheumatologen der Universitätsklinik durch das Einfordern von Änderungen, die das geplante Hypothesis-Testing unmöglich gemacht hätten, gestoppt.

Um trotz der „Abstinenz“ der örtlichen Rheuma-Ambulanz die vom Ätiologie-Wissen über RA ableitbaren Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten im Sinne des Molekulare-Mimikrie-Modells zu gewährleisten, helfen wir nun Betroffenen, die erforderlichen Abklärungsschritte und Therapien mit ihrem Hausarzt oder mit sonstigen niedergelassenen Allgemeinmedizinern oder Fachärzten sich selbst zu organisieren. Bei Verdacht auf eine *Proteus*-reaktive Rheuma-Form ist zwar die Abklärung wegen des Fehlens kommerzieller Tests für den *Proteus*-Antikörpertiter noch immer erschwert, wir nützen jedoch – bis zur diesbezüglichen Bedarfsdeckung durch Diagnostika-Firmen – anti-CCP-Messungen als Hinweise auf *Proteus*-Infektionen.

Zum Engagement von Rheuma-Prophylaxe Selbsthilfe Tirol für verbesserte Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten bei Rheuma-Symptomen mit bakterieller Ursache zählen auch Schritte zur Förderung einschlägiger Forschungsarbeiten. Wie sich nach unserer Erfahrung Ärzte von gut informierten Patienten zur Anwendung für sie ungewohnter Abklärungsschritte und Behandlungsweisen motivieren lassen, so erwarten wir als Response auf die Aufklärungsarbeit unter Medizin-Studierenden, dass im Lehrbetrieb mehrerer Medizinischer Universitäten

- über die zum Molekulare-Mimikrie-Modell publizierten Erkenntnisse und Fragestellungen bald mehr vorgetragen und diskutiert wird als bisher, und dass
- Professoren/Dozenten für Immunologie und Rheumatologie, Frauen- oder Kinderheilkunde bzw. Urologie, Infektiologie, Mikrobiologie oder Labormedizin von an unseren Problemen interessierten Studierenden um Betreuung von Diplomarbeiten und Dissertationen ersucht werden und dabei gemeinsame Erfolge ernten.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 256 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

7. Literatur:

AHO K., KOSKENVUE M., TUOMINEN J., KAPRIO J., 1986: Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. J. Rheumatol. 13: 899-902.

ANZILOTTI C., PRATESI F., TOMMASI C., MIGLIORINI P., 2010: Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease. Autoimmunity Reviews 9: 158-160.

AVORN J., MONANE M., GURWITZ J. H., GLYNN R. J., CHOODNOVSKIY I., LIPSITZ L. A., 1994: Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. Jama 271: 751-754.

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.

CHANDRASHEKARA S., RAMESH M. N., SHOBBA A., SARAVANAN Y., VADIRAJA H. S., NAVANEETH B. Y., SANDHYA BELWADI M. R., 2003: *Proteus mirabilis* and rheumatoid arthritis: no association with the disease. Clin. Rheumatol. 22: 268-270.

DAMIAN R. T., 1964: Antigen sharing by parasite and host and its consequences. The American Naturalist 98: 129-149.

EBRINGER A., COWLING P., NGWAH SUH N., JAMES D. C. O., EBRINGER R. W., 1976: Crossreactivity between Klebsiella aerogenes species and B27 lymphocyte antigens as an aetiological factor in ancylosing spondylitis. "HLA and Disease", Ed. DAUSSET & SVEJGAARD, Editions INSERM; 58: 27.

EBRINGER A., PTASZYNSKA T., CORBETT M., WILSON C., MACAFEE Y., AVAKIAN H., BARON P., JAMES D. C. O., 1985: Antibodies to Proteus in rheumatoid arthritis. Lancet ii (1985): 305-307.

EBRINGER A., RASHID T., 2009: Rheumatoid arthritis is caused by *Proteus*: The molecular mimicry theory and Karl Popper. Front. Biosci. (Elite Ed.) 1: 577-586.

EBRINGER A., RASHID T., WILSON C., 2003a: Molecular mimicry as the basis of a new theory of autoimmunity. In: Zouali M.(Ed.): Frontiers in autoimmunity; IOS Press, ISBN 1-58603-361-1,79-99.

EBRINGER A., RASHID T., WILSON C., 2003b: Rheumatoid arthritis: proposal for the use of anti-microbial therapy in early cases. Scand. J. Rheumatol. 32: 2-11.

EBRINGER A., RASHID T., WILSON C., 2010: Rheumatoid arthritis, Proteus, anti-CCP antibodies and Karl Popper. Autoimmunity Reviews 9: 216-223.

EBRINGER A., WILSON C., TIWANA H., 2000: Is rheumatoid arthritis a form of reactive arthritis? J. Rheumatol. 27: 559-563.

EBRINGER R.W., COOK, D., CAWDELL D. R., COWLING P., EBRINGER A., 1977: Ankylosing spondylitis, Klebsiella and HLA-B27. Rheumatology and Rehabilitation 16: 190-196.

EBRINGER R.W., CAWDELL D. R., COWLING P., EBRINGER A., 1978: Sequential studies in ankylosing spondylitis: Association of *Klebsiella pneumoniae* with active disease. Ann. Rheum. Dis. 37: 146-151.

FIELDER M., TIWANA H., YOUINOU P., LE GOEFF P., DEONARAIN R., WILSON C., EBRINGER A., 1995: The specifity of the anti-*Proteus* antibody response in tissue typed rheumatoid arthritis (RA) patients from Brest. Rheumatol. Int. 15: 79-82.

FORSTER A., 2007: Aktuelle Aspekte in der Theorie der rheumatoiden Arthritis. UNI-MED Verlag Bremen, 141 S., ISBN 978-3-89599-285-8.

GREGERSEN P. K., SILVER J., WINCHESTER R. J., 1987: The shared epitope hypothesis: An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 30: 1205-1213.

KJELDSEN-KRAGH J., RASHID T., DYBWAD A., SIOUD M., HAUGEN M., FORRE O., EBRINGER A., 1995: Decrease in anti-*Proteus mirabilis* but not anti-*Escherichia coli* antibody levels in rheumatoid

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 257 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

arthritis patients treated with fasting and a one year vegetarian diet. Ann. Rheum. Dis. 54: 221-224.

KLARESKOG I., PADYUKOV I., ALFREDSSON I., 2007: Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. Curr. Opin. Rheumatol. 19: 49.54.

MATTIASSICH G., GENGER M., ROBIER C., KAPITAN M., PUTZ-BANKUTI C., TRAUNER M., Rainer F., 2009: Transient elastography (FibroScan®) and FibroTest® for the detection of liver fibrosis in rheumatoid arthritis patients under methotrexate therapy. Ann. Rheum. Dis. 68 (Suppl. 3): 88.

MCDONAGH J., GRAY J. W., SYKES H., WALKER D. J., BINT A. J., DEIGHTON C.M., 1994: Anti-Proteus antibodies in rheumatoid arthritis: a clinical study. Br. J. Rheumatol. 33: 32-35.

NEWKIRK M. M., GOLDBACH-MANSKY R., SENIOR B. W., KLIPPEL J., SCHUMACHER H. R. Jr., EL GABALAWY H. S., 2005: Elevated levels of IgM and IgA antibodies to *Proteus mirabilis* and IgM antibodies to *Escherichia coli* are associated with early rheumatoid factor (RF) positive rheumatoid arthritis. Rheumatology 24: 1433-1441.

NYMAND G., 1974: Maternal smoking. Lancet ii: 1379-1380.

PANAYI G. S., WOOLEY P. H., 1977: B-lymphocyte alloantigens in the study of the genetic basis of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 36: 365-368.

PECHLANER R., 2005: POPPER vor PRUSINER, Autoimmunität vor prionogener Infektion. In: Diskussionsforum zum Buch von SCHOLZ R. & LORENZEN S., 2005:„Phantom BSE- Gefahr; Irrwege von Wissenschaft und Politik im BSE-Skandal"; Ber. nat.-med. Verein Innsbruck 92:365-379.

PECHLANER R., 2008: Umdenken zu besserem Verstehen und wirksamer Heilung von Rheumatoider Arthritis. Ber. nat.-med. Verein Innsbruck 95: 97-136.

POPPER K. R., 1994: Logik der Forschung. 10., verbesserte und vermehrte Auflage, Jubiläumsausgabe-Nachdruck2002. Mohr Siebeck Tübingen, ISBN 3-16-147837-1.

POPPER K. R., 2000: Vermutungen und Widerlegungen: das Wachstum der wissenschaftlichen Erkenntnis. Unveränderte Ausgabe in 1 Bd., Tübingen, Mohr Siebeck, ISBN 3-16-147311-6

RASHID T., DARLINGTON G., KJELDSEN-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., 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 microbes. Clinical and Experimental Rheumatology 25: 259-267.

RASHID T., LEIRISALO-REPO M., TANI Y., HUKUDA S., KOBAYASHI S., WILSON C., EBRINGER A., 2004: Antibacterial and antipeptide antibodies in Japanese and Finnish patients with rheumatoid arthritis. Clin. Rheumatol.23: 134-141.

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 Publishers, ISBN 1-59033-984-3, S. 1-25.

ROGERS P., HASSAN J., BRESNIHAN B., FEIGHERY C., WHELAN A., 1988: Antibodies to Proteus in rheumatoid arthritis. British J. Rheumatol. 27: 90-94.

SCHELLEKENS G. A., DE JONG B.A., VAN DEN HOOGEN F. H., VAN DE PUTTE L. B., VAN VENROOIJ W. J., 1998: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J. Clin. Invest. 101: 273-281.

SCHIFF B., MIZRACHI Y., OORGAD S., YARON M., GAZIT E., 1982: Association of HLA-Aw31 and HLA-DR1 with adult rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 41: 403-404.

SEIDL C., SEIFRIED E., 2008: Immungenetik: Klinische und diagnostische Aspekte des Humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-Systems. In: THOMAS L.(Hrsg.): Labor und Diagnose. Indikation

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 258 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books Verlagsges. Frankfurt, S. 1193-1205.

Senior B. W., Anderson G. A., Morley K. D., Kerr M. A., 1999: Evidence that patients with rheumatoid arthritis have asymptomatic 'non-significant' *Proteus mirabilis* bacteriuria more frequently than healthy controls. J. Infection 38: 99-106.

Senior B. W., McBridge P. D. P., Morley K. D., Kerr M. A., 1995: The detection of raised levels of IgM to Proteus mirabilis in sera from patients with rheumatoid arthritis. J. Med. Microbiol. 43: 176-184.

Silman A. J., MacGregor A. J., Thomson W., Holligan S., Carthy D., Farhan A., Ollier W. E. R., 1993: Twin occurrence rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. Br. J. Rheumatol. 32: 903-907.

Stastny P., 1976: Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest. 57: 1148.

Stastny P., 1978: Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N. Engl. J. Med. 298: 869-871.

Subair H., Tiwana H., Fielder M., Binder A., Cunningham K., Ebringer A., Wilson C., Hudson M. J., 1995: Elevation of anti-*Proteus* antibodies in patients with rheumatoid arthritis from Bermuda and England. J. Rheumatol. 22: 1825-1828.

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 .

Tezenas du Montcel S., Michou L., Petit-Texeira E., Osorio J., Lemaire I., Lasbleiz S., Pierlot C., Quillet P., Bardin T., Prum B., Cornelis F., Clerget-Darpoux F., 2005: New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility. Arthritis Rheumatism 52: 1063-1068.

Tiwana, H., Wilson C., Alvarez A., Abuknesha, Bansal S., Ebringer A., 1999: Cross reactivity between the rheumatoid associated motif EQRRAA and structurally related sequences found in Proteus mirabilis. Infect. Immun. 67: 2769-2775.

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.

Ushakova M. A., Muravijuv U. V., Naneeva N. P., Jastrebova N. E., Maslov I. I., Zacharova J. E., 2000: The *Proteus mirabilis* antibody levels in patients with rheumatoid arthritis. (Abstr.) Rheumatologia 14: 78.

Vital E. M., Emery P., 2008: The development of targeted therapies in rheumatoid arthritis. J. Autoimmun. 31: 219-227.

Wanchu A., Deodhar S. D., Sharma M., Gupta V., Bambery P., Sud A., 1997: Elevated levels of anti-*Proteus* antibodies in patients with active rheumatoid arthritis. Ind. J. Med. Res. 105: 39-42.

Wang W. B., Lai H. C., Hsueh P. R., Chiou R. Y. Y., Lin S. B., Liaw S. J., 2006: Inhibition of swarming and virulence factor expression in *Proteus mirabilis* by resveratrol. Ann. Med. Microbiol. 55: 1313-1321.

Wermelinger F., 2002: „Polymyalgia rheumatica" – eine problematische Diagnose. Schweiz. Med. Forum 26: 623-630.

Wilson C., Ebringer A., Ahmadi K., Wrigglesworth J., Tiwana H., Fielder M., Binder A., Ettelaie C., Cunningham P., Joannou C., Bansal S., 1995: Shared amino acid sequences between major histocompatibility complex class II glycoproteins, type XI collagen and *Proteus mirabilis* in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 54: 216-220.

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.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 259 26.07.11 17:04

©Naturwissenschaftlich Medizinischer Verein in Innsbruck; download www.zobodat.at

WILSON C., THAKORE A., ISENBERG D., EBRINGER A., 1997: Correlation between anti-*Proteus* antibodies and isolation rates of *P. mirabilis* in rheumatoid arthritis. Rheumatol. Int. 16:187-189.

WOLFE F., MICHAUD K., 2007: Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. Arthritis Rheum. 56: 2886-2895.

ZABRISKIE J. B., 1970: Streptococcal cross-reactive antigens in relation to rheumatic fever. Zbl. Bakt.,Abt. Orig. 214: 339-351.

ZABRISKIE J. B., 1985: Rheumatic fever: the interplay between host genetics and microbe. Circulation 71: 1077-1086.

ZINTZARAS E., DAHABREH I. J., GIANNOULI S., VOULGARELIS M., MOUNTSOPOULOS H. M., 2008: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. Clin. Ther. 30: 1939-1955.

ZOUALI M., ed., 2003: Frontiers in Autoimmunity. Fundamental Aspects and Clinical Perspectives. IOS Press Amsterdam, 355 Seiten, ISBN 1-58603-361-1.

2110590 Meyer_235-260_Ebringer.indd 260 26.07.11 17:04

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Berichte des naturwissenschaftlichen-medizinischen Verein Innsbruck

Jahr/Year: 2011

Band/Volume: 97

Autor(en)/Author(s): Ebringer Alan, Pechlaner Roland

Artikel/Article: Karl Popper als Wegweiser zur Erforschung von Ätiologie und Pathogenese der "Volkskrankheiten" Rheumatoide Arthritis und Polymyalgia rheumatica. 235-260