

Neues zur Pathophysiologie der Spondyloarthritis

New developments in the pathophysiology of spondyloarthritis

Autor
Uta Syrbe

Institut
Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin

Schlüsselwörter
Spondyloarthritis, HLA-B27, Interleukin-17, IL-23R

Key words
spondyloarthritis, HLA-B27, interleukin-17, IL-23R

Bibliografie
DOI <https://doi.org/10.1055/a-0982-2732>
Online-Publikation: 3.9.2019
Akt Rheumatol 2019; 44: 315–320
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse
Dr. Uta Syrbe
Medizinische Klinik m. S. Gastroenterologie,
Infektiologie und Rheumatologie
Charité Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: +49/304/50514 582, Fax: +49/304/507514 915
uta.syrbe@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Spondyloarthritis (SpA) umfassen eine Gruppe von Erkrankungen, die durch ähnliche klinische Manifestationen und gemeinsame genetische Assoziationen gekennzeichnet sind. Die axialen Manifestationen umfassen Entzündungen im Achsenskelett, insbesondere in den Sakroiliakgelenken und in den Wirbelkörpern; bei den peripheren Gelenkmanifestationen dominieren Enthesitiden und Daktylitiden neben oligoartikulären asymmetrischen Arthritiden. Die Pathogenese und Krankheitsentwicklung wird stark durch genetische Anlagen bestimmt. HLA-B27 gilt als wichtigster genetischer Risikofaktor, wobei die pathogenetische Funktion von HLA-B27 nach wie vor ungeklärt ist. Daneben wurden in genomweiten Assoziationsstudien u. a. Risikovarianten in Genen, die den Interleukin (IL)-23-IL-17 Signalweg kontrollieren, identifiziert. Die Bedeutung dieses Signalweges spiegelt sich auch in der klinischen Wirksamkeit von IL-17 Inhibitoren bei Patienten mit SpA wider.

Histologische Untersuchungen axialer Krankheitsmanifestationen zeigten ein entzündliches Granulationsgewebe, welches destruierende und reparative Eigenschaften besitzt. So fanden sich neben dem Fibroblasten-reichen Granulationsgewebe randständige Osteoklasten, die die Destruktion der Knochenendplatte vorantreiben und Osteoblasten, die Knochenneubildung vermitteln. In Analysen der IL-23- und IL-17-Expression in Wirbelkörperproben von Patienten mit ankylosierender Spondylitis fand sich die Expression dieser Zytokine v. a. in myeloiden Zellen. Im Tiermodell wurden IL-23 Rezeptor-exprimierende Zellen in Sehnenansätzen identifiziert. Auf IL-23 Exposition reagierten diese Zellen mit der Expression von IL-17 und IL-22, was zur lokalen Entzündung gefolgt von Knochenneubildung führte. Neben der genetischen Assoziation besteht bei der SpA eine große Überlappung mit dem Bestehen einer Psoriasis oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED). Darüber hinaus fand sich bei einem Großteil der SpA-Patienten, die keine klinischen Zeichen einer CED zeigen, ebenfalls eine mikroskopische Darmentzündung. Es wird angenommen, dass die entzündlichen Reaktionen an Grenzflächen im Kontext von HLA-B27 zur Entwicklung der axialen und peripheren Gelenkentzündung beitragen, wobei unklar ist, ob Translokation bakterieller Antigene oder die Immunaktivierung im Darm über die Freisetzung löslicher Faktoren oder eine Kreuzreaktivität zwischen mikrobiellen und Gelenkantigenen zu den typischen SpA-Gelenkentzündungen führt.

ABSTRACT

Spondyloarthritis (SpA) refers to a group of diseases characterised by similar clinical manifestations and shared genetic associations. Axial manifestations include inflammation of sacroiliac joints and vertebral bodies. Peripheral manifestations are dominated by enthesitis and dactylitis as well as asymmetrical oligoarthritis. The pathogenesis and disease development is strongly driven by genetic factors. HLA-B27 is the most important genetic risk factor. However, its pathogenetic impact has not been resolved yet. Apart from HLA-B27, genome-wide association studies have found other risk variants in genes of the interleukin (IL)-23-IL-17 pathway. The impact of this pathway is reflected by the efficacy of IL-17 inhibitors in SpA patients. Histological analyses of axial manifestations have revealed inflammatory granulation tissue with destructive and reparative capabilities. Thus, osteoclasts promoting destruction of bone endplates and osteoblasts facilitating bone for-

mation have both been found at the edges of granulation tissue rich in fibroblasts. In analyses investigating IL-23 and IL-17 expression in spine samples of patients with ankylosing spondylitis, the expression of these cytokines has mostly been detected in myeloid cells. In animal models, cells expressing the IL-23 receptor have been found in enthesal insertions. When exposed to IL-23, those cells expressed IL-17 and IL-22, leading to local inflammation followed by new bone formation. Apart from the genetic association, there is a strong association with psoriasis and chronic inflammatory bowel diseases (IBD). Mo-

reover, even in the absence of clinical signs of IBD, the majority of patients with SpA also exhibit microscopic intestinal inflammation. It is assumed that inflammation at physiological barriers may contribute to the development of joint inflammation in the context of HLA-B27. It has not been clarified to date whether it is the translocation of bacterial antigens, immune activation within the intestine or cross reactivity between microbial and joint antigens that causes the typical inflammatory joint manifestation in SpA.

Einleitung

Die Spondyloarthritiden (SpA) umfassen eine Gruppe von Erkrankungen, die durch ähnliche klinische Manifestationen und gemeinsame genetische Assoziationen gekennzeichnet sind. Die ankylosierende Spondylitis (AS) ist der Prototyp der SpA; außerdem zählen die reaktive Arthritis, die Arthritis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), die Psoriasisarthritis (PsA), die Arthritis bei Uveitis sowie die undifferenzierte Arthritis zu diesem Krankheitskreis. Die Krankheitsmanifestationen werden in vorwiegend axiale und vorwiegend periphere Manifestationen eingeteilt. Die axialen Manifestationen sind durch entzündliche Veränderungen im Achsenskelett, insbesondere in den Sakroiliakgelenken (SIG) gekennzeichnet. Zusätzlich finden sich Entzündungen in den Wirbelkörpern, die zur Ausbildung von Syndesmophyten, d. h. Knochenbrücken zwischen Wirbelkörpern, und zu Längsbandvercalcungen und damit zu einer irreversiblen Versteifung der Wirbelsäule führen können. An peripheren Gelenkmanifestationen dominieren Enthesitiden und Daktylitiden neben oligoartikulären asymmetrischen Arthritiden [1]. Bei der axialen SpA treten in 20–40 % zusätzlich periphere Gelenkmanifestation auf; andererseits entwickeln z. B. ca. 5–10 % der Patienten mit PsA axiale Manifestationen.

Therapeutisch kommen bei der axialen SpA nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) als First-Line-Therapie zur Anwendung; bei unzureichender Wirkung oder Kontraindikationen ist eine Umstellung auf Biologika wie TNFalpha-Inhibitoren und Interleukin-17-Antikörper möglich. Die periphere SpA wird mit NSAR, Glukokortikoiden systemisch und/oder intraartikulär und konventionellen synthetischen Disease Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARD) behandelt. Bei der PsA sind die Therapiemöglichkeiten breiter; hier ist nach Versagen von csDMARDs auch die Anwendung von Biologika und targeted synthetic (ts)DMARDs möglich.

Die Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Therapeutika auf axiale und periphere Manifestationen lassen Unterschiede in der Pathogenese annehmen. Diese Übersichtsarbeit fokussiert auf die Pathogenese axialer Manifestationen und stellt einige Unterschiede zu peripheren Manifestationen dar.

Histopathologie der Sakroiliitis – Korrelation mit Befunden bildgebender Verfahren

Ursache der tiefsitzenden Rückenschmerzen bei axSpA-Patienten ist typischerweise eine Sakroiliitis. In Röntgenuntersuchungen der SIG, die früher Basis der Diagnosestellung der AS waren, werden

die Gelenkspalte der SIG hinsichtlich Sklerosierungen, Erosionen und knöchernen Ankylosen bewertet [2]. Die Veränderungen sind typischerweise in zentralen Regionen des Gelenkes lokalisiert und abzugrenzen von kranial oder kaudal lokalisierten, überbrückenden Osteophyten bei degenerativen Veränderung der SIG [3].

Oft finden sich typische radiografische Veränderungen erst nach vielen Krankheitsjahren. Eine frühere Diagnosestellung ist mittels MRT möglich. Hier finden sich Signalsteigerungen in flüssigkeits-sensitiven Sequenzen wie der „Turbo inversion recovery magnitude (TIRM)“ – oder „Short-tau Inversion Recovery (STIR)“- Sequenz in subchondralen Bereichen des Knochenmarkes bilateral des Gelenkspaltes der SIG, einem Knochenmarködem entsprechend [4]. Abzugrenzen sind diese Veränderungen von mechanisch induzierten Hyperintensitäten bzw. Knochenmarködemen, wie sie in MRT-Untersuchungen z. B. bei Athleten oder nach Geburten beobachtet werden [5, 6]. Neben den Veränderungen in der TIRM/STIR-Sequenz, die die akute Sakroiliitis definieren, werden hyperintense, gelenknahe Veränderungen in der T1-Sequenz beobachtet, die auf Grund ihrer ähnlichen Signalintensität wie Fettgewebe als Fettmetaplasie bezeichnet werden [7]. Das Auftreten dieser Veränderungen in Regionen früherer STIR-positiver Knochenmarködeme und andererseits die Entwicklung von Syndesmophyten in Regionen früherer T1-Signalsteigerungen deutet auf eine Sequenz Knochenmarködem (Entzündung) – Fettmetaplasie (Chronifizierung) – Verknöcherung hin [7, 8].

Vergleichende radiologische und histologische Untersuchungen aus den 1950iger Jahren an Autopsieproben von Patienten mit AS zeigten entzündliche Veränderungen der Synovia und ein stark vaskularisiertes fibröses Bindegewebe in SIG und Wirbelsäulenfragmenten [9]. Dieses Binde- oder Granulationsgewebe fand sich in subchondralen Knochenmarkregionen sowie teilweise im Gelenkspalt. Das Vorhandensein radiografischer Erosionen korrelierte mit der Präsenz dieses fibrösen Bindegewebes im Knochenmarkraum und die Gelenkspaltverschmälerung mit Knorpeldestruktion. Eigene Arbeiten an Facettengelenken, die AS-Patienten mit fortgeschrittener Ankylose der Wirbelsäule im Rahmen von Aufrichtungsoperationen entnommen wurden, zeigen ähnliche Veränderungen [10]. Durch Gruppierung der Gelenke anhand der Ausprägung der Gelenkspaltveränderungen konnten wir klären, dass der Ort der initialen Veränderungen im subchondralen Knochenmark liegt. Dies deckt sich mit der Dominanz subchondraler Knochenmarkveränderungen in der MRT im Vergleich zum Auftreten einer Synovitis oder eines Gelenkergusses, welche im SIG nahezu nie solitär son-

den immer mit einem Knochenmarködem auftreten. Knochenmarködeme sind dagegen häufig auch solitärer Befund in der MRT bei SpA [4].

Vergleichende Untersuchungen von MRT und Histologie von biopsisch gewonnenen Gewebeproben aus den SIG belegen, dass das Granulationsgewebe, was Fibroblasten, Gefäße und infiltrierende Leukozyten enthält, das Korrelat des MRT-Knochenmarködems ist [11]. Passend zu den o.g. Untersuchungen war in dieser Studie, die in der Histologie ermittelte „pathologische Sakroiliitis“ definiert als Nachweis von fibrösem subchondralen Pannusgewebe mit Erosion der subchondralen Endplatte (von Seiten des Knochenmarkes) und Invasion des Knorpels. Die histologische Untersuchung war dabei sensitiver als die MRT in der Detektion einer Sakroiliitis, d. h. in einigen Patienten mit pathologischer Sakroiliitis fand sich keine MRT-Sakroiliitis. Ähnliche Veränderungen, d. h. Infiltration mononukleärer Zellen, Fibrose und verstärkte Vaskularisation sowie assoziierte Veränderungen des Knochenmarkes fanden sich in histologischen Untersuchungen von peripheren, entzündeten Sehnen von Patienten mit SpA [12].

Die hyperintense T1-Fettmetaplasie scheint einer Lipidakkumulation im Granulationsgewebe bzw. einer Transformation des Knochenmarkes in Fettgewebe zu entsprechen, wie Arbeiten an Facettengelenken und Biopsien aus Wirbelkörpern zeigen [13–14]

Über die zellulären Komponenten der Entzündungsreaktion im subchondralen Knochenmark ist bisher wenig bekannt; die Transformation des Knochenmarkes in das o.g. Granulationsgewebe scheint jedoch essentiell für die Destruktion und folgende knöcherne Durchbauung des Gelenkspaltes zu sein. Knochenresorbierende Osteoklasten treiben den Durchbruch durch die Knochenendplatte, die Markraum und Gelenk trennt, voran, während Osteoblasten die Synthese von Kollagen Typ I und die folgende Knochenneubildung in Regionen von Knochen- und Knorpeldestruktion vermitteln [13]. Osteoblasten finden sich dabei sowohl assoziiert mit Granulationsgewebe, als auch mit Regionen von Fettmark, so dass anzunehmen ist, dass beide „Ersatzgewebe“ den Knochenneubildungsprozess unterstützen [13, 14].

Darüber hinaus fanden wir Hinweise auf Knorpeldegeneration. Diesbezüglich zeigte die vergleichende histologische Untersuchung von Gelenken mit Facettengelenksarthrose Ähnlichkeiten und einige wesentliche Unterschiede [10]. So zeigten Arthrose-Gelenke Knorpeldegeneration in Form von Fissuren, Verminderung der Knorpelhöhe bis hin zur kompletten Knorpelglätze, während in den Gelenken der AS-Patienten intraartikuläre Knorpelfusionen zu beobachten waren. In den Arthrose-Gelenken, nicht aber in den Facettengelenken der AS-Patienten, fanden sich hypertrophe Chondrozyten, die durch Expression von Kollagen X und Matrixmetalloproteinase 13 gekennzeichnet sind.

In Übereinstimmung mit der Beobachtung von MRT-Knochenmarködem im Rahmen mechanischer Belastung oder bei Arthrose fand sich auch in den Arthrose-Gelenken ein Ersatz des subchondralen Knochenmarkes durch ein fibröses Bindegewebe. Die Ausrichtung des Gelenkumbaus unterscheidet sich – in der Arthrose findet sich ein Umbau horizontal zur Gelenkfläche, was sich auch im horizontalen Wachstum von Spondylophyten widerspiegelt, während der Gelenkumbau in der SpA eher sagittal zur Gelenkfläche erfolgt und letztlich zu einer intraartikulären Durchbauung/Ankylose führt. In diesem Sinne lässt sich die präferente Lokalisation von Osteoklas-

ten an den apikalen, zum Gelenkspalt gerichteten Rändern interpretieren, die sich nur in den Gelenken von AS-Patienten fand [10].

Somit findet sich sowohl bei der axSpA als auch bei Arthrose eine Transformation des Knochenmarkes in entzündliches Granulationsgewebe. Präzipitationspunkte scheinen dabei mechanisch belastete Regionen zu sein – bei der Arthrose Regionen verstärkter Kompression durch Abnahme des Knorpelpuffers und bei der axSpA Regionen, an denen physiologische Zugkräfte wirken, wie Sehnen- oder Bandansätze, was zum Konzept der SpA als enthesiale Erkrankung geführt hat [15]. Dabei wirken bei axSpA Patienten physiologische Belastungen, wobei starke mechanische Belastung die Krankheit verstärken kann [16].

Dies deutet darauf hin, dass exogene Faktoren den Krankheitsverlauf und möglicherweise auch die Krankheitsentstehung beeinflussen können. Entscheidend für die Krankheitsentstehung der SpA-Erkrankungen sind jedoch endogene, d. h. insbesondere genetische Faktoren.

Genetische Prädisposition

Die endogene Disposition für die Entwicklung einer SpA wird zum Großteil durch genetische Faktoren bestimmt. Darauf deuten Zwillingsstudien hin, die eine hohe Konkordanz der Erkrankung bei ein-eiigen Zwillingen zeigten [17]. Der wichtigste genetische Risikofaktor für die Entstehung der AS ist das Vorhandensein von HLA-B27, ein MHC-Klasse I Allel. Ca. 85% der AS-Patienten sind Träger dieses Allels, jedoch entwickeln nur ca. 1–5% der HLA-B27-Träger tatsächlich eine SpA. Es scheinen also andere Gene zu bestimmen, ob der pathogenetische Effekt von HLA-B27 zum Tragen kommt.

Obwohl die Assoziation von HLA-B27 mit der AS schon in den 1970iger Jahren aufgedeckt wurde [18], ist die pathophysiologische Wirkung bei der Krankheitsentstehung bis heute nicht eindeutig geklärt. Einen direkten Einfluss von HLA-B27 auf die Krankheitsentstehung legen aber Studien nahe, in denen HLA-B27 gemeinsam mit beta2-Mikroglobulin in Ratten exprimiert wurde, was zur Induktion eines SpA-ähnlichen Krankheitsbildes mit Spondylitis, Arthritis, Colitis und Psoriasis führt [19].

HLA-B27 ist als MHC-Klasse I Molekül für die Präsentation von intrazellulären Antigenen verantwortlich. Die „arthritogene Peptid-Therapie“ geht davon aus, dass distinkte Peptide von HLA-B27 an CD8 + T-Zellen präsentiert werden. Strukturelle Ähnlichkeiten (molecular mimicry) mit körpereigenen Peptiden, z. B. Gelenkantigenen, könnten darüber zu Autoimmunreaktionen führen. Die Depletion von CD8 + T-Zellen hatte jedoch keinen Effekt auf die Krankheitsentstehung im HLA-B27 transgenen Rattenmodell, was die arthritogene Peptid-Theorie in Frage stellte [20]. Weitere Theorien beziehen sich auf Störungen in der Synthese von HLA-B27. Die HLA-Klasse-1 Moleküle werden im endoplasmatischen Retikulum synthetisiert, dabei bilden die HLA-Ketten Heterodimere mit beta-2 Mikroglobulin, welche dann mit Peptid-Antigenen beladen an die Zelloberfläche transportiert werden. Die „Homodimer-Theorie“ nimmt eine pathogenetische Bedeutung der beobachteten verlangsamten Synthese und gestörten Assoziation mit beta2 Mikroglobulin von HLA-B27 an, was zu einer verstärkten Generierung von HLA-B27-Homodimeren führt [21]. Diese Homodimere werden von NK-Zellen, T- und NKT Zellen über Killer Immunoglobulin Rezeptoren (KIR), und Leukozyte Immunoglobulin-like Rezeptoren (LIR), erkannt, was zu deren Aktivierung führt [22].

Die „Misfolding/Unfolded Protein Response (UPR)-Theorie“ bezieht sich ebenfalls auf die gestörte Synthese, bei der es neben der Bildung von Homodimeren auch zur Akkumulation fehlgefalteter HLA-B27-Moleküle im ER kommt [23]. Die Akkumulation fehlgefalteter Proteine führt zu einer Stressantwort, der sogenannten UPR, die zur Aktivierung des Proteasoms und zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, wie z. B. IL-23 führt [23].

Mittels moderner Sequenzierungstechniken wurden in den letzten Jahren weitere Risikogenvarianten identifiziert, die mit dem Auftreten der AS assoziiert sind. So wurden Assoziationen mit Single Nucleotide Polymorphismen (SNP) in den Aminopeptidasegenen ERAP1 und ERAP2 identifiziert [24, 25], die für das Zuschneiden des HLA-B27 Peptidoms zuständig sind. Neben Effekten auf die Aktivität der Enzyme [26] und die Generierung präsentierter Peptide wurde jedoch auch eine Beeinflussung der Homodimerbildung und Akkumulation fehlgefalteter HLA-B27-Moleküle gefunden [27]. Darüber hinaus fanden sich Assoziationen mit Risikovarianten im IL-23R-Gen [24]. Ähnliche Risikoassoziationen wurden auch für Psoriasis und Mb. Crohn gefunden, was das Konzept einer gemeinsamen Ätiopathologie unterstützt und die Kohärenz dieser Erkrankungen erklärt. Der IL-23-Rezeptor ist Bestandteil eines Signalweges, der über das intrazelluläre Signalmolekül STAT3 u. a. zur Aktivierung und Transkription von IL-17 führt. Interleukin 17 wird von Th-17 Zellen und $\gamma\delta$ T-Zellen, aber auch myeloiden Zellen produziert und ist wesentlich an der Abwehr von Bakterien und Pilzen beteiligt. Die protektive IL23R-Variante zeigt eine geringere Phosphorylierung von STAT3 und verminderte proinflammatorische Funktionen nach IL-23 Stimulation im Vergleich zu nicht-protektiven IL-23R Varianten [28, 29]. Die genomweiten Assoziationsstudien zeigten Assoziationen mit weiteren Regulator- und Signalmolekülen des IL-23R-IL-17-Signalweges, wie z. B. mit IL-6R, IL-12B, IL-27, CARD9, JAK-2, TK2 und STAT3 [30].

Die funktionelle Bedeutung des IL-23-IL-17-Signalweges für die SpA wurde durch experimentelle Überexpression von IL-23 im Tiermodell gezeigt. So führte die Überexpression von IL-23 in Mäusen zu einem SpA-ähnlichen Krankheitsbild mit Induktion von Entesitiden, die von lokaler Knochenneubildung gefolgt waren [31]. Ein Antikörper, der die Bindung von IL-12 und IL-23 an ihre Rezeptoren durch Blockade der gemeinsamen p40-Rezeptorunterheit verhindert und auch IL-17-Inhibitoren sind zur Behandlung der Psoriasisarthritis und z.T. der ankylosierenden Spondylitis zugelassen, was die klinische Bedeutung dieses Signalweges für die SpA unterstreicht.

Somit haben die bisher erfolgten Assoziationsstudien das pathogenetische Verständnis der SpA-Erkrankungen deutlich verbessert und letztlich zu neuen Therapietargets geführt. Die mittlerweile bekannten 113 Nicht-MHC-Genvarianten mit AS-Assoziation erklären jedoch zusammen mit HLA-B27 bisher nur ca. 30% des genetischen Risikos [32], d. h. ein Großteil des genetischen Risikos ist bisher noch ungeklärt.

Zusammenwirken von Umweltfaktoren, mechanischem Stress und genetischer Prädisposition – pathophysiologisches Modell

Welche Zellen letztlich an der Auslösung der lokalen Entzündungsreaktion im Knochenmark oder den Sehnen oder Gelenken beteiligt sind bzw. wie diese Zellen aktiviert werden, ist bisher nur in An-

sätzen verstanden. Im IL-23-Überexpressionmodell in der Maus wurden die IL-23-responsiven Zellen in den Sehnen als RAR-related orphan receptor gamma (ROR-gamma)(+)CD3(+)/CD4(-)CD8(-), stem cell antigen 1 (Sca1)(+) Zellen identifiziert, die auf Stimulation mit IL-23 eine IL-17 und IL-22-abhängige Entzündung induzierten [31]. In weiteren Untersuchungen konnten die IL-23R + RORgamma + CD3 + T cells den $\gamma\delta$ -Zellen zugeordnet werden, deren Einwanderung in die Sehnen schon im Embryonalstadium stattfindet und die dann als residente Zellen in den Sehnen verbleiben [33]. Myeloide Zellen, d. h. Makrophagen, könnten die Quelle des IL-23 sein; so fanden sich in Sehnenproben von Patienten mit degenerativen Erkrankungen myeloide Zellen, die nach Stimulation mit mikrobiellen Antigenen IL-23 produzieren [34].

Während die Entesen zellarme Strukturen sind, ist das Knochenmark ausgesprochen zellreich. In histologischen Analysen des subchondralen Knochenmarkes von AS-Patienten fand sich eine deutliche IL-23 und IL-17 Expression, die v. a. Zellen myeloiden Ursprungs (d. h. der Granulopoese) zugeordnet werden konnte [35].

Wie es letztlich zur Aktivierung dieser Zellen kommt, ist unklar. Eine Systementzündung ist nur bei einem Teil der Patienten anhand eines erhöhten CRPs offensichtlich, subtilere Veränderungen finden sich aber z. B. anhand einer in vivo Präaktivierung von Monozyten und dendritischen Zellen [36, 37].

Zur Systementzündung könnten entzündliche Veränderungen an physiologischen Grenzflächen beitragen. So besteht eine starke Assoziation der SpA mit Psoriasis und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [38]. Außerdem zeigt ein Großteil der SpA-Patienten ohne klinische CED eine subklinische, histologisch nachweisbare Darmentzündung, was diesen Ansatz unterstützt [39, 40]. Auch das Mikrobiom des Darmes zeigt eine Dysbiose bei SpA-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen [41]. Die Verhinderung der Krankheitsentstehung im HLA-B27 transgenen Rattenmodell unter keimfreier Haltung unterstützt ebenfalls den Zusammenhang zwischen Darmentzündung und Gelenkerkrankung [42]. Auch die unterschiedliche Krankheitspenetranz nach HLA-B27 Überexpression in unterschiedlichen Rattenstämmen zeigt eine Assoziation mit einer Darmentzündung [43]. Erkrankte Ratten zeigen eine Darmentzündung mit assoziierter Dysbiose, wobei nur einige Überlappungen im Mikrobiom bzw. in der Dysbiose zwischen den Rattenstämmen bestehen. Die assoziierte Entzündungsreaktion ist jedoch durch eine starke Konvergenz mit Aktivierung von IL-23/IL-17, Interferon, TNF und IL-1 gekennzeichnet.

Sowohl im IL-23 Überexpressionsmodell als auch in TNF-Überexpressionsmodellen kommt es zur Entzündungsmanifestation in mechanisch beanspruchten Skelettregionen [31, 44].

Mechanischer Stress induziert in Fibroblasten und Myozyten eine molekulare Antwort, die ähnliche Kaskaden nutzt wie proinflammatorische Immunantworten. So fand sich eine erhöhte IL-6 Expression nach zyklischer Belastung in Sehnenfaszikeln [45] und eine erhöhte Expression angiogener Faktoren einschließlich COX2 nach zyklischer mechanischer Belastung von humanen Tenozyten in vitro [46]. Bei systemischer endogener Überexpression von IL-23 oder TNF wird offenbar die mechanisch getriggerte Stressantwort verstärkt mit dem Ergebnis der lokalen Entzündung. Im Rahmen dieser Entzündung scheint die Infiltration von myeloiden Zellen, i. e. Monozyten von großer Bedeutung zu sein, da die Blockade von

CCL2 zu einer verminderten Arthritis in TNF transgenen Mäusen führt [47].

Die assoziierte Darmentzündung bei SpA scheint somit an der Pathogenese der Gelenkentzündung beteiligt zu sein. Dabei könnte die Freisetzung von IL-23 und IL-17 im Rahmen der Darmentzündung und deren systemischer Wirkung oder die lokale Aktivierung von Immunzellen durch translozierte bakterielle Antigene eine Rolle spielen. Die starke Assoziation der axialen SpA mit HLA-B27 deutet dabei auf eine besondere Rolle der Interaktion zwischen Genom und mechanischem Stress im Knochenmark hin.

Weitere Forschungsarbeiten untersuchen das Zusammenwirken von Immunsystem und biomechanischen Prozessen als auch die systemischen Folgen der Darmentzündung, um noch selektivere therapeutische Ansätze zu finden.

Interessenskonflikt

Die Autorin gibt keinen Interessenkonflikt an.

Literatur

- [1] Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369: 1379–1390. doi:10.1016/S0140-6736(07)60635-7
- [2] Kellgren JH, Jeffrey MR. Epidemiology of chronic rheumatism. *Atlas of Standard Radiographs in Arthritis*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1963; 11: 36–40
- [3] Resnick D, Niwayama G, Goergen TG. Comparison of radiographic abnormalities of the sacroiliac joint in degenerative disease and ankylosing spondylitis. *AJR American journal of roentgenology* 1977; 128: 189–196. doi:10.2214/ajr.128.2.189
- [4] Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68: 1520–1527. doi:10.1136/ard.2009.110767
- [5] Weber U, Jurik AG, Zeiden A et al. Frequency and Anatomic Distribution of Magnetic Resonance Imaging Features in the Sacroiliac Joints of Young Athletes: Exploring “Background Noise” Toward a Data-Driven Definition of Sacroiliitis in Early Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 736–745. doi:10.1002/art.40429
- [6] Agten CA, Zubler V, Zanetti M et al. Postpartum Bone Marrow Edema at the Sacroiliac Joints May Mimic Sacroiliitis of Axial Spondyloarthritis on MRI. *AJR American journal of roentgenology* 2018; 211: 1306–1312. doi:10.2214/AJR.17.19404
- [7] Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P et al. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2958–2967. doi:10.1002/art.38792
- [8] Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B et al. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2215–2225. doi:10.1002/art.30393
- [9] Cruickshank B. Lesions of cartilaginous joints in ankylosing spondylitis. *The Journal of pathology and bacteriology* 1956; 71: 73–84
- [10] Bleil J, Maier R, Hempfing A et al. Histomorphological and histomorphometric characteristics of zygapophysial joint remodelling in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2014. doi:10.1002/art.38404. doi:10.1002/art.38404
- [11] Gong Y, Zheng N, Chen SB et al. Ten years’ experience with needle biopsy in the early diagnosis of sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1399–1406. doi:10.1002/art.33453
- [12] McGonagle D, Marzo-Ortega H, O’Connor P et al. Histological assessment of the early enthesitis lesion in spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2002; 61: 534–537. doi:10.1136/ard.61.6.534
- [13] Bleil J, Maier R, Hempfing A et al. Granulation Tissue Eroding the Subchondral Bone Also Promotes New Bone Formation in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2456–2465. doi:10.1002/art.39715
- [14] Baraliakos X, Boehm H, Bahrami R et al. What constitutes the fat signal detected by MRI in the spine of patients with ankylosing spondylitis? A prospective study based on biopsies obtained during planned spinal osteotomy to correct hyperkyphosis or spinal stenosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2019; doi:10.1136/annrheumdis-2018-214983.
- [15] Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthritis at entheses and related sites. *Journal of anatomy* 2001; 199: 503–526
- [16] Ramiro S, Landewe R, van Tubergen A et al. Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD open* 2015; 1: e000153. doi:10.1136/rmdopen-2015-000153
- [17] Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1823–1828. doi:10.1002/1529-0131(199710)40:10<1823::AID-ART15>3.0.CO;2-1
- [18] Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973; 1: 904–907
- [19] Hammer RE, Maika SD, Richardson JA et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990; 63: 1099–1112
- [20] Taugro JD, Dorris ML, Satumtira N et al. Spondylarthritis in HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rats is not prevented by lack of CD8. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1977–1984. doi:10.1002/art.24599
- [21] Colbert RA. The immunobiology of HLA-B27: variations on a theme. *Current molecular medicine* 2004; 4: 21–30
- [22] Kollnberger S, Bird L, Sun MY et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2972–2982. doi:10.1002/art.10605
- [23] Mear JP, Schreiber KL, Munz C et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999; 163: 6665–6670
- [24] Wellcome Trust Case Control C, Australo-Anglo-American Spondylitis C, Burton PR et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nature genetics* 2007; 39: 1329–1337. doi:10.1038/ng.2007.17
- [25] Robinson PC, Costello ME, Leo P et al. ERAP2 is associated with ankylosing spondylitis in HLA-B27-positive and HLA-B27-negative patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2015; 74: 1627–1629. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207416
- [26] Evans DM, Spencer CC, Pointon JJ et al. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nature genetics* 2011; 43: 761–767. doi:10.1038/ng.873
- [27] Haroon N. Endoplasmic reticulum aminopeptidase 1 and interleukin-23 receptor in ankylosing spondylitis. *Current rheumatology reports* 2012; 14: 383–389. doi:10.1007/s11926-012-0268-0

- [28] Sarin R, Wu X, Abraham C. Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108: 9560–9565. doi:10.1073/pnas.1017854108
- [29] Sun R, Hedl M, Abraham C. IL23 induces IL23R recycling and amplifies innate receptor-induced signalling and cytokines in human macrophages, and the IBD-protective IL23R R381Q variant modulates these outcomes. *Gut* 2019; doi:10.1136/gutjnl-2018-316830
- [30] Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nature genetics* 2016; 48: 510–518. doi:10.1038/ng.3528
- [31] Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gammat+ CD3+ CD4- CD8- enthesal resident T cells. *Nature medicine* 2012; 18: 1069–1076. doi:10.1038/nm.2817
- [32] Hanson A, Brown MA. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2017; 43: 401–414. doi:10.1016/j.rdc.2017.04.006
- [33] Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T et al. Interleukin-23-Dependent gamma/delta T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Enthesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 2476–2486. doi:10.1002/art.39732
- [34] Bridgwood C, Watad A, Russell T et al. Identification of myeloid cells in the human enthesis as the main source of local IL-23 production. *Annals of the rheumatic diseases* 2019 doi:10.1136/annrheumdis-2018-214944
- [35] Appel H, Maier R, Bleil J et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1522–1529. doi:10.1002/art.37937
- [37] Conrad K, Wu P, Sieper J et al. In vivo pre-activation of monocytes in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 179. doi:10.1186/s13075-015-0694-2
- [38] Fert I, Cagnard N, Glatigny S et al. Reverse interferon signature is characteristic of antigen-presenting cells in human and rat spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 841–851. doi:10.1002/art.38318
- [39] Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD et al. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases* 2013, doi:10.1136/annrheumdis-2013-203582
- [40] Mielants H, Veys EM, Cuvelier C et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *The Journal of rheumatology* 1995; 22: 2273–2278
- [41] Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P et al. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Annals of the rheumatic diseases* 2013; 72: 414–417. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202135
- [42] Costello ME, Ciccia F, Willner D et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 686–691. doi:10.1002/art.38967
- [43] Taurog JD, Richardson JA, Croft JT et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *The Journal of experimental medicine* 1994; 180: 2359–2364
- [44] Gill T, Asquith M, Brooks SR et al. Effects of HLA-B27 on Gut Microbiota in Experimental Spondyloarthritis Implicate an Ecological Model of Dysbiosis. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 555–565. doi:10.1002/art.40405
- [45] Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT et al. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. *Immunity* 1999; 10: 387–398
- [46] Legerlotz K, Jones GC, Screen HR et al. Cyclic loading of tendon fascicles using a novel fatigue loading system increases interleukin-6 expression by tenocytes. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 2013; 23: 31–37. doi:10.1111/j.1600-0838.2011.01410.x
- [47] Mousavizadeh R, Khosravi S, Behzad H et al. Cyclic strain alters the expression and release of angiogenic factors by human tendon cells. *PLoS One* 2014; 9: e97356. doi:10.1371/journal.pone.0097356
- [48] Cambre I, Gaublomme D, Burssens A et al. Mechanical strain determines the site-specific localization of inflammation and tissue damage in arthritis. *Nat Commun* 2018; 9: 4613. doi:10.1038/s41467-018-06933-4