

Nils Eike Roßhirt

Dr. med.

Quantitative und qualitative Analyse der Rolle von pro- und antiinflammatorischen T-Lymphozyten in der Pathogenese der Gonarthrose

Fach/Einrichtung: Orthopädie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Felix Zeifang

Die Gonarthrose ist epidemiologisch eine der häufigsten orthopädischen Erkrankungen mit bislang unbekannter Ätiologie. Die Pathophysiologie ist durch einen progredienten Verlust der Knorpel- und Knochensubstanz gekennzeichnet. Therapeutische Ansätze die Progression aufzuhalten gibt es bis dato nicht. Während die Gonarthrose lange als eine nicht entzündliche Erkrankung angesehen wurde, wird den zellulären Pathomechanismen in dem Prozess der progredienten Gelenkdestruktion eine zunehmende Bedeutung beigemessen. Bei 50 % der Patienten zeigt sich eine signifikante Synovialitis, begleitet von immunologischen Zellinfiltraten die hauptsächlich aus T-Lymphozyten und Makrophagen bestehen. Die inflammatorischen T-Helferzellen können durch direkten Zellkontakt und Zytokinproduktion entscheidend zu Knorpeldegeneration und Osteoklastogenese beitragen. Daher muss von einer großen Bedeutung der Synovialitis und vor allen Dingen der Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen T-Zell-Subpopulationen im pathogenetischen Prozess der Gonarthrose ausgegangen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde die SM von 63 Patienten aufgearbeitet. Unter Anwendung von Dichtegradientenzentrifugation und Magnetseparation wurden CD4⁺ T-Lymphozyten isoliert und durchflusszytometrisch hinsichtlich ihrer Antigen-Expression, sowie ihrer Zytokin-Sekretion analysiert. Ziel dieser Studie war es, eine vergleichende Untersuchung der Lymphozytensubpopulationen im entzündlichen Infiltrationsgeschehen des betroffenen Gelenkes durchzuführen und deren Präsenz, Phänotyp und Funktion mit dem klinischen Arthrose-Stadium nach Kellgren & Lawrence zu korrelieren. Der Fokus lag dabei auf der quantitativen und qualitativen Analyse der T-Zell-Subpopulationen in Synovialmembran (SM), Synovialflüssigkeit (SF) und peripherem Blut (PB).

Die signifikant höhere T-Zell-Polarisierung in SM und SF gegenüber PB zeigt, dass die Inflammation in der Gonarthrose ein lokaler Prozess ist. Eine mit steigendem Arthrose-

Stadium signifikant zunehmende Infiltration von CD4⁺ T-Zellen im betroffenen Gelenk konnte in allen SM-Proben nachgewiesen werden ($p \leq 0,05$). Die Infiltration der SM ist jedoch nicht allein ein Phänomen der fortgeschrittenen Gonarthrose. Denn der Anteil polarisierter CD4⁺ T-Helferzellen (Th1, Th2, Th17), sowie regulatorischer T-Zellen (Treg) ist im Frühstadium am höchsten und korreliert negativ mit der Progression der Arthrose. Vor allem in den lokalen Geweben (SM und SF) zeigte sich eine Verschiebung der lymphozytären Balance, charakterisiert durch das Vorkommen oligoklonaler T-Zell-Infiltrate, die von proinflammatorischen T-Zellen (Th1, Th17) dominiert werden. Trotz sinkender Polarisierung wird mit höhergradigem Arthrose-Stadium das Überwiegen der pro- gegenüber den antiinflammatorischen T-Zellen weiter verstärkt. Die Vermessung der Zytokine nach intrazellulärer Stimulation (ICS) bestätigte die Ergebnisse der Oberflächenmarker-Analyse und ergab eine Steigerung der proinflammatorischen Th1- und Th17-Zytokine (IFN- γ , IL-17) bei gleichzeitiger Abnahme des antiinflammatorischen Th2-Zytokins (IL-4). Dadurch wird die Th1/Th2- und Th17/Treg-Balance hin zu einem proinflammatorischen T-Zell-Milieu verschoben. Zwischen der lymphozytären Infiltration und der bei Adipositas postulierten systemisch-inflammatorischen Stoffwechsellage konnte diese Studie weder auf der Ebene der Oberflächenmarker noch der Zytokine einen Zusammenhang entdecken.

Diese Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die traditionelle Auffassung der Gonarthrose als rein degenerative Erkrankung neu überdacht werden muss. Unsere Daten zeigen, dass die T-Zell-Infiltration eine wichtige Rolle bei Beginn und Fortschreiten der Gonarthrose spielt. Das bessere Verständnis dieser inflammatorischen Prozesse kann dazu beitragen die Pathomechanismen der Volkskrankheit Gonarthrose besser zu verstehen und langfristig durch die Regulation dieser Zellpopulationen neue therapeutische Ansätze zu etablieren. Denn die derzeit verfügbaren therapeutischen Mittel sind limitiert und können weder den Beginn noch das Fortschreiten der Gelenkdestruktion aufhalten.