

DVMB-Forschungspreis 2008 für Untersuchungen zum Krankheits- mechanismus des Morbus Bechterew

von Prof. Dr. rer. nat. Ernst Feldtkeller, München, und Prof. Dr. med. Ernst-Martin Lemmel, Baden-Baden,
Vorsitzende des Kuratoriums für den DVMB-Forschungspreis 2008

Einleitung

Zum 8. Mal verlieh die DVMB bei ihrer diesjährigen Delegiertenversammlung in Göttingen den Forschungspreis der DVMB an einen erfolgreichen Wissenschaftler für seine hervorragende wissenschaftliche Arbeit auf dem Gebiet der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

Drei Wissenschaftler hatten sich mit neuen interessanten Forschungsergebnissen um den Preis beworben. Gemäß den Preis-Statuten wurde ein Kuratorium aus namhaften Wissenschaftlern gebildet, das die Aufgabe hatte, die eingegangenen Arbeiten zu bewerten und den Preisträger zu ermitteln. Dem Kuratorium gehörten diesmal folgende Mitglieder an:

- Dr. med. Heinrich BÖHM, Chefarzt der Klinik für Orthopädie und Wirbelsäulenchirurgie, Bad Berka, Ärztlicher Berater der DVMB,
- Prof. Dr. Ernst FELDTKELLER, München, wissenschaftliche Redaktion Morbus-Bechterew-Journal,
- Prof. Dr. med. Ernst-Martin LEMMEL, Baden-Baden, Ärztlicher Berater der DVMB,
- Prof. Dr. med. Elisabeth MÄRKER-HERMANN, Dr.-Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden, Trägerin des DVMB-Forschungspreises 1993,
- Prof. Dr. med. Edward SENN, Luzern, Schweiz,
- Prof. Dr. med. Joachim SIEPER, Charité Universitätsmedizin Berlin, Träger des DVMB-Forschungspreises 2006, und
- Privatdozent Dr. med. Stephan THURAU, Augenklinik der Universität München, Ärztlicher Berater der DVMB,

Das Kuratorium wählte in seiner Sitzung am 23. April 2008 in Frankfurt am Main Prof. Lemmel und Prof. Feldtkeller zu Vorsitzenden des Kuratoriums und beschloss, den Forschungspreis zu vergeben an

**Privatdozent Dr. med. Heiner Appel
Campus Benjamin Franklin der Charité
Universitätsmedizin Berlin**

für seine Arbeit

**„Immunologische und immunpathologische
Untersuchungen zur Pathogenese
der ankylosierenden Spondylitis“.**

Das Preisgeld von 5000 € wurde gestiftet von der Abbott GmbH & Co. KG in Wiesbaden. Wir danken für diese großzügige Unterstützung.

Heiner APPEL (Jahrgang 1967) studierte Medizin an der Freien Universität Berlin. Bei seiner Doktorarbeit, die er 1997 mit der Promotion abschloss, war DVMB-Forschungspreisträger Prof. Dr. Jürgen BRAUN sein Doktorvater.

1997 bis 2000 arbeitete Dr. Appel im Rahmen eines Forschungsaufenthalts mit einem Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft in Boston (USA).



Bei der Verleihung des DVMB-Forschungspreises 2008 am 28. Juni 2008 in Göttingen (v. links n. rechts): Prof. Dr. Ernst FELDTKELLER als Vorsitzender des Preis-Kuratoriums, Hans-Dieter HILBERT als Vertreter der Abbott GmbH & Co. KG, die das Preisgeld gestiftet hatte, Forschungspreisträger Dr. Heiner APPEL, und DVMB-Vorsitzender Franz GADENZ.

Seit 2000 ist er Arzt in der Abteilung *Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie* am Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Seit 2006 ist er Facharzt für Innere Medizin, seit Mai 2008 Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie.


In der mit dem DVMB-Forschungspreis ausgezeichneten Arbeit fasst der Wissenschaftler seine richtungweisenden Forschungsergebnisse zum Krankheitsmechanismus des Morbus Bechterew zusammen. Er untersuchte Gewebeproben aus Hüftgelenken und kleinen Wirbelgelenken von Morbus-Bechterew-Patienten, um detaillierte Einsichten zum Krankheitsmechanismus des Morbus Bechterew zu gewinnen. Er fand entzündungsfördernde *Lymphozyten* (weiße Blutkörperchen) und *Osteoklasten* (knochenabbauende Zellen) im Knochenmark unter Gelenkknorpel-Bereichen, nicht jedoch in Knochenbereichen, über denen der Knorpel bereits zerstört war. Er schloss daraus, dass die Entzündung vom Knorpel aus gesteuert wird.

Die dadurch zerstörten Knochenbereiche werden später repariert durch *Osteoblasten* (knochenaufbauende Zellen), wobei ein überschießender Knochenaufbau zur Versteifung der betroffenen Gelenke führen kann.

Vermutlich ist der Knochenaufbau (die knöcherne Versteifung) also eine Folge der entzündungsbedingten Knochenzerstörung. Eine Therapie mit entzündungshemmenden Medikamenten dient dann nicht nur der Schmerzlinderung, sondern würde auf lange Sicht auch das Fortschreiten der Versteifung verlangsamen oder verhindern.

Die DVMB würdigt mit der Verleihung des Forschungspreises 2010 die Breite dieser grundlegenden Untersuchun-

gen zur Entwicklung des Krankheitsbilds Morbus Bechterew und der so gewonnenen neuartigen Erkenntnisse zum Mechanismus der immunologisch unterhaltenen Entzündung in den befallenen Gewebestrukturen und der Lokalisation der zur Verknöcherung neigenden Regionen.

Über den Inhalt der durch den Preis gewürdigten Arbeit hat der Preisträger bereits im *MBJ* Nr. 110 S.7–10 berichtet. Eine Ergänzung dazu stellt der folgende Beitrag dar. 

Gewebeuntersuchungen zum Zusammenhang zwischen Knochenentzündung und Knochenneubildung bei der Spondylitis ankylosans

von Dr. med. Heiner Appel, Charité Universitätsklinikum Berlin, DVMB-Forschungspreisträger 2008

Zwei Krankheitsmechanismen spielen im Krankheitsverlauf der *Spondylitis ankylosans* (Morbus Bechterew) eine wesentliche Rolle: akute entzündliche Veränderungen in der Wirbelsäule (*Bild 1a*) und in den Kreuzdarmsbeingelenken, die für die Symptomatik des entzündlichen Rückenschmerzes verantwortlich sind, und Knochenneubildung mit Verknöcherung einzelner Wirbelsäulensegmente (*Bild 1b*), die auch in entzündungsfreien Zeiten zu einer eingeschränkten Beweglichkeit und schließlich zur Versteifung der Wirbelsäule führen können.

In einem früheren Bericht (*MBJ* Nr. 110 S.7–10) habe ich gemeinsam mit DVMB-Forschungspreisträger Prof. Dr. Joachim SIEPER detailliert die typischen Veränderungen in mikroskopischen Gewebeschnittbildern der Wirbelsäule und der Hüftgelenke von Patienten mit Spondylitis ankylosans geschildert. Eine wichtige Frage unserer derzeitigen Arbeiten

ist nun, ob die beschriebenen entzündlichen Veränderungen und die Mechanismen, die zur Knochenneubildung und Verknöcherung führen, zwei miteinander zusammenhängende oder voneinander unabhängige Vorgänge sind. Die Antwort ist für die Therapie der Spondylitis ankylosans von großer Bedeutung, da uns heute mit den nichtsteroidalen Antirheumatika und den TNF-alpha-Blockern hervorragende Medikamente gegen entzündliche Vorgänge zur Verfügung stehen, aber keine Medikamente, die gezielt die Knochenneubildung durch knochenaufbauende Zellen hemmen.

Im Mai 2008 wurde von Kollegen in Holland eine Arbeit veröffentlicht, in der die Knochenneubildung unter einer Therapie mit dem TNF-alpha-Blocker *Etanercept* untersucht wurde (VAN DER HEIJE u. a. 2008). Darin wurde gezeigt, dass sich die Rate der Knochenneubildung bei Patientenkollektiven mit und ohne Anti-TNF-alpha-Therapie nicht signifikant unterschied. Die Autoren schlossen daraus, dass die Knochenneubildung unabhängig von der Entzündung und dem Entzündungsvermittler TNF-alpha erfolgt. Gleiches wurde auch für den TNF-alpha-Blocker *Infliximab* gezeigt (VAN DER HEIJE, EULAR 2007). Für *Adalimumab* liegen noch keine Daten vor.

Mikroskopische Gewebe-Untersuchungen, die bereits vor über 50 Jahren von dem kanadischen Pathologen B. CRUICKSHANK durchgeführt wurden, haben zu dieser Fragestellung bereits wichtige Ergebnisse gebracht. Er konnte 1956 an Hand einer großen Gewebesammlung von Patienten mit Spondylitis ankylosans den zeitlichen Ablauf der typischen Veränderungen im Gewebe von der akuten Entzündung bis hin zur Knochenneubildung im Bereich der Wirbelkörperanten, in den Gelenken am Brustbein und in der Symphyse beschreiben. Unabhängig vom untersuchten Gelenk sah er immer wieder die gleichen Veränderungen: Einer akuten Entzündung mit Ansammlung von Entzündungszellen und knochenabbauenden Zellen (*Osteoklasten*) in den knöchernen Strukturen dieser Gelenke folgte die Ausbildung von *fibrösem* (faserreichem) Bindegewebe mit nur geringer Dichte von Entzündungszellen. Aus diesem Bindegewebe sprossen knochenbildende Zellen (*Osteoblasten*) aus, die wesentlich an der Knochenneubildung in diesen Bereichen



Bild 1a: Magnetresonanztomographie-Schnittbild der Wirbelsäule. Im roten Kreis: akute Entzündung (Spondylitis anterior) im Bereich des Übergangs von der Brust- zur Lendenwirbelsäule. Bild 1b: Röntgenbild der Halswirbelsäule eines Patienten mit Spondylitis ankylosans. Im roten Kreis: Ausbildung eines Syndesmophyten (Knochenspange).

beteiligt sind. CRUICKSHANK konnte an Hand seiner Wirbelsäulenpräparate zeigen, dass nach einer entzündungsvermittelten Zerstörung von Knochen und Knorpel ein großer Teil des Knochens und der Bandscheibe, vom äußeren Faserring ausgehend, durch Bindegewebe und später durch *Syndesmophyten* (neu gebildete Knochenspangen) ersetzt wird (*Bild 2*).

Diese Bewertung wird dadurch unterstützt, dass grundlegende wissenschaftliche Arbeiten zum Verhältnis von Knochenentzündung und Knochenneubildung zeigten, dass Entzündung sogar Knochenneubildung hemmt (Zwerina et al. 2006, Walsh et al. 2006). In Versuchen mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass erst nach Abklingen einer Entzündung Mechanismen der Knochenneubildung in Gang kommen (Diarra et al. 2007).

Was kann man aus diesen Beobachtungen schlussfolgern? Die Entzündungsprozesse bei der Spondylitis ankylosans sind mit einer *Erosion* (oberflächlichen Zerstörung) im Knochen verbunden (*Bild 2a*). Nach Abklingen eines akuten Entzündungsschubs (spontan oder durch Einwirkung eines entzündungshemmenden Medikaments) setzt eine Knochenneubildung ein, die als ein Prozess der „Narbenbildung“ verstanden werden kann (*Bild 2b*). Für die Behandlung der Spondylitis ankylosans bedeutet dies, dass eine möglichst frühzeitige entzündungshemmende Therapie erfolgen sollte, um die zur Knochenneubildung führende Knochenzerstörung rechtzeitig zu verhindern.



Anschrift des Verfassers: Medizinische Klinik I
Charité, Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin

Literaturangaben zu den zitierten Arbeiten können bei der DVMB-Geschäftsstelle angefordert werden.

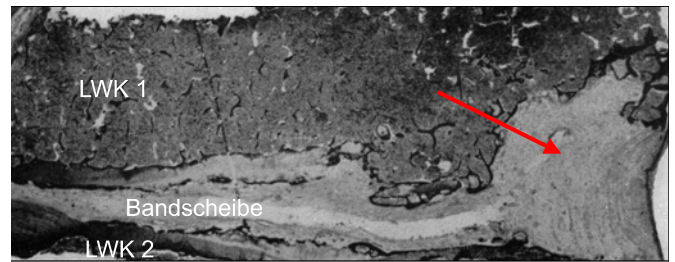


Bild 2a: Deutlich geschädigte Bandscheibe zwischen dem 1. und 2. Lendenwirbelkörper (LWK)) eines Spondylitis-ankylosans-Patienten. Fibröses Bindegewebe (Narbengewebe, roter Pfeil) ersetzt die Bandscheibe und die knöchernen Strukturen des 1. Lendenwirbelkörpers.

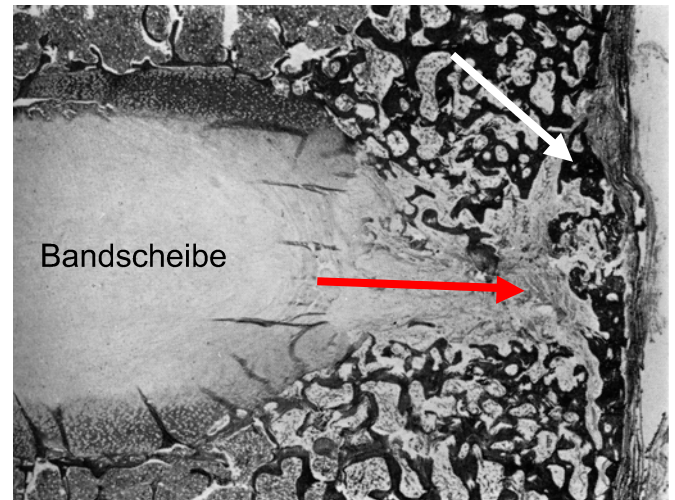


Bild 2b: Bandscheibe zwischen dem 11. und 12. Brustwirbelkörper eines Spondylitis-ankylosans-Patienten. Fibröses Bindegewebe (roter Pfeil) und Areale von Knochenneubildung, die aus fibrösem Bindegewebe hervorgeht (weißer Pfeil).

Beide Bilder sind mikroskopische Gewebeschnittbilder nach B. Cruickshank, J Pathol Bacteriol. 1956; 71:73–84.