

Zur Pathogenese der rheumatoiden Arthritis

Friedrich Hasler, Klinik Valens

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine komplexe Erkrankung noch unbekannter Ätiologie, wo genetische, hormonelle und immunologische Faktoren interagieren und zu Gelenk- sowie Systemmanifestationen führen. Beide Arme des Immunsystems, der humorale und der zelluläre, sind am Krankheitsprozess beteiligt. Antikörper im Gelenkraum, vor allem Rheumafaktoren (= Antiimmunglobuline), bilden Komplexe mit Antigenen und aktivieren das Komplementsystem. Die resultierende Gelenkentzündung wird dann hauptsächlich verursacht durch polymorphkernige Leukozyten und ihre Produkte. Zellen der chronischen Entzündungsreaktion (Lymphozyten und Makrophagen) infiltrieren das Synovium und produzieren dort lösliche Faktoren, welche weitere Gewebsdestruktionen und Entzündung induzieren. Von wesentlicher pathogenetischer Bedeutung am Krankheitsprozess ist die Interaktion von CD4 positiven Helfer T Lymphozyten mit HLA Klasse II kodierten Glykoproteinen auf der Oberfläche von Antigen präsentierenden Zellen.

Perspectives on the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a complex disease of unknown etiology in which genetic, hormonal, and immunologic factors interact to produce joint and systemic manifestations. Both the humoral and cellular arms of the immune response appear to participate. Locally produced antibodies complex with an inciting antigen, yet to be identified, within the joint and activate the complement system, resulting in articular inflammation mediated primarily by polymorphonuclear leukocytes and their products. Chronic inflammatory cells then produce soluble factors that induce both tissue destruction and inflammation. RA is an example of a disease in which the central immune recognition event involves CD4 lineage helper T cells interacting with polymorphic class II HLA molecules.

1 Einleitung und klinisches Bild

Für das Verständnis der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis (RA) ist die Kenntnis der Veränderungen der normalen Gelenkarchitektur durch diese Erkrankung unerlässlich. Die Gelenke werden mit einer dünnen Membran (Synovialis) ausgekleidet, welche aus differenzierten Bindegewebszellen (Synoviozyten) besteht, die auf einem lockeren Stroma sitzen, durch das ein ausgedehntes Netz feiner Kapillaren verläuft. Es wurden zwei Typen von Synoviozyten beschrieben, welche funktionell und morphologisch verschieden sind. Der erste (Typ A Synoviozyt) ist ein Phagozyt und entspricht morphologisch und phänotypisch einer histiozytären Zelle aus der Monozyten-Makrophagenlinie. Der zweite (Typ B Synoviozyt) ähnelt einem Fibroblasten (H.G. Fassbender, 1975). Bei der RA haben wir es mit einem Krankheitsprozess zu tun, welcher dazu führt, dass die zarte Haut der Synovialis zu einem äusserst aggressiven Gewebe umgewandelt wird, welches zentripetal in unsere solidesten Gewebe, Knochen und Knorpel hineinwuchern kann. Röntgenbilder dokumentieren die Gelenkerstörungen: Gelenkspaltverschmälerung durch Knorpeldestruktion, marginale Erosionen durch Zerstörung der Korti-

kalis, später sind ausgedehntere Zerstörungen mit Achsenabweichung und Ankylose sichtbar. Bild 1 zeigt diese Veränderungen im zeitlichen Ablauf am Beispiel eines Metacarpophalangealgelenkes. Neben der klassischen, symmetrischen und erosiven Gelenkerkrankung können praktisch alle Organsysteme am Krankheitsprozess beteiligt sein. Bei 20% der Patienten finden sich die typischen Rheumaknoten. Diese bestehen aus einer zentralen Nekrose, umgeben von palisadenartig angeordneten Bindegewebszellen, und finden sich nicht nur subkutan, sondern auch in Myokard, Herzklappen, Pleura, Perikard, Skleren usw. Die durch Immunkomplexe verursachte Vaskulitis kann histologisch einer Panarteriitis nodosa gleichen (F. Hasler, 1984).



Bild 1 Rheumatoide Arthritis: Progressive Destruktion am Beispiel eines Metacarpophalangealgelenkes. Es kommt zunächst zur Gelenkspaltverschmälerung durch Knorpeldestruktion, schliesslich zu marginalen Erosionen durch Zerstörung der Kortikalis mit Achsenabweichung.

Fig. 1 Rheumatoid arthritis: progressive metacarpophalangeal erosion. Progressive changes can be seen in this metacarpophalangeal joint beginning with joint space narrowing. Then marginal erosion and destruction changes appear with ulnar deviation.

2 Prädisponierende Faktoren und zentrale Immunmechanismen

Unabhängig davon, ob die RA durch endogene oder exogene Pathogene ausgelöst wird, tragen bestimmte Merkmale des Patienten zur Entstehung der Krankheit bei. Dazu gehören Geschlecht und vor allem immungenetische Faktoren. Die RA gehört zu den vielen Autoimmunerkrankungen mit eindeutiger weiblicher Prädominanz. Das Verhältnis weiblicher zu männlichen Patienten variiert zwischen 2:1 und 4:1. Bei der Hashimoto-Thyreoiditis beträgt dieses Verhältnis sogar bis 50:1 und beim systemischen Lupus erythematoses ist es 9:1. Erst unvollständig bekannt sind ferner die Mechanismen, welche dazu führen, dass die Krankheit im letzten Schwangerschaftstrimester in der Regel deutlich bessert und weshalb es nach der Geburt zu neuen Entzündungsschüben kommt. Gammaglobuline aus Plazentagewebe können die entzündliche Aktivität günstig beeinflussen, möglicherweise wegen darin enthaltener Alloantikörper gegen humane Leukozytenantigene (HLA) der Klasse II (M. Moynier, 1987).

In zunehmendem Masse wird heute klar, dass bei der RA die Interaktion zwischen solchen HLA Klasse II kodierten Glykoproteinen auf der Oberfläche von Antigen präsentierenden Zellen mit CD4 positiven Helfer T Zellen eine zentrale pathogenetische Rolle spielt (P.K. Gregersen, 1987). Das Immunsystem besteht aus dem B Zell System und aus den beiden T Zell Systemen der CD8 positiven zytotoxischen sowie CD4 positiven Helfer T Zellen. Ein Antigen wird entweder mit Hilfe von Klasse II HLA Molekülen und dem Rezeptor auf einer CD4 positiven Helfer T Zelle erkannt und verarbeitet (Abbildung 2) oder mittels HLA Klasse I Molekülen und T Zellrezeptoren auf den CD8 zytotoxischen Zellen. Nach R. Winchester (1988) können die autoimmunen Erkrankungen nach diesem Modell klassifiziert werden, in solche mit Dominanz des HLA II CD4 Helfer T Zell Systems bzw. des HLA I CD8 zytotoxischen T Zell Systems (Tabelle 1).

Tabelle 1 Eine Klassifikation der autoimmunen Erkrankungen nach den zentralen Immunantwort-Mechanismen

Table 1 A classification of autoimmune diseases according to critical immune recognition events

HLA Assoziation	Klasse I	Klasse II
T Zell Rezeptoren	CD8	CD4
Serologische Befunde	Fehlen von Autoantikörpern	Autoantikörper sind vorhanden als Ausdruck einer nicht adäquaten Helfer T Zell Funktion
Beispiel	Reiter Syndrom	Rheumatoide Arthritis

Bei der rheumatoiden Arthritis spielt demnach das CD4 System eine Hauptrolle, während bei einer anderen entzündlichen Gelenkerkrankung, der reaktiven Arthritis oder dem Reiter Syndrom, die Interaktion von CD8 T Zellen mit HLA Klasse I Molekülen eine Schlüsselrolle spielt. Nach Ausfall eines funktionsfähigen CD4 Systems bei der Aids-Erkrankung wird die rheumatoide Arthritis gebessert, während die Arthritis des Reiter Syndroms unbeeinflusst bleibt (J. W. Bijlsma, 1988; R. Winchester, 1988). Heute wird bereits versucht, die RA mit monoklonalen Anti CD4 Antikörpern zu behandeln (C. Herzog, 1987).

3 Mögliche Ursachen der rheumatoiden Arthritis

Es ist nicht anzunehmen, dass ein einziges ätiologisches Agens für die Entstehung des Syndroms rheumatoide Arthritis verantwortlich ist. Postuliert werden unter anderem folgende Möglichkeiten:

3.1 Bakterien: Die Ähnlichkeit der synovialen histopathologischen Veränderungen bei RA und Patienten mit Lyme-Disease, wo oft erst nach langer Suche das verantwortliche Agens, die Spirochäte *Borrelia burgdorferi*, nachgewiesen werden kann, lässt die Möglichkeit noch offen, dass ein bis jetzt nicht bekannter Mikroorganismus eine kausale Rolle spielen könnte (A. C. Steere, 1988).

3.2 Viren: 1975 haben Alspaugh und Tan im Serum von RA-Patienten einen neuartigen Antikörper beschrieben, welcher mit einem Antigen von mit Epstein Barr Virus (EBV) infizierten lymphoblastoiden Zellen reagierte (M. Alspaugh, 1975). EBV-infizierte B Zellen kommen im Blut von RA-Patienten zwar vermehrt vor, allerdings weisen RA-Patienten im Frühstadium der Krankheit keine erhöhten Titer gegen EBV assoziierte nukleare Antigene oder virale Kapsid-Antigene auf (G. Tosato, 1984). Selbst durch sensitivste Techniken liessen sich schliesslich keine EBV-Genome im rheumatoiden Synovialgewebe nachweisen. Diese Techniken hätten eine EBV-Kopie pro 100 Zellen erfasst (R. I. Fox, 1986). Die EBV-Infektion scheint somit eine Folge und nicht eine Ursache der rheumatoiden Arthritis zu sein. Es gibt aber weiterhin Gründe, dieses ubiquitäre Herpes Virus in die Pathogenese, wenn nicht Ätiologie der RA einzuschliessen. So ist das EBV ein potenter polyklonaler B Zell Aktivator, und es ist vorstellbar, dass das Virus auch bei einem anderen Auslösemechanismus zur Perpetuation der Krankheit wesentlich beitragen kann (H. G. Bluestein und F. Hasler, 1984).

3.3 Antikörper gegen Kollagen: Die Immunisierung mit Typ II Kollagen kann bei Ratten und Affen eine Arthritis auslösen. Diese Arthritis kann durch IgG-Fractionen, welche Antikollagen-Antikörper enthalten, oder durch Lym-

phozyten erkrankter Tiere passiv transferiert werden (J.M. Stuart, 1982; D.E. Trentham, 1978). Die RA dagegen wird zwar nicht verursacht durch Antikörper gegen Typ II Kollagen, aber die Entzündungsreaktion könnte durch solche Antikörper verstärkt werden, so reagieren monoklonale Antikörper gegen natives Typ II Kollagen mit den Zellen an der Pannus-Knorpelgrenze des rheumatoiden Gelenkes (L. Klareskog, 1986).

3.4 Rheumafaktoren: Es gibt Hinweise dafür, dass Rheumafaktoren zur Amplifikation der rheumatoiden Synovitis beitragen mittels Komplementaktivierung und Bildung von Immunkomplexen, welche von den polymorphkernigen Neutrophilen in der Synovialflüssigkeit phagozytiert werden (H. E. Jasin, 1985). Obwohl sich bei einigen Patienten bereits vor Ausbruch der Erkrankung im Serum Rheumafaktoren nachweisen lassen, ist dies jedoch in der Regel nicht der Fall. Die weitere Analyse der immungenetischen Voraussetzungen für die Rheumafaktorproduktion wird aufzeigen, wie weit diese mit den gleichen Genen assoziiert ist, welche zur Krankheit prädisponieren wie z.B. HLA DR4 (P. F. Merryman, 1989).

4 Die Immunantwort bei der rheumatoiden Arthritis

In diesem Abschnitt werden die zellulären Mechanismen zusammengefasst, welche zur Initiation und Perpetuation der RA beitragen können. Zu den frühesten Veränderungen im Gelenk während den Tagen und Wochen der ersten klinischen RA-Symptome gehört eine Schädigung des Endothels der synovialen Mikrovaskulatur (H. R. Schumacher, 1972). Etwa zur gleichen Zeit wird der ödematöse subsynoviale Raum durch polymorphkernige Leukozyten infiltriert, und Fibrin wird auf der Synovialmembran abgelagert. Man beobachtet auch eine leichte Zunahme der Synoviozytenzahl, aber Lymphozyten und Plasmazellen, welche bei der voll ausgebildeten Erkrankung so zahlreich vorhanden sind, fehlen noch praktisch vollständig. In den folgenden Wochen kommt es zu einem partiellen Verschluss der Mikrozirkulation durch entzündliche Infiltrate und Thromben sowie zur Hyperplasie der Synoviozyten und zur perivaskulären Ansammlung von Lymphozyten (H. R. Schumacher, 1972). Schliesslich können die charakteristischen Merkmale der RA gut erkannt werden: synoviale villöse Hypertrophie, massive Infiltrate von Lymphozyten und Plasmazellen, oft assoziiert mit Lymphknotenbildungen, das Einwachsen eines chronischen Granulationsgewebes (Pannus), welches Knorpel, Knochen, Ligamente und Sehnen erodiert (Bild 1). Die infiltrierenden Lymphozyten sind hauptsächlich CD4 positive Zellen der T Helferklasse (L. Klareskog, 1982).

Folgende hauptsächlich pathogenetische Mechanismen werden nach N.J. Zvaifler (1985) für die Perpetuation der RA postuliert (siehe auch Bild 2):

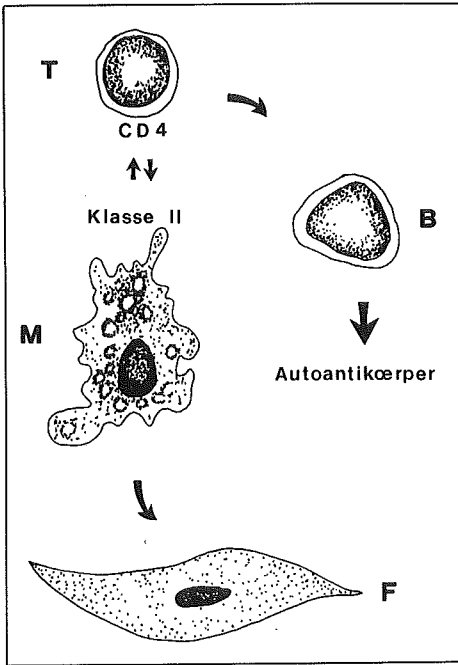


Bild 2 Eine schematische Darstellung der wichtigsten zellulären Mechanismen, welche durch ihre Interaktion zu chronischer Entzündung und Gelenkdestruktion führen (T = T Lymphozyt, B = B Lymphozyt, M = Makrophage, F = Fibroblast).

Fig. 2 A schematic representation of the cellular participants in the joint in rheumatoid arthritis, which, through their interaction, lead to chronic inflammation and tissue destruction.

4.1 Die konventionelle T Zell Immunantwort:

Es wird angenommen, dass die Erkrankung damit beginnt, dass das verantwortliche Antigen aus dem extraartikulären Raum ins Gelenk gelangt. Zu den potentiellen Kandidaten gehören, wie oben erwähnt, Viren, nicht abbaubare Produkte von Bakterien oder Antikörper gegen intraartikuläre Strukturen. Nach der initialen mikrovaskulären Schädigung und Entzündung entsteht der chronisch entzündliche Prozess aus der T Zell Reaktion auf ein persistierendes Pathogen (J. J. Cush, 1987). Diese Hypothese wird durch verschiedene Befunde unterstützt. Das histologische Bild der RA Synovitis gleicht demjenigen von experimentell ausgelösten Immunreaktionen bei Versuchstieren. Ferner sind die Läsionen der Lyme-Arthritis (verursacht durch winzige Mengen von Spirochätenantigenen) der RA histologisch sehr ähnlich (A. C. Steere, 1988). Die T Zellen aus der Gelenkflüssigkeit bei einigen RA-Patienten weisen Oberflächenmoleküle auf, welche auf einen aktivierten Zustand der Zellen schließen lassen, wie z.B. Ia-Antigen und IL-2 Rezeptor (Y. T. Konttinen, 1983; G. R. Burmester, 1984). Grosse Mengen von Ia lassen sich ebenfalls auf den synovialen Zellen und auf den dazwischenliegenden Makrophagen nachweisen. Die Ia-Antigeninduktion erfolgt hauptsächlich durch Gammainterferon, ein klassisches Lymphokin, welches durch stimulierte T Zellen sezerniert wird (C. F. Nathan, 1983). Die Lymphozyten sezernieren dann eine ganze Reihe weiterer Zytokine, welche gemeinsam mit Makrophagen-Produkten die Syn-

oviaproliferation und Differenzierung von B Lymphozyten in Antikörper sezernierende Zellen stimulieren. Die RA Synovitis könnte demnach durch eine typische T Zell gesteuerte Immunantwort erklärt werden. Nicht alle Untersuchungsbefunde unterstützen allerdings dieses Modell. So finden sich bei einigen Patienten mit identischem klinischem Bild im Synovium deutlich mehr CD8 positive T Zellen oder sogar hauptsächlich Fibroblasten und fast keine Lymphozyten (C.L. Young, 1984). Unklar ist auch, weshalb bei einigen Patienten fast keine aktivierten T Zellen im Gelenk gefunden werden (M. Kurosaka, 1983). Die T Lymphozyten aus dem Blut und aus dem synovialen Gewebe der meisten RA-Patienten produzieren schliesslich nur geringe Mengen von IL-2 und Gammainterferon im Vergleich zu normalen Blut T Lymphozyten (F. Hasler, 1983 und 1988, M. Lotz, 1987). Das konventionelle T Zellmodell der rheumatoiden Synovitis muss aufgrund dieser Befunde sicher modifiziert werden.

4.2 Die autoreaktive T Zelle

Das auslösende Pathogen ist in diesem Modell zwar verantwortlich für die Frühveränderungen, muss aber nicht unbedingt auch für die Perpetuation der chronischen Entzündung verantwortlich sein. Durch die Produktion von Lymphokinen während der initialen Immunantwort werden Ia-Antigene auf der Oberfläche von Synovialzellen induziert, welche ihrerseits als Trigger für eine zweite Autoimmunreaktion dienen können. Die Interaktion zwischen diesen Stimulatorzellen und T Lymphozyten wird autologe gemischte Leukozytenreaktion (AMLR) genannt (N. Chiosazzi, 1976). Bei der AMLR proliferieren hauptsächlich die Helfer T Zellen, und es werden auch Lymphokine wie Interleukin-2 und Gammainterferon produziert. Die Gelenkentzündung bei der RA könnte eine solche lokalisierte AMLR darstellen. Zu den potentiellen Stimulatorzellen gehören die Synoviozyten und Makrophagen des Synovialgewebes sowie Ia-reiche dendritische Zellen (N.J. Zvaifler, 1985). Eine Virusinfektion könnte beispielsweise als Adjuvans einer autologen Stimulation dienen, ohne eine primäre Immunantwort gegen sich selbst auszulösen.

4.3 Transformierte Synovialzellen

Bei den bisher aufgeführten Modellen wird den T Lymphozyten eine hauptsächliche Rolle für die Perpetuation des rheumatoiden Entzündungsprozesses zugeschrieben. Produkte dieser Zellen beeinflussen das Endothel der benachbarten Blutgefässe, sind verantwortlich für die Proliferation und Differenzierung der B Lymphozyten und wirken ebenfalls direkt auf Makrophagen und Synoviozyten in ihrer Umgebung. Zu dieser Vorstellung passt allerdings nicht, dass die meisten Mediatoren in der Synovialflüssigkeit nicht von T Lymphozyten produziert worden sind (V. Bergroth, 1989). Aus diesem Grund muss ein drittes Modell in Betracht gezogen werden, nämlich, dass die rheumatoide Synovitis durch Makrophagen und synoviale Fibroblasten zustande kommt und unterhalten wird. Auch synoviale Fibroblasten können Faktoren produ-

zieren, welche die benachbarten Makrophagen zur Expression von Ia-Molekülen an ihrer Oberfläche anregen (V. Bergroth, 1989). Andererseits könnten bereits aktivierte Makrophagen in den Gelenkraum migrieren und hier Fibroblasten zur Proliferation und Sekretion von Kollagenase und Prostaglandinen stimulieren. Zu diesem dritten Modell passen die tierexperimentellen Befunde, wo an Synoviozyten von Ratten bereits biochemische und morphologische Aktivierungsmerkmale nachgewiesen werden können, noch bevor die Adjuvans Arthritis klinisch manifest wird und bevor mononukleäre Zellen in die Synovialmembran infiltrieren (J.P. Lopez-Bote, 1988). Zu den Faktoren, welche von Fibroblasten produziert werden können, gehören GM-CSF (Granulocyte-monocyte colony stimulating factor) und IL-6 (Interleukin-6), während IL-1 und TNF (tumor necrosis factor) zu den von Makrophagen stammenden Zytokinen gehören (J.M. Alvaro-Gracia, 1988). Alle diese zum Teil additiv wirkenden Faktoren lassen sich im rheumatoiden Gelenk nachweisen.

Bei diesem dritten Arthritismodell infiltrieren T Zellen das Gelenk nicht wegen eines spezifischen Antigens, sondern es kommt zur T Zell Einwanderung lediglich unter dem Einfluss löslicher Mediatoren der Synoviozyten. Damit könnte auch die oft nur minimale T Zell Aktivierung und Proliferation erklärt werden. Entsprechend käme die synoviale Antikörperproduktion der B Zellen unter dem Einfluss von IL-6 zustande.

Diese drei Modelle der RA-Pathogenese sind unvollständig, sie schliessen sich auch gegenseitig nicht aus. Nicht erwähnt wurden wichtige Interaktionen zwischen Mastzellen und Fibroblasten, ferner könnten Gefässendothel und B Lymphozyten auch als Antigen präsentierende Zellen wirken. Die Produkte der Synoviozyten- und Makrophagenaktivierung könnten zudem verantwortlich sein für die Suppression einer adäquaten Immunantwort auf ein persistierendes Antigen, wie dies bei der defekten Regulation des Epstein-Barr Virus durch RA T Zellen in vitro nachgewiesen wurde (F. Hasler, 1983). Hier unterdrückten Prostaglandine E und Interleukin-1 Inhibitor die sonst normale Funktion von RA T Lymphozyten.

Welche Modellvorstellung die richtige ist, wird erst entschieden, wenn es gelingt, das oder die auslösenden Pathogene zu identifizieren. Erst dann wird auch eine spezifischere RA-Therapie möglich werden.

5 Literatur

- Alspaugh M.A. and Tan E.M. (1975), Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J. Clin. Invest.* 55: 1067.
- Alvaro-Gracia J. M., Firestein G. S., Xu W. D., Taetle R., Zvaifler N.J. (1988), GM-CSF is a major macrophage activating factor (MAF) in rheumatoid synovitis (Abstract). *Arthritis Rheum.* 31: 527.
- Bergroth V., Zvaifler N.J., Firestein G.S. (1989), Cytokines in chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum.* 32: 1074–1079.
- Bijlsma J. W., Derksen R. W., Huber-Bruning O., Borleffs J.C. (1988), Does AIDS "cure" rheumatoid arthritis? (letter). *Ann. Rheum. Dis.* 47: 350–351.

- Burmester G. R., Jahn B., Gramatzki M. (1984), Activated T cells in vivo and in vitro: Divergents and expression of Tac and Ia Antigens in the non blastoid small T cells of inflammation and normal T cells activated in vitro. *J. Immunol.* *133*: 1230–1234.
- Bluestein H. G., Hasler F. (1984), Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Survey Immunol. Res.* *3*: 70–77.
- Chiosazzi N. S., Fu M., Kunkel H. G. (1976), Induction of polyclonal antibody synthesis by human allogenic and autologous helper factors. *J. Exp. Med.* *149*: 1543–1548.
- Cush J. J., Lipsky P. (1987), The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: The role of cytokines in chronic inflammation. *Clin. Aspects Autoimmunity* *1*: 2–13.
- Fassbender H. G. (1975), Rheumatoid Arthritis. In: H. G. Fassbender (ed.): *Pathology of Rheumatic Disease*, chapter 5. Springer, New York.
- Firestein G. S., Xu W. D., Townsend K., Broide D., Alvaro-Gracia J., Glasebrook A., Zvaifler N. J. (in press), Cytokines in chronic inflammation arthritis. I. Failure to detect T cell lymphokines (IL-2 and IL-3) and presence of CSF-1 and a novel mast cell growth factor in rheumatoid synovitis. *J. Exp. Med.*
- Fox R. I., Chilton T., Rhodes G. and Vaughan J. H. (1986), Lack of reactivity of rheumatoid arthritis synovial membrane DNA with cloned Epstein-Barr virus DNA probes. *J. Immunol.* *137*: 498.
- Gregersen P. K., Silver J., Winchester R. J. (1987), The shared epitope hypothesis – an approach to understanding the molecular genetics of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum.* *30*: 1205–1213.
- Hasler F., Bluestein H. G., Zvaifler N. J. and Epstein L. B. (1983), Analysis of the defects responsible for the impaired regulation of Epstein-Barr virus-induced B cell proliferation by rheumatoid arthritis lymphocytes: I. Diminished gamma interferon production in response to autologous stimulation. *J. Exp. Med.* *157*: 173–188.
- Hasler F., Bluestein H. G., Zvaifler N. J. and Epstein L. B. (1983), Analysis of the defects responsible for the impaired regulation of Epstein-Barr virus-induced B cell proliferation by rheumatoid arthritis lymphocytes: Role of monocytes and the increased sensitivity of rheumatoid arthritis lymphocytes to prostaglandin E. *J. Immunol.* *131*: 768–772.
- Hasler F. (1984), Vasculitis: Immunological aspects. *Eur. Neurol.* *23*: 389–393.
- Hasler F. and Dayer J. M. (1988), Diminished IL-2-induced gamma interferon production by unstimulated peripheral blood lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* *27*: 15–20.
- Herzog C., Walker C., Pichler W. et al. (1987), Monoclonal anti-CD4 in arthritis (letter). *Lancet*; *ii*: 1461.
- Jasin H. E. (1985), Autoantibody specificities of immune complexes sequestered in articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* *28*: 241.
- Klareskog L., Forsum U., Wigren A., Wigzell H. (1982), Relationship between HLA-DR-expressing cells and T lymphocytes of different subsets in rheumatoid synovial tissue. *Scand. J. Immunol.* *15*: 501–507.
- Klareskog L., Johnell O., Hulth A., Holmdahl R. and Rubin K. (1986), Reactivity of monoclonal anti-type II collagen antibodies with cartilage and synovial tissue in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* *29*: 1.
- Kontinen Y. T., Reitamo S., Ranki A. et al. (1983), Characterization of the immunocompetent cells of rheumatoid synovium from tissue sections and eluates. *Arthritis Rheum.* *24*, 71–79.
- Kurosaka M., Ziff M. (1983), Immunoelectron microscopic study of the distribution of T cell subsets in rheumatoid synovium. *J. Exp. Med.* *158*: 1191–1210.
- Lopez-Bote J. P., Bernakeu P., Marquet A. et al. (1988), Adjuvant induced polyarthritis: Synovial cell activation prior to polyarthritis onset. *Arthritis Rheum.* *31*: 769–775.
- Lotz M., Tsoukas C. D., Robinson C. A. et al. (1986), Basis for defective responses of rheumatoid arthritis synovial fluid lymphocytes to anti-CD3 (T3) antibody. *J. Clin. Invest.* *78*: 713–721.
- Merryman P. F., Crapper R. M., Lee S., Gregersen P. K., Winchester R. J. (1989), Class II major histocompatibility complex gene sequences in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* *32*: 251–258.
- Moynier M., Cosso B., Brochier J. and Clot J. (1987), Identification of class II HLA alloantibo-

- dies in placenta-eluted gamma globulins used for treating rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 30: 375.
- Nathan C. F., Murray H. W., Wuke M. E. et al. (1983), Identification of gamma interferon as the lymphokine which activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J. Exp. Med.* 158: 670-689.
- Schumacher H. R., Kitridou R. C. (1972), Synovitis of recent onset. A clinicopathologic study during the first month of disease. *Arthritis Rheum.* 15: 465-485.
- Steere A. C., Duray H., Butcher E. C. (1988), Spirochetal antigens and lymphoid cell markers in Lyme synovitis: Comparison with rheumatoid synovium and tonsillar lymphoid tissue. *Arthritis Rheum.* 31: 487-495.
- Stuart J. M., Cremer M. A., Townes A. S. and Kang A. H. (1982), Type II collagen-induced arthritis in rats: Passive transfer with serum. *J. Exp. Med.* 155: 1.
- Tosato G., Steinberg A. D., Yarchoan R., Heilman C. A., Pike S. E., De. Seau V. and Blaese R. M. (1984), Abnormally elevated frequency of Epstein-Barr virus-infected B cells in the blood of patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 73: 1789.
- Trentham D. E., Dynesius R. A. and David J. R. (1978), Passive transfer by cells of type II collagen-induced arthritis in rats. *J. Clin. Invest.* 62: 359.
- Winchester R., Brancato L., Itescu S., Skovron M. L., Solomon G. (1988), Implications from the occurrence of Reiter's syndrome and related disorders in association with advanced HIV infection. *Scand. J. Rheumatol.* 74: 89-93.
- Young C. L., Adamson T. C., Vaughan J. H., Fox R. I. (1984), Immunohistologic characterization of synovial membrane lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 27: 32-39.
- Zvaifler N. J., Steinmann R., Kaplan G. et al. (1985), Dendritic cells in synovial effusions of patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 76: 789-800.
- Zvaifler N. J. (1985), Overview of Etiology and Pathogenesis. In: P. D. Utsinger, N. J. Zvaifler, G. E. Ehrlich: *Rheumatoid arthritis*, J. B. Lippincott Comp., Philadelphia, 151-160.