

**April 1999**  
**Nr. 52**

Der Verein «Forschung für Leben» informiert:

# Moderne Forschung in der Rheumatologie

Prof. Dr. med. Steffen Gay  
Prof. Dr. med. Renate E. Gay  
Dr. med. Ulf Müller-Ladner  
Dr. med. Thomas Pap

## \_\_\_\_\_Impressum

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache und baut durch Aufklärung Ängste und Misstrauen ab.

«Forschung für Leben» besteht aus gegen 200 Mitgliedern und Gönnermitgliedern. Die Einzelmitgliedschaft beträgt jährlich Fr. 50.–, die Gönnermitgliedschaft Fr. 500.–.

Bei Interesse oder für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte die Geschäftsstelle:  
Verein «Forschung für Leben»  
Postfach, 8033 Zürich  
Geschäftsführerin: Dr. Regula Pfister  
Tel. 01 365 30 90, Fax 01 365 30 80  
E-Mail: [vffleben@access.ch](mailto:vffleben@access.ch)  
Internet: <http://www.access.ch/vffleben>

# Moderne Forschung in der Rheumatologie

Neue Erkenntnisse zur Aufklärung von Schlüsselmechanismen bei der Rheumatoiden Arthritis (RA) und der systemischen Sklerose (SSc) als Basis für neue Heilungsansätze.<sup>1)</sup>

Für den klinisch tätigen Rheumatologen oder rheumatologisch interessierten Arzt sind die klinische Untersuchung und Anamnese bis heute noch die wertvollsten Hilfsmittel zur Diagnosestellung und Therapiekontrolle bei nahezu allen rheumatischen Erkrankungen. Neben Röntgenbildern bieten nur wenige Laborparameter wie bestimmte Autoantikörper eine spezifische Hilfe zur Differentialdiagnose. Auf der anderen Seite spiegelt sich in der Vielgestalt der rheumatischen Erkrankungen die Anforderungen an eine gezielte Erforschung von deren Pathogenese wider.

Mit dem Einzug immunhistochemischer Techniken und durch die wachsende Anwendung neuester molekularbiologischer Methoden wurden in den letzten Jahren jedoch entscheidende Impulse für die Aufklärung von Schlüsselmechanismen gesetzt – insbesondere bei der Rheumatoiden Arthritis (RA) und der systemischen Sklerose (SSc). Diese Schlüsselmechanismen betreffen mehrere Ebenen in der Pathogenese dieser Erkrankungen und sind momentan und zukünftig zentraler Gegenstand der Forschungsvorhaben des Zentrums für experimentelle Rheumatologie der Universität Zürich. Sie bilden die Basis für neue Heilungsansätze.

## Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronische Erkrankung, die in einer progressiven Destruktion der betroffenen Gelenke resultiert. Die Pathogenese ist durch entzündliche Vorgänge, pathologische Immunphänomene und eine synoviale Hyperplasie (Vermehrung der Synovialhaut = Synovium, d.h. die Innenschicht der Gelenkkapsel) charakterisiert (Abbildung 1).

Insbesondere bei der RA deuten die Forschungsergebnisse der letzten Jahre darauf hin, dass neben T-Zell-abhängigen Stoffwechselwegen hauptsäch-

<sup>1)</sup> Adaptiert nach «rheuma-Nachrichten», Rheumaklinik und Institut für physikalische Medizin, Nr. 10, 1996.

lich T-Zell-unabhängige Pathomechanismen für die initiale Phase und das destruktive Wachstum des synovialen Gewebes verantwortlich sind. Schon seit längerer Zeit ist zum Beispiel bekannt, dass das Synovialgewebe von Patienten mit RA Zeichen eines invasiven Wachstums mit Destruktion von Nachbargeweben – Knorpel und Knochen – aufweist. Charakteristisch ist hierbei, dass die synovialen Fibroblasten (Bindegewebszellen) an der Invasionsgrenze morphologisch transformiert erscheinen. Eine solche Transformation erfolgt meist durch die Hochregulierung bestimmter Genabschnitte, sogenannter Proto-Onkogene. Der Begriff «Onko» ist hierbei nicht mit Malignität gleichzusetzen, sondern ist Zeichen einer gesteigerten Stoffwechselaktivität.

Immunhistochemische Studien an Synovialgeweben konnten zeigen, dass gleich mehrere verschiedene Proto-Onkogene von invasiven Synovialzellen exprimiert werden, darunter die Proto-Onkogene *ras* und *myc*. Proto-Onkogene sind auch direkt bei dem Wachstum von Zellen involviert. Beispiele hierfür sind, dass im RA-Synovium das *egr-1* Gen, wel-

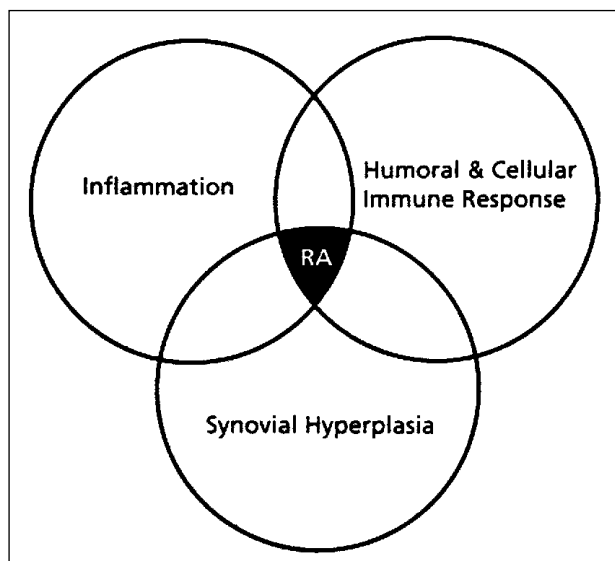


Abbildung 1: Entzündung, pathologische Immunphänomene und synoviale Hyperplasie, die sich überlappenden Hauptfaktoren der Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis. (Reproduktion aus Ann. Rheum. Dis. 52; S. 39-47, 1993)

ches unmittelbar nach Einwirkung eines Stimulus auf die Zelle zu finden ist, sowie ein Genprodukt des Proto-Onkogens *sis*, der Wachstumsfaktor PDGF (platelet-derived growth factor), exprimiert werden. Wachstumsfaktoren, darunter zum Beispiel auch die insulin growth factors (Insulin-Wachstumsfaktoren) I und II, bestimmen wahrscheinlich den Grad der Zellvermehrung im RA-Synovium.

Fasst man die bisher bekannten Interaktionen von Proto-Onkogenen, intrazellulären Enzymen und Wachstumsfaktoren zusammen, so lässt sich daraus für den synovialen Fibroblasten ein zusammenhängendes Bild entwickeln, das Onkogen-Netzwerk. Dies beinhaltet noch weitere Komponenten, die alle Gegenstand intensiver Untersuchungen sind. Hierzu gehören die Steuerung des Zellzyklus und des programmierten Zelltodes (Apoptose), die Suche nach dem ursprünglichen (infektiösen?) Stimulus der Transformation der Synoviozyten sowie dessen Abwehr durch den Körper, und nicht zuletzt die Produktion von Matrix-, das heisst Knorpel- und Knochen-abbauenden Enzymen.

## \_\_\_Apoptose

Die Apoptose (programmierter Zelltod) gehört zum Lebenszyklus einer Zelle; sie ist im allgemeinen vorprogrammiert. Apoptose kann aber auch durch äussere Stimuli eingeleitet werden, zum Beispiel durch die Kopplung eines Apoptose-einleitenden Moleküls mit einem spezifischen Oberflächenrezeptor auf der Zielzelle. Ein solches Paar sind beispielsweise der Rezeptor Fas und sein Bindungspartner Fas-Ligand. Diese Fas-Fas-Ligand-Interaktion spielt vor allem bei der embryonalen und juvenilen T-Zell-Selektion eine Rolle und ist wahrscheinlich für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie des *Systemischen Lupus Erythematoses (SLE)* verantwortlich. Interessanterweise existiert ein Mausmodell, die *MRL-lpr/lpr* Maus, die einen Defekt im Fas-Gen aufweist. Klinisch lassen sich bei diesem Mäusestamm nicht nur dem SLE ähnliche Symptome wie Lymphknotenschwellungen, Autoantikörperbildung und Glomerulonephritis finden, diese Tiere entwickeln auch eine der RA ähnliche Arthritis. Die Gelenkerstörung findet hier initial ohne T-Zell-Beteiligung statt und die in den Knorpel invadie-

renden Fibroblasten zeigen auch molekular ein der RA ähnliches Bild mit Expression von Proto-Onkogenen und Matrix-abbauenden Enzymen.

Gegenspieler der Apoptose sind Moleküle, die den bei der Apoptose ablaufenden inneren Zellabbau hemmen. Hierzu zählen zum Beispiel das «Molekül des Jahres 1994», das Tumor-Suppressor Genprodukt p53, wie auch das aus *B-Z(c)ell* Lymphomen isolierte Molekül Bcl-2. Untersuchungen im RA-Synovium ergaben, dass Apoptose auch elektronenmikroskopisch nur in wenigen Zellen zu finden ist, und dass das Apoptose-einleitende Molekül nur im Gefässbereich des Synoviums dokumentiert werden kann, nicht aber in der Deckzellschicht. Dort findet sich aber Boten-RNA bzw. Protein der Apoptosehemmer Bcl-2 und Sentrin, was möglicherweise darauf hinweist, dass einzelne Zellen der Deckzellschicht eine verlängerte Lebensdauer haben, verbunden mit einer verlängerten Produktion von knorpelabbauenden Enzymen. Die Vermutung, dass ein infektiöses Agens, auf dem Boden einer genetischen Prädisposition, der primäre Stimulus zur Aktivierung der synovialen Fibroblasten und der Entwicklung der RA sein könnte, wurde in den letzten Jahren durch vielfältige Beobachtungen unterstützt. Virus-ähnliche Partikel wurden in Synovialflüssigkeit von Patienten gefunden, sie ähneln, gleichen aber keinem der bekannten Typ C Retroviren. Die Isolierung und Vervielfältigung von retroviralen Gensequenzen aus Synovialflüssigkeit (Gelenkschmiere) von RA-Patienten mittels PCR zeigte die Präsenz von spezifischen endogenen retroviralen Genen, zum Beispiel der humanen endogenen Retroviren Typ 9 und 10. Daneben konnte bei einigen Patienten ein neues Homolog zu einem Aktivierungsgen der DNAProduktion gefunden werden. Boten-RNA für dieses Gen konnte in der synovialen Deckzellschicht mittels in-situ-Hybridisierung nachgewiesen werden. Interessanterweise gibt es in Japan eine endemische Arthritisform einer Retrovirus-abhängigen RA-Variante, der HTLV-I Arthritis, welche durch die Gensequenz *tax* dieses humanen T-Zell Leukämie Virus-1 initiiert wird. HTLV-I Gensequenzen konnten nur bei einzelnen RA-Patienten ausserhalb Japans nachgewiesen werden, spielen aber möglicherweise bei der Entstehung des Sjögren-Syndroms eine Rolle.

## \_\_Zytotoxische Moleküle

Aus den Erkenntnissen dieser Studien ergab sich die Frage, ob bei RA-Patienten Abwehrmechanismen gegen solche infektiösen (retroviralen) Partikel nachzuweisen sind. Experimentell konnte gezeigt werden, dass Boten-RNA für zwei zytotoxische Moleküle, die Serinprotease Granzym A und das porenbildende Protein Perforin, von zahlreichen aktivierten zytotoxischen Lymphozyten und Killer-T Zellen (NK Zellen) aktiv im Synovium produziert wird. Dieser Nachweis von Granzym A und Perforin mRNA bietet für die Pathogenese der rheumatoiden Arthritis aufgrund inzwischen ebenfalls bekannter Funktionen dieser Moleküle einige neue Gesichtspunkte. Da Granzym A Basalmembran-Kollagen Typ IV abbauen kann, als Interleukin-1 konvertierendes Enzym wirkt und retrovirale Transkriptase hemmt, ist dieses Molekül bei der RA möglicherweise sowohl am Lymphozyteneinstrom ins Synovium und der entzündlichen Aktivität als auch an der Abwehr von potentiell krankheitsauslösenden beziehungsweise -unterhaltenden Agentien beteiligt. Auf der anderen Seite gilt Perforin als Apoptoseinduktor, ein Vorgang, der, wie beschrieben, im Gefäßbereich des Synoviums abläuft.

## \_\_Matrix-abbauende Enzyme

Das drohende Schicksal aller von der RA befallenen Gelenke ist die irreversible Gelenkdestruktion. Zu den Enzymen, die in diesem Vorgang aktiv beteiligt sind, gehören neben der seit langem bekannten Kollagenase, Proteasen der Kathepsin-Familie. Die meisten Mitglieder dieser Familie, insbesondere Kathepsin B und L, sind Zysteinproteinasen. Diese Kathepsine können sowohl im MRL-*lpr/lpr* Mausmodell als auch im humanen RA-Synovialgewebe in Synoviozyten an der Invasionszone am Knorpel nachgewiesen werden. Interessant ist, dass auch im Synovium von Patienten mit Osteoarthritis (OA, d.h. Arthrose) – wie auch bei anderen Erkrankungen – diese Matrix-abbauenden Enzyme nachgewiesen werden können.

Der entscheidende Unterschied zur RA dürfte darin bestehen, dass nur bei der RA eine Anheftung des Synoviums an den Gelenkknorpel und -knochen stattfindet und so ein konstantes lytisches Milieu entsteht. Diese Anhaftung wird wahrscheinlich durch spezielle Adhäsionsmoleküle begünstigt, darunter das *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) sowie verschiedene Intergine. VCAM-1

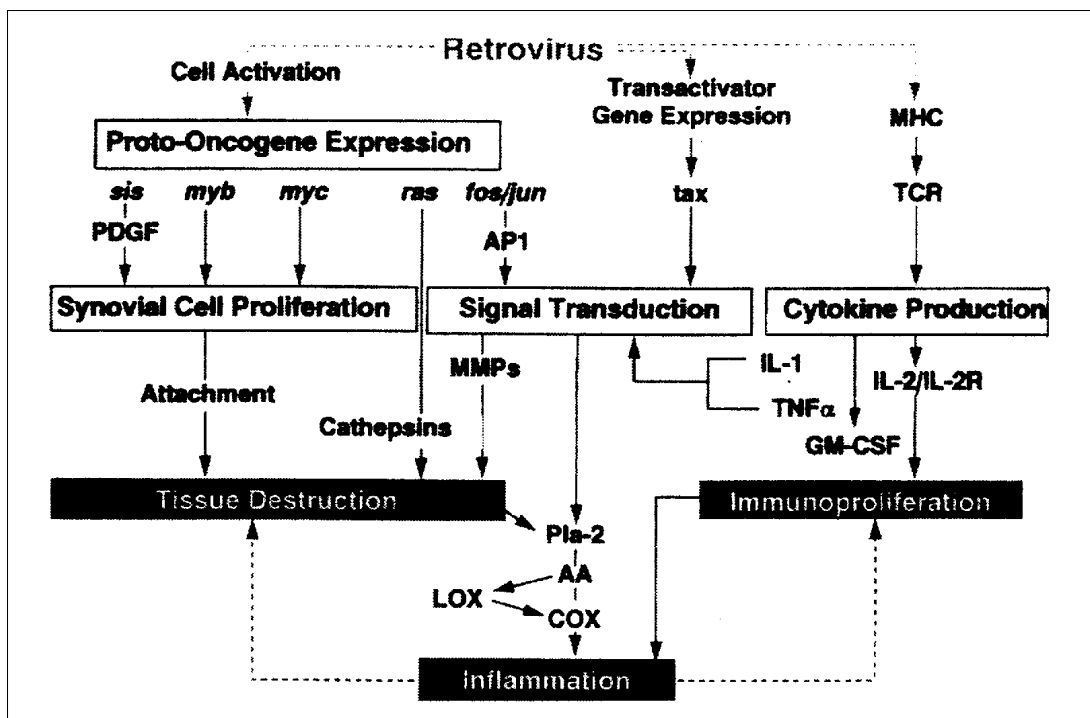


Abbildung 2: Pathophysiologische Interaktionsmechanismen im rheumatischen Gelenk. Mehrere aufeinander einwirkende Faktoren führen zu Entzündung, Genaktivierung, Proliferation synovialer Zellen, Ausschüttung von Zytokinen sowie Wachstumsfaktoren und letztlich zur Gelenkdestruktion durch Matrix-abbauende Enzyme. (Modifiziert nach Ann. Rheum. Dis. 52; S. 39-47, 1993)

wird hauptsächlich von synovialen Fibroblasten in der Deckzellschicht des RA-Gewebes exprimiert und ist Teil eines bilateralen Bindungsverhältnisses. VCAM-1 bindet spezifisch an das Lymphozyten-Oberflächenantigen VLA-4. Dieses wiederum ist ein Ligand des Fibronectin-Matrixbausteines CS-1. Boten-RNA für CS-1 konnte ebenfalls in der Deckzellschicht des RA-Synoviums nachgewiesen werden. Adhäsionsmoleküle spielen aber nicht nur bei der Anheftung von Synoviozyten an den Knorpel eine Rolle, sie sind wahrscheinlich auch am Lymphozyteneinstrom in das Synovium beteiligt. Ein Beispiel hierfür ist das Adhäsionsmolekül ELAM-1 (endothelial cell adhesion molecule-1), das intensiv im Gefäßbereich des RA-Synoviums gebildet wird.

*Abbildung 2* zeigt eine Zusammenfassung der bei der Pathophysiologie der RA derzeit untersuchten Stoffwechselwege.

## \_\_\_ Systemische Sklerose

Die systemische Sklerose ist eine progressive Erkrankung, die sich primär am gefäßführenden Bindegewebe in der Grenzschicht von subkutanem Fettgewebe und der unteren Dermis manifestiert. Die Vielschichtigkeit der Symptomatik beinhaltet eine Fibrosklerose der Haut mit einer Ausbreitung von den Händen über die Ellenbogen und die Schultern zum Stamm, und nicht zu vergessen, des Gesichtes, das häufig betroffen ist. Schluckstörungen durch Ösophagusbeteiligung, Verdauungsbeschwerden mit quälendem Meteorismus, pulmonale Fibrose, Nierenbeteiligung, auf dem Boden einer mesangialen Fibrose, und Herzrhythmusstörungen treten auf.

Im Zentrum der Systemischen Sklerose (SSc) stehen komplexe zelluläre Prozesse, die vor allem in einer gesteigerten Synthese von extrazellulärer Matrix (Zwischenzellsubstanz, ungeformte und Bindegewebsfasern, z. B. aus Kollagen), einem der klinischen Hauptsymptome der SSc, resultieren. Aufgrund der zwar vielfältigen, bezüglich einer *restitutio ad integrum* aber sehr limitierten Therapiestrategien bei der SSc, ist daher die Erschließung von Angriffspunkten für neue therapeutische Interventionsmöglichkeiten das gemeinsame Ziel aller auf molekularer Ebene arbeitenden Forscher-

gruppen. Ein Schwerpunkt der Forschung ist das veränderte Verhalten der Fibroblasten, den wichtigsten überschüssig Matrix-produzierenden Zellen im Zellgefüge von Patienten mit SSc. Veränderungen im Einfluss von externen Stimuli können bei der Sklerodermie zur unphysiologischen, unregulierten Produktion von Matrixbestandteilen führen. Diese übermäßige Produktion und Ablagerung in der Haut und bestimmten inneren Organen umfasst verschiedene Kollagene und nichtkollagene Glykoproteine und Proteoglykane. Die Interaktion des Wachstumsfaktors PDGF (von Blutplättchen kommender Wachstumsfaktor) mit seinem Rezeptor gilt als einer der am besten charakterisierten Zellstoffwechselwege und ist wahrscheinlich einer der Schlüsselmechanismen in der Pathogenese der SSc.

Immunhistochemische Untersuchungen unter Verwendung von monoklonalen Antikörpern gegen PDGF zeigten die Präsenz von PDGF in Endothelzellen und perivaskulären Makrophagen in frühen Hautläsionen von Sklerodermiepatienten. Immunhistochemische Untersuchungen konnten weiterhin zeigen, dass ein weiterer Wachstumsfaktor – bFGF (*basic Fibroblasten-Wachstumsfaktor*) – vermehrt in Hautläsionen von Sklerodermiepatienten vorhanden ist und wahrscheinlich in Kooperation mit PDGF für diese massgebend verantwortlich ist. Neuere Untersuchungen ergaben konkrete Hinweise für eine initiale Ursache für diese intensive Produktion von Wachstums- und Proliferationsfaktoren wie PDGF und bFGF: das Anschalten von Proto-Onkogenen ähnlich wie bei der RA. Interessant in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass PDGF, das die Sequenz *ras* aktiviert, ebenfalls selbst durch das Ablesen einer anderen Proto-Onkogensequenz synthetisiert wird. Diese Sequenz, *c-sis*, ist auf dem Chromosom 22 lokalisiert. Sie ist das zelluläre Homolog des transformierenden Gens des *Simian Sarcoma Virus*, eines Affen-Sarkom-Virus, und ist in Hautläsionen von Patienten mit Sklerodermie deutlich exprimiert. Auch bei der SSc gibt es deutliche Hinweise darauf, dass in den Fibroblasten im Sklerodermiegewebe solche Gensequenzen aktiviert sind.

PDGF aktiviert unter anderem die Proto-Onkogensequenz *c-myc*, die entscheidend an der Regulation der DNA-Synthese beteiligt ist. Therapeutische

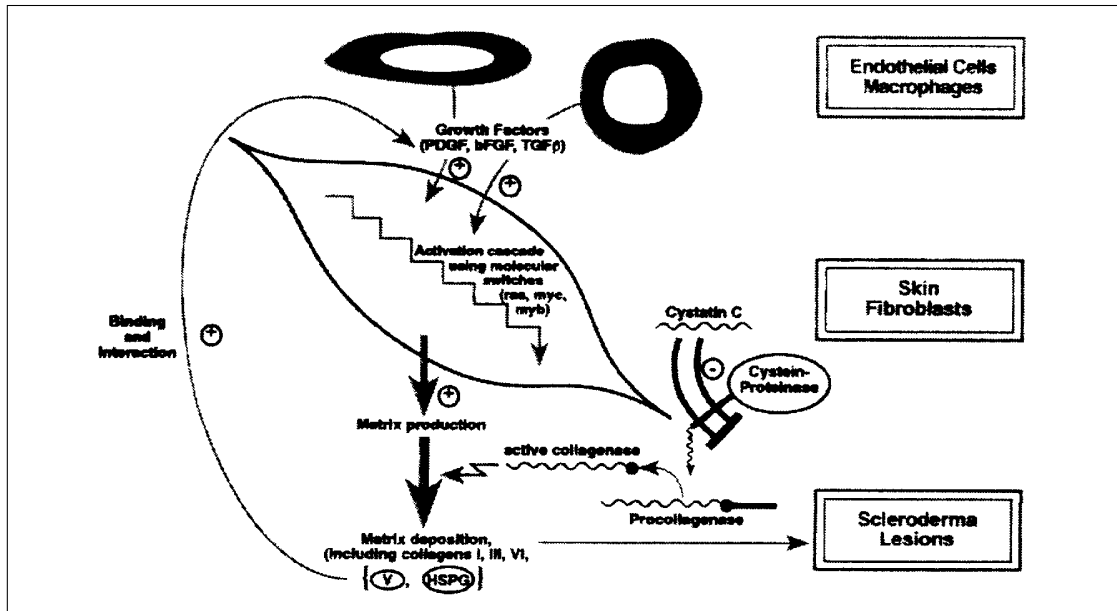


Abbildung 3: Modell der Entstehung von überschüssiger Kollagenablagerung in Sklerodermieläsionen. Wachstumsfaktoren wie PDGF und bFGF aktivieren kaskadenartig über molekulare Schalter wie ras, myc, und myb die Gentranskription. Diese so aktivierten Hautfibroblasten produzieren überschüssige Mengen an Matrixbestandteilen, unter anderem die Kollagene I, III, V und VI sowie Heparansulfat-Proteoglykan. Die natürliche Kollagenasehemmung wird durch Zysteinproteinasehemmer wie Zystatin C zusätzlich verstärkt.

Ansatzpunkte ergeben sich hierbei zum Beispiel aus dem Nachweis, dass das ras Genprodukt in Sklerodermieläsionen häufig perivaskulär zusammen mit dem Zysteinproteinase-Hemmer Zystatin C gefunden wird. Da Zysteinproteinase die Umwandlung von Prokollagenase zu Kollagenase katalysiert, könnte hier eventuell pharmakologisch die übermäßige Kollagenproduktion gehemmt werden.

Abbildung 3 illustriert diese pathophysiologischen Stoffwechselwege, die bei der SSc zu einer überschüssigen Kollagenproduktion führen. Interessanterweise liess sich auch in frühen Phasen der Sklerodermie in einzelnen Zellen Granzym A und Perforin mRNA nachweisen; ein Hinweis, dass ähnliche Faktoren wie bei der RA in der Initialphase eine Rolle spielen können.

### \_\_\_ Modelle der Zukunft

Ein wertvolles Tiermodell zur Erforschung der Pathophysiologie ist die SCID (severe combined immunodeficiency)-Maus. Durch das fehlende Immunsystem können heterologe Implantate wie humanes Synovium über längere Zeit in diesem «lebenden Reagenzglas» beobachtet und untersucht werden. In diesem Modell führt die gemeinsame Implantation von humanem RA-Synovialgewebe und humanem gesundem Knorpel unter die Nie-

renkapsel von SCID-Mäusen zu einem der RA analogen Bild. Nach kurzer Zeit zeigt sich bereits ein gezieltes, destruktives Wachstum des Synoviums in den Knorpel. Insbesondere synoviale Fibroblasten können an der Invasionszone in den Knorpel nachgewiesen werden. Diese Zellen behalten ohne die Stimuli humaner T-Zellen über 200 Tage ihren invasiven Phänotyp bei. Um das initiale Fehlen von Entzündungszellen bei der Gelenkdestruktion in der MRL-Maus noch deutlicher zu illustrieren, wurden in einer Weiterentwicklung des SCID-Maus-Modells mittels einer speziellen Implantationstechnik isolierte humane synoviale RA-Fibroblasten zusammen mit humanem gesundem Knorpel unter die Nierenkapsel implantiert. Wie bei der Implantation von Synovialgewebe konnte schon nach 60 Tagen eine Invasion mit Zerstörung des Knorpels beobachtet werden. Auch hier exprimierten die implantierten Fibroblasten ohne die Beteiligung von humanen mononukleären Zellen (d.h. T-Zellen und Makrophagen) und synovialer Matrix Adhäsionsmoleküle (z.B. VCAM-1) und knorpelzerstörende Enzyme wie Kathepsin L.

Die im SCID-Maus-Modell beobachtete T-Zell-unabhängige Destruktion von Knorpel durch RA-Fibroblasten wurde durch ein trauriges Experiment der Natur eindrücklich untermauert. Ein Patient mit RA infizierte sich sekundär mit HIV. Obwohl mit dem Fortschreiten der Infektion bis zum Vollbild

AIDS die klinischen Entzündungszeichen der RA einschliesslich jeglicher T-Zellen verschwanden, liess sich *post mortem* ein Fortschreiten der Gelenkdestruktion feststellen. Immunhistologisch konnten in den Invasionsbereichen mehrere von synovialen Fibroblasten produzierte matrixabbauende Proteinasen einschliesslich der Kathepsine B, D und L nachgewiesen werden.

Das SCID-Maus-Modell eignet sich insbesondere als Basis für neue Therapiestrategien. Vor kurzem konnte deshalb mit diesem Modell auch einer der ersten Ansätze zur Gentherapie bei rheumatischen Erkrankungen geprüft werden. Die mittels eines retroviralen Vektorsystems erzeugte Überexpression von Interleukin-1 Rezeptor-Antagonist (IL-1Ra) in den *ex vivo* transduzierten und implantierten Fibroblasten führte zu einer deutlichen Hemmung der Interleukin-1-abhängigen Knorpeldestruktion.

## Ausblick

Fasst man die Ergebnisse der rheumatologischen Forschung der letzten Jahre zusammen, so lässt sich feststellen, dass die Tür für neue therapeutische Ansätze weit geöffnet werden konnte.

Klinisch getestet werden folgende Behandlungsmethoden:

### *1. Ausschalten von Rheumazellen:*

Die Signalmechanismen, die zur Aktivierung der Rheumazellen führen, sollen durch die Unterdrückung von Übertragungsfaktoren (Transkriptionsfaktoren) gehemmt werden.

### *2. Hemmung von schädigenden Enzymen:*

Konventionelles und gentechnisches Verhindern, dass die zerstörerischen Enzyme gebildet werden, welche Knorpel und Knochen angreifen.

### *3. Das Andocken von Rheumazellen verhindern:*

Das Andocken der aggressiven Zellen, welche die zerstörerischen Enzyme bilden, an den Knorpel soll verhindert werden; Arzneien welche teilweise dieselbe Struktur wie die Rheumazellen aufweisen, sollen die bösartigen Zellen verdrängen. Können die Rheumazellen nicht oder seltener andocken,

wird der Zerstörungsprozess verhindert bzw. gebremst.

### *4. Die Lebensdauer bösartiger Zellen verkürzen:*

Die Apoptose, der vorprogrammierte, normale Zelltod, soll bei den «Rheumazellen» gefördert werden, damit diese «bösartigen» Zellen schneller absterben.

### *5. Die Produktion von schützenden Botenstoffen fördern:*

«Protektive Zytokine» werden gentechnisch in die Rheumazellen eingepflanzt, um im Gelenk die schmerzenden Entzündungsmechanismen nachhaltig zu unterdrücken. Die körpereigenen IL- und TNF- $\alpha$ -Botenstoffe können die zerstörerischen Prozesse in den Gelenken einleiten und sollen deshalb zurückgebunden oder gestoppt werden.

Das hierfür notwendige Spektrum der wissenschaftlichen Methoden eines modernen rheumatologisch-experimentellen Labors, wie es derzeit an der Universität Zürich besteht und weiter ausgebaut wird, hat zum Ziel, die molekularen und zellulären Mechanismen rheumatologischer Erkrankungen weiter zu explorieren und neue therapeutische Ansatzpunkte zu entwickeln.

---

Verantwortlich für die Redaktion dieses Beitrages:

Prof. Dr. med. Steffen Gay,  
Prof. Dr. med. Renate E. Gay  
Dr. med. Ulf Müller-Ladner  
Dr. med. Thomas Pap  
Universität Zürich, Rheumaklinik und  
Institut für Physikalische Medizin  
Gloriastrasse 25, Postfach, 8091 Zürich  
Tel. 01 255 57 37, Fax 01 255 41 70  
E-Mail: ruzgay@ruz.unizh.ch

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet.

---