

Z Rheumatol 2009 · 68:758–762  
 DOI 10.1007/s00393-009-0556-x  
 Online publiziert: 17. Oktober 2009  
 © Springer Medizin Verlag 2009

**Redaktion**

A. Radbruch, Berlin  
 H. Schulze-Koops, München

M. Pierer · C. Baerwald · U. Wagner  
 Medizinische Klinik II, Sektion Rheumatologie, Universität Leipzig

# Familiäre Häufung, genetische Wurzeln und Erkenntniszugewinn in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen

Häufungen von Autoimmunerkrankung innerhalb von Familien begegnen jedem klinisch tätigen Mediziner recht oft. Dennoch ist das sporadische Auftreten solcher Erkrankungen ohne positive Familienanamnese häufiger. Der tatsächliche Beitrag der Gene zur Entstehung von Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) kann am besten anhand von nationalen Zwillingsstudien, wie sie in Finnland und Großbritannien durchgeführt wurden, abgeschätzt werden. In diesen Studien wurden die Konkordanzraten von monozygoten und heterozygoten Zwillingen verglichen [1, 2]. Auf der Grundlage dieser Daten lässt sich die „Erblichkeit“ der Erkrankung als statistische Größe abschätzen, welche genetische Einflussfaktoren von Umwelt- und stochastischen Einflüssen abgrenzt. Der Beitrag der Erblichkeit beträgt zwischen 55% und 65% [3].

Die erste Charakterisierung eines genetischen Parameters mit Einfluss auf die Entstehung einer RA war die Beschreibung der Assoziation der Erkrankung mit dem humanen Leukozytenantigen (HLA) DR4 [4, 5]. Träger eines solchen HLA-Alleles haben nicht nur ein erhöhtes Erkrankungsrisiko, sondern sind auch häufiger von stark gelenkdestruierenden, schweren Verläufen betroffen [6]. Homozygotie für DR4 ist mit extraartikulären Verläufen der Erkrankung, wie z. B. einer rheumatoiden Vasculitis [7], assoziiert. Vergleichsanalysen der Gensequenzen der RA-assoziierten Allele führten 1987 zur Formulierung der Hypothese von der „Epitopgemeinschaft“ („shared epitope hypothesis“; [8]). Wie sich herausstellte, weisen

auch so genannte „Compound-Homozygote“ ein erhöhtes Risiko für einen stark gelenkdestruierenden, extraartikulären Verlauf auf.

## ➤ Anhand von Zwillingsstudien kann die Vererbungsrate bestimmter Krankheiten abgeschätzt werden

Seither wurden in einer Vielzahl von Studien Kandidatengene auf ihre Assoziation mit der RA hin untersucht. Sie wurden entweder aufgrund ihrer Lage in der HLA-Region auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 oder wegen ihrer aufgrund verschiedener Pathogenesekonzepte vermuteten Funktion ausgewählt. Rückblickend muss jedoch konstatiert werden, dass viele der beschriebenen Krankheitsassoziationen, die zumeist an kleineren Patientenkohorten identifiziert wurden, nicht repliziert werden konnten [9]. Ethnische Unterschiede im „genetischen Make-up“ der Erkrankung, welche u. a. die unterschiedlichen HLA-Assoziationen in verschiedenen ethnischen Gruppen bedingen, haben möglicherweise zur Nicht-Reproduzierbarkeit zuvor beschriebener Assoziationen beigetragen. Das Hauptproblem dürfte aber in der begrenzten statistischen Power der Studien aufgrund der geringen Fallzahlen zu suchen sein.

## Bestätigte Suszeptibilitätsgene

Erst in den letzten 5 Jahren wurden neue genetische Einflussfaktoren auf die Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie der RA oder des Diabetes mellitus Typ 1

beschrieben, welche den „Lackmus-Test“ der Replikation in anderen Patientenkohorten bestanden haben. Voraussetzung dafür waren die Steigerung der untersuchten Kohortengrößen sowie die Entwicklung geeigneter Technologien für die kartierende Untersuchung („mapping“) ganzer Genomabschnitte durch die Typisierung gleichmäßig verteilter Marker.

Wichtige Suszeptibilitätsgene für Autoimmunerkrankungen, die mit diesen Techniken identifiziert und zwischenzeitlich auch repliziert wurden, sind z. B. das „cytotoxic T lymphocyte antigen 4“ (CTLA4) [10], ein Haplotyp der Peptidylarginin-Deiminase 4 (PADI4; [11]) sowie das „protein tyrosine phosphatase non-receptor type gene 22“ (PTPN22; [12]).

Das T-Zell-Oberflächenmolekül CTLA4 ist ein wichtiger negativer T-Zell-Regulator, welcher inhibitorische kostimulatorische Signale von auf antigenpräsentierenden Zellen exprimierten CD80/86-Molekülen erhält. Mit Abatacept, einem rekombinant hergestellten löslichen Fusionsprotein, ist der extrazelluläre Teil von CTLA4 zwischenzeitlich für die Therapie der RA zugelassen worden.

Die Isoenzyme der Peptidylarginin-Deiminase sind für die Citrullinierung von Peptidyl-Seitenketten verantwortlich, welche bei RA-Patienten zur Bildung der diagnostisch heute unentbehrlich gewordenen Anti-CCP-Antikörper führt. Die ursprünglich für japanische RA-Patienten beschriebene Assoziation wurde seither auch in anderen Kohorten bestätigt [13, 14].

PTPN22 ist eine die Signaltransduktion von Antigenrezeptoren auf Lympho-

zyten regulierende Phosphatase, welche einen inhibitorischen Einfluss ausübt. Besonders interessant an diesem mit der RA assoziierten Polymorphismus ist, dass das RA-assoziierte Allel auch bei Diabetes mellitus Typ 1 [15], M. Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis [16] sowie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE; [17]) zu finden ist.

In Familienstudien mit Patienten und Verwandten aus verschiedenen Generationen können Kandidatengene daraufhin untersucht werden, ob sie parallel mit der Erkrankung vererbt werden, wodurch eine potenzielle Rolle in der Pathogenese der Erkrankung impliziert wird. Eine wichtige Familienstudie war die Untersuchung des Einflusses des *PTPN22*-Gens auf die Suszeptibilität für ein ganzes Spektrum von Autoimmunerkrankungen im Rahmen des „Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium“ (MADGC; [16]). In den untersuchten 265 Familien traten jeweils mindestens 2 Autoimmunerkrankungen gleichzeitig auf. Die Studie belegte eine Assoziation des *PTPN22*-620W-Alleles mit dem Diabetes mellitus Typ 1, RA, SLE und Hashimoto-Thyreoiditis, was diesen Polymorphismus zu einem globalen genetischen Marker für die Prädisposition für Autoimmunkrankheiten macht.

## Hochdichte-Microarrays

Ein entscheidender Schritt in der genetischen Charakterisierung polygener Erkrankungen war die Entwicklung von Hochdichte-Microarrays. Damit kann durch Gensonden die grundlegende Variabilität individueller Genome anhand der Typisierung so genannter „single nucleotide polymorphisms“ (SNPs) detektiert werden. Diese Technologie ermöglicht es, 500.000 polymorphe genetische Marker, welche gleichmäßig über das Genom verteilt liegen, in einem einzigen Hybridisierungsschritt zu bestimmen. Diese hochauflösenden Arrays ermöglichen detaillierte genomweite Vergleiche von großen Patienten- und Kontrollkohorten im Rahmen von Assoziationsstudien.

Eine Voraussetzung für die ausreichende statistische Aussagekraft solcher Vergleiche war die Zusammenarbeit in großen internationalen Konsortien (u. a.

im „North American Rheumatoid Arthritis Consortium“/NARAC und im „Swedish Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis“/EIRA), wodurch die Suche nach krankheitsassoziierten genetischen Markern in Patientenkollektiven von mehreren Tausend Patienten möglich wurde. In den vergangenen 3 Jahren wurden als Ergebnis solcher Kooperationen eine Reihe bahnbrechender genomweiter Screening-Studien an Patienten mit RA, SLE, Psoriasis Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen durchgeführt und publiziert.

Für die RA wurden Assoziation mit den Genen *Fc receptor-like 3* [18], *TRAF1-C5* [19, 20], *STAT4* [21], *CD40* [22], *CD244* [23] sowie einigen noch nicht genau charakterisierten Chromosomenregionen [24, 25, 26] beschrieben.

Für die Entwicklung eines SLE wurden die schon bekannten Assoziationen mit der HLA-Region und dem vorbeschriebenen und voruntersuchten Non-HLA-Locus *IRF5* auf Chromosom 7q32 bestätigt sowie eine Reihe von weiterreichenden Assoziationen beschrieben [27, 28, 29, 30]. Auch für eine Reihe weiterer Autoimmunerkrankungen liegen inzwischen Ergebnisse aus genomweiten Analysen vor, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

## Diagnostische Wertigkeit der Assoziationen

Die Ergebnisse der jüngsten Vergangenheit aus genomweiten Untersuchungen sind insofern bahnbrechend, als sie mit einiger Sicherheit bereits die Mehrheit der gesamten genetischen Einflussfaktoren für die Erkrankungssuszeptibilität beschreiben. Daher kann in naher Zukunft mit der weitgehenden Klärung des genetischen Hintergrunds der RA und anderer Autoimmunerkrankungen gerechnet werden.

Die Vielfalt der beschriebenen Assoziationen, welche statistisch gesichert und bereits in unabhängigen Studienkollektiven repliziert sind, lässt allerdings auch das Dilemma der multiplen genetischen Assoziationen polygener Erkrankungen erahnen. Der von jedem einzelnen Gen ausgeübte genetische Einfluss auf die Krankheitsentstehung ist in der Regel

Hier steht eine Anzeige.



Z Rheumatol 2009 · 68:758–762  
DOI 10.1007/s00393-009-0556-x  
© Springer Medizin Verlag 2009

M. Pierer · C. Baerwald · U. Wagner

### Familiäre Häufung, genetische Wurzeln und Erkenntniszugewinn in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen

#### Zusammenfassung

Genomweite Screening-Studien haben zu einem rasanten Erkenntniszuwachs über genetische Ursachen von Autoimmunerkrankungen geführt. Die identifizierten Gene sind Indikatoren für pathogenetisch relevante Signalwege und können zur Identifizierung therapeutischer Angriffspunkte beitragen.

#### Schlüsselwörter

Autoimmunerkrankungen · Rheumatoide Arthritis · Gentyplisierung · Diagnostische Marker · Genpolymorphismus

### Familial clustering, genetic roots and insights into the pathogenesis of autoimmune diseases

#### Abstract

Genome-wide association studies have dramatically increased our knowledge about the genetic contribution to autoimmune diseases. The identified genes are indicators for signal transduction pathways involved in disease pathogenesis and could contribute to potential new therapeutic approaches.

#### Keywords

Autoimmune diseases · Rheumatoid arthritis · Gene typing · Diagnostic markers · Gene polymorphism

recht gering und deutlich kleiner als z. B. der der HLA-Klasse-II-Region bei RA. Das lässt sich bereits an den in der Regel sehr geringen relativen Risiken erkennen. Dieser begrenzte Einfluss limitiert die diagnostische Wertigkeit der beobachteten Assoziationen für die klinische Praxis. Dennoch sollte man sich stets vor Augen führen, dass uns die genetischen Kartierungen solcher Niedrigrisikovarianten auf jeden Fall Einblicke in die pathogenetischen Verknüpfungen der komplexen Autoimmunerkrankungen gewähren.

### Konsequenzen des Wissens um neue Krankheitsassoziationen

Das erste zu konstatierende Ergebnis der genomweiten Analysen zur RA war, dass sich häufig Assoziationen der Erkrankung mit Polymorphismen von Genen ergaben, welche ihre Funktion bevorzugt in Lymphozyten ausüben. Die Bewertung dieser Befunde im Zusammenhang mit den klinischen Erfolgen von B- und T-Zell-modulierenden Therapieverfahren deutet auf eine wichtige Rolle des adaptiven Immunsystems in der Pathogenese der Erkrankung hin und wird die weitere Ausrichtung der experimentellen Forschung ebenso beeinflussen wie die Entwicklung potenzieller neuer Therapieansätze.

Die zweite wichtige Frage, deren Beantwortung man sich von einer umfassenden Klärung der Beteiligung genetischen Faktoren an Erkrankungen wie der RA erhofft hatte, war die Identifizierung klinisch verwertbarer, diagnostischer genetischer Marker. Schätzungen zum Einfluss der genetischen Prädisposition auf die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung kommen in der Regel zu dem Ergebnis, dass mindestens 50% der genetischen Kontribution auf dem HLA-Klasse-II-Locus lokalisiert sind. Die in der letzten Zeit beschriebenen Suszeptibilitätsloci müssen als Einzelmarker also einen wesentlich geringeren prozentualen Anteil haben. Klinisch relevante Aussagen lassen sich demnach am ehesten aus der Anwesenheit der RA-assoziierten HLA-Allele ableiten. Dies wurde in einer Reihe von klinischen prospektiven und retrospektiven Studien auch versucht [31].

Für die klinische Praxis sind deshalb allenfalls Kombinationen von Markern,

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Hier steht eine Anzeige.



wie die gleichzeitige Anwesenheit eines RA-assoziierten HLA-DRB1-Allels und der Nachweis von Anti-CCP-Antikörpern, von Bedeutung. Auch dann liegt die Bedeutung solcher Prädiktoren wohl vorwiegend in der Prognose des klinischen Verlaufs und nicht in der Diagnosesicherung [32]. Darüber hinaus zeigte sich in einigen Studien, dass es auch protektive Marker für einen weniger schweren, nichtdestruierenden Verlauf gibt. Sie könnten in der klinischen Praxis dementsprechend als Indikatoren für eine weniger aggressive Therapie verwendet werden [33, 34]. So könnte sich die Hoffnung, dass krankheitsassoziierte Genpolymorphismen über die reine Prognoseaussage hinaus die Therapieauswahl bestimmen könnten, verwirklichen. Erste klinische Studien zu diesen Fragestellungen wurden publiziert, jedoch erlaubt die Datenlage auch hier noch keine Entscheidungsempfehlungen für die klinische Praxis.

### Grenzen der Aussagefähigkeit

Gleichzeitig mit den bahnbrechenden Befunden zu den polygenen Einflüssen auf die Erkrankungssuszeptibilität mehrten sich jedoch auch die kritischen Stimmen. Goldstein fasste kürzlich die potenziellen Probleme genomweiter genetischer Analysen und ihrer Ergebnisse zusammen [35]. Eine Gefahr solcher Analysen besteht seiner Meinung nach darin, dass aufgrund des meist nur sehr geringen Beitrags der einzelnen assoziierten genetischen Marker eine sehr große Zahl beteiligter Gene identifiziert wird. Wenn die Anzahl der beteiligten Gene jedoch unverhältnismäßig ansteige und einen substanziellen Prozentsatz aller Gene des menschlichen Genoms ausmache, dann würde die Aussagekraft der Ergebnisse verschwindend gering:

*„In pointing at everything, genetics would point at nothing.“*

Zudem stellt die geringe Einflussgröße der beobachteten Effekte selbst ein großes Problem dar. Ein sehr gutes Beispiel ist die Untersuchung genetischer Einflüsse auf die Körpergröße des Menschen, für welche 20 einflussnehmende Genpolymorphismen identifiziert wurden [36]. Der gemeinsame Effekt dieser 20 Polymorphismen erklärt jedoch nur etwa 3 (!) %

der Größenvariabilität der Menschen. Da die zuerst identifizierten Polymorphismen sicherlich den vergleichsweise stärksten Einfluss ausüben, lässt sich abschätzen, dass insgesamt etwa 93.000 solcher Polymorphismen notwendig wären, um unsere Körpergröße mit 80%iger Wahrscheinlichkeit vorherzubestimmen. Angesichts dieser Überlegungen wird es wahrscheinlich unmöglich bleiben, die Körpergröße des Menschen aus Genpolymorphismen zu prognostizieren.

Mit Blick auf die klinische Relevanz polygener Einflüsse auf Krankheitsentstehung und -verlauf von Autoimmunerkrankungen bleibt jedoch zu hoffen, dass durch unser zunehmendes Verständnis komplexer pathogenetischer Zusammenhänge in Zukunft anhand multipler Marker auch die Identifizierung komplexer genetischer Muster möglich wird, welche zur klinischen Prognosestellung, Therapieentscheidung und vielleicht auch zur Diagnosesicherung von Autoimmunerkrankungen beitragen.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. U. Wagner**  
Medizinische Klinik II,  
Sektion Rheumatologie,  
Universität Leipzig  
Liebigstr. 22, 04103 Leipzig  
ulf.wagner@medizin.uni-leipzig.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W et al (1993) Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 32:903–907
2. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J et al (1986) Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 13:899–902
3. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS et al (2000) Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 43:30–37
4. Panayi GS, Wooley P, Batchelor JR (1978) Genetic basis of rheumatoid disease: HLA antigens, disease manifestations, and toxic reactions to drugs. *Br Med J* 2:1326–1328
5. Stastny P (1978) Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 298:869–871
6. Wagner U, Kaltenhäuser S, Sauer H et al (1997) HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 40:341–351

7. Weyand CM, Xie C, Goronzy JJ (1992) Homozygosity for the HLA-DRB1 allele selects for extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 89:2033–2039
8. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ (1987) The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30:1205–1213
9. Johnsen AK, Plenge RM, Butty V et al (2008) A broad analysis of IL1 polymorphism and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58:1947–1957
10. Ueda H, Howson JM, Esposito L et al (2003) Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 423:506–511
11. Suzuki A, Yamada R, Chang X et al (2003) Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 34:395–402
12. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA et al (2004) A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 75:330–337
13. Hoppe B, Häupl T, Gruber R et al (2006) Detailed analysis of the variability of peptidylarginine deiminase type 4 in German patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 8:R34
14. Harris ML, Darrah E, Lam GK et al (2008) Association of autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 with genotype and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58:1958–1967
15. Bottini N, Musumeci L, Alonso A et al (2004) A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 36:337–338
16. Criswell LA, Pfeiffer KA, Lum RF et al (2005) Analysis of families in the multiple autoimmune disease genetics consortium (MADGC) collection: the PTPN22 620 W allele associates with multiple autoimmune phenotypes. *Am J Hum Genet* 76:561–571
17. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA et al (2004) Genetic association of the R620 W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet* 75:504–507
18. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A et al (2005) A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet* 37:478–485
19. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L et al (2007) TRAF1-C5 as a risk locus for rheumatoid arthritis—a genome-wide study. *N Engl J Med* 357:1199–1209
20. Kurreeman FA, Padyukov L, Marques RB et al (2007) A candidate gene approach identifies the TRAF1/C5 region as a risk factor for rheumatoid arthritis. *PLoS Med* 4:e278
21. Orozco G, Alizadeh BZ, Delgado-Vega AM et al (2008) Association of STAT4 with rheumatoid arthritis: a replication study in three European populations. *Arthritis Rheum* 58:1974–1980
22. Raychaudhuri S, Remmers EF, Lee AT et al (2008) Common variants at CD40 and other loci confer risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 40:1216–1223
23. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y et al (2008) Functional SNPs in CD244 increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet* 40:1224–1229
24. Barton A, Thomson W, Ke X et al (2008) Rheumatoid arthritis susceptibility loci at chromosomes 10p15, 12q13 and 22q13. *Nat Genet* 40:1156–1159
25. Orozco G, Hinks A, Eyre S et al (2009) Combined effects of three independent SNPs greatly increase the risk estimate for RA at 6q23. *Hum Mol Genet* 18:2693–2699
26. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L et al (2007) Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 39:1477–1482
27. Hom G, Graham RR, Modrek B et al (2008) Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and ITGAM-ITGAX. *N Engl J Med* 358:900–909
28. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN), Harley JB, Alarcón-Riquelme ME et al (2008) Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet* 40:204–210
29. Musone SL, Taylor KE, Lu TT et al (2008) Multiple polymorphisms in the TNFAIP3 region are independently associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 40(9):1062–1064
30. Graham RR, Cotsapas C, Davies L et al (2008) Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* [Epub ahead of print Aug 1]
31. Wassmuth R, Wagner U (2002) Prognostic use of human leukocyte antigen 31.notyping for rheumatoid arthritis susceptibility, disease course, and clinical stratification. *Rheum Dis Clin North Am* 28:17–37
32. Kaltenhäuser S, Pierer M, Arnold S et al (2007) Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with the DRB1 shared epitope and predict joint erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 46:100–104
33. Rossol M, Pierer M, Arnold S et al (2009) Negative association of the chemokine receptor CCR5 d32 polymorphism with systemic inflammatory response, extra-articular symptoms and joint erosion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 11: R91
34. Wagner U, Kaltenhäuser S, Pierer M et al (2003) Prospective analysis of the impact of HLA-DR and -DQ on joint destruction in recent-onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 42:553–562
35. Goldstein DB (2009) Common genetic variation and human traits. *N Engl J Med* 360:1696–1698
36. Weedon MN, Lango H, Lindgren CM et al (2008) Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height. *Nat Genet* 40:575–583

**E. Benenson**  
**Rheumatologie - Syndrome und Algorithmen**

Ein Lehrbuch und Praxisbegleiter für Ärzte, Rheumatologen und Studenten  
 Shaker Media 2009, 1. Auflage, 394 S., 150 Abb., 7 Tab., (ISBN 978-3868581737), Taschenbuch, 29,00 EUR

Von Prof. Efim Benenson wurde ein neues Rheumatologielehrbuch im Shaker-Verlag veröffentlicht. Das Buch richtet sich als Praxisbegleiter und Lehrbuch an Studenten, Ärzte und Rheumatologen.

Es ist in zwei Buchabschnitte gegliedert, wobei im ersten Buchteil ein klassischer rheumatologischer Lehrbuchinhalt vermittelt wird. Im Gegensatz zu den gängigen Lehrbüchern ist das vorliegende Lehrbuch jedoch an der praxisorientierten Lehre ausgerichtet, wobei ausgehend von den klinischen Symptomen die gesamte Breite der rheumatologischen Erkrankungen und Syndrome dargestellt wird. Das didaktische Konzept wird in einer sehr ausführlichen Einführung erläutert, die bei der Arbeit mit dem Buch berücksichtigt werden muss. Unter dem didaktischen Konzept leidet die Übersichtlichkeit, wozu auch die zahlreichen Querverweise beitragen. Zudem sind die Farbtafeln nur am Ende des Buches angefügt, weshalb die Arbeit mit dem Buch häufiges Umblättern erfordert. Außerdem hätte man sich eine gründlichere Bearbeitung durch das Lektorat des Shaker-Verlages gewünscht. Die Darstellung der verschiedenen Krankheitskomplexe erfolgt symptomorientiert und ist weitgehend vollständig, aber insgesamt sehr knapp gehalten. Leider werden die aktuellen Klassifikationskriterien für die wichtigsten rheumatischen Erkrankungen nicht aufgeführt. Auch die pathophysiologischen Krankheitsaspekte werden nur sehr kurz dargestellt oder gar nicht erwähnt.

Ein Pluspunkt des vorgelegten Rheumatologielehrbuches sind die im zweiten Buchabschnitt dargestellten Kasuistiken, die die tägliche rheumatologische Praxis widerspiegeln und sich sehr gut zum persönlichen Training und der Überprüfung der im ersten Buchabschnitt vermittelten Kenntnisse rheumatischer Erkrankungen eignen. Durch diese Kasuistiken wird das strukturierte klinische Denken gefördert und die wichtigsten rheumatologischen Krankheiten an Hand einzelner Patientenbeispiele erläutert.

*Martin Fleck, Bad Abbach*