

Arthrose - aktuelle und künftige Therapiemethoden

Die Entstehung einer Arthrose basiert auf der Schädigung des Gelenkknorpels bei erhaltener Beweglichkeit. Nach wie vor gibt es keine Therapie, die einen stark geschädigten Knorpel regenerieren oder wiederherstellen kann. Daher ist es wichtig Knorpelschäden schon im Frühstadium zu diagnostizieren und spezifische Therapien oder auch knorpelfördernde operative Verfahren einzusetzen, die in den vergangenen Jahren erhebliche Fortschritte gezeigt haben.



Prof. Dr. med.
Jürgen Ahlers,
Frankfurt am Main

Die Gelenkflächen werden von einer wenige Millimeter dicken Knorpelschicht überzogen. Der Knorpel ist zellarm (z. B. Femurkopfknochen ca. 10.000 Zellen/cm²). Der typische Aufbau des Gelenkknorpels lässt vier Zonen erkennen (Abb. 1).

AUFBAU DES GELENKKNORPELS

Da die Chondrozyten von einer extrazellulären Matrix umgeben sind, müssen alle den Metabolismus steuernde Zytokine, Wachstumsfaktoren und Mechanosignale durch die extrazelluläre Matrix transportiert werden. Zyklische Belastungen stimulieren die Bildung von Matrixbestandteilen, Immobilität dagegen hemmt. Dabei schädigt eine gesteigerte oder reduzierte Beanspruchung die Zellen, eine optimale Stimulation dagegen garantiert den Erhalt der Knorpelintegration. Bereits im vierten Lebensjahrzehnt treten gehäuft ältere Chondrozyten auf. Ursache ist die verminderte Zahl an Chondrozyten mit verschlechterter Stoffwechselsituation. Infolge der Veränderung der Synovialflüssigkeit mit Abnahme des Proteingehaltes und der Viskosität im Alter

kommt es zur Abnahme der Chondrozytenzahl mit Verminderung der Stoffwechselaktivität und Veränderung der extrazellulären Matrix. Nach Mikrotraumen verändert sich primär die extrazelluläre Matrix mit Bildung von untypischen Kollagenen I, III und X. Resultat ist ein mechanisch minderwertiger Faserknorpel, der einen vorzeitigen Verlust an Gelenkknorpel zur Folge hat. Nach einer oberflächlichen Knorpelschädigung [bis in Zone III, bzw. bis zu 3 mm Durchmesser] entsteht zunächst eine Nekrose der geschädigten Chondrozyten mit Bildung eines faserigen Ersatzknorpels.

Osteochondrale Defekte heilen mit inflammatorischer Wundheilung über den subchondralen Knochenmarkraum aus. Mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark differenzieren sich in knorpel- und knochenbildende Zellen. Der neue Knorpel weist anfänglich eine hyalinähnliche Struktur auf, innerhalb von 3-12 Monaten degeneriert er jedoch zu einem Regeneratknorpel. Tierexperimentelle Studien und klinische Erfahrungen zeigen, dass aus Verletzungen des Ge-

lenkknorpels ein minderwertiger faseriger Regeneratknorpel resultiert, der weder die ursprüngliche Struktur noch die chemisch-physikalischen Eigenschaften gesunden Knorpels aufweist.

GELENKKNORPELSCHÄDEN

Nicht jeder diagnostizierte Knorpelschaden erfordert eine Behandlung. Hilfe zur Entscheidung, ob eine Therapie erforderlich ist, ergibt sich aus der Beachtung der bekannten Indikationen und Kontraindikationen. Als Kontraindikationen gelten eine degenerative Osteoarthritis, Veränderungen an mehreren Kompartimenten, Erkrankungen des Bindegewebes oder der Gefäße, Übergewicht (BMI > 35) und lange Einnahme von Immunsuppressiva.

DIAGNOSE

Die konventionelle Röntgendiagnostik erlaubt keine Erkennung von Knorpelveränderungen. Die MRT-Untersuchung ist die Methode der Wahl zur Erkennung von Frühschäden, da alle Abschnitte des Gelenkes erfasst und Aussagen über Knorpeldicke, Meniskusveränderungen, Bandläsionen, assoziierte subchondrale Knochenveränderungen sowie Ergussbildung, Synovialitis, Pannusgewebe oder Veränderungen im Alignment gewonnen werden. Eine modifizierte Outerbridge-Klassifikation mit fünf Gruppen hat sich etabliert. Die MRT-Diagnostik erlaubt ferner die Evaluierung der Knorpelregeneration nach therapeutischen Maßnahmen.

NICHT-MEDIKAMENTÖSE, NICHT-OPERATIVE THERAPIE

Sie kommt bei symptomatischen Knorpel-läsionen zur Anwendung. Ziel ist die Be-

Zone I: Gleit- bzw. Tangentialzone	Dicke: wenige 100 µm, Chondrozyten sind „fibroblastenähnlich“ und parallel zu einem flachen Kollagenfasergestüt angeordnet
Zone II: Übergangszone	Unregelmäßige Anordnung der Chondrozyten in einem sich überschneidenden Kollagenfasergestüt.
Zone III: Radiärzone	Dickste Zone, Chondrozyten, Kollagenfasergestüt senkrecht zur Gelenkoberfläche.
Tide Mark	Grenzlinie
Zone IV: Mineralisierung	Zunehmende Verknöcherung, degenerative Veränderungen von Chondrozyten.

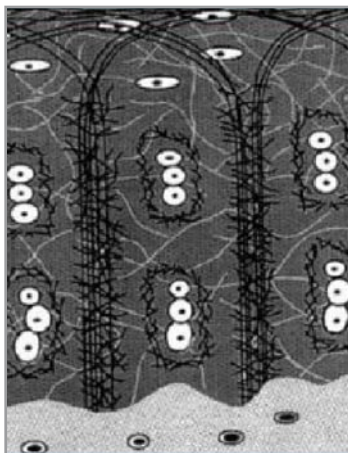


Abb. 1: Aufbau des Gelenkknorpels.

seitigung der Beschwerden und der Erhalt der Gelenkfunktion. Hierzu gehört Diathermie, Kältetherapie, Beeinflussung des Körpergewichtes mit nachhaltiger Ernährungsumstellung und physikalische Maßnahmen. Insbesondere durch die Kombination aus der passiven Bewegung des Gelenkes und der Kräftigung der Muskulatur wird eine bessere Führung des Gelenkes erreicht.

■ MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Sie ist bei stärkeren Beschwerden erforderlich. Besonders aktivierte Reizzustände erfordern eine systemische analgetische und antiphlogistische Therapie. Zur medikamentös-symptomatischen Behandlung empfehlen die Richtlinien der EULAR (European League against Rheumatism) und des ACR (American College of Rheumatology) neben Kortikoiden, NSAR und Analgetika auch Phytopharmaka mit antiphlogistischer und analgetischer Wirkung (z. B. Teufelskralle, Weidenrinde).

Intraartikulär anzuwenden sind Glukokortikoide, Opioide und Hyaluronsäure, als Topika stehen z. B. Capsaicin und Methylsalicylat zur Verfügung.

Bei den **oralen Analgetika/NSAR** erreicht Paracetamol als Analgetikum eine ähnlich gute Wirkung wie Ibuprofen und Naproxen, bei jedoch besserer Verträglichkeit. Opioidanalgetika sollten nur in Ausnahmefällen Anwendung finden. Die Rate der Non-Responder ist bei verschiedenen NSAR mit etwa 15% relativ hoch. Eine Kombination von NSAR ist zu vermeiden, da die Wahrscheinlichkeit von Nebenwir-

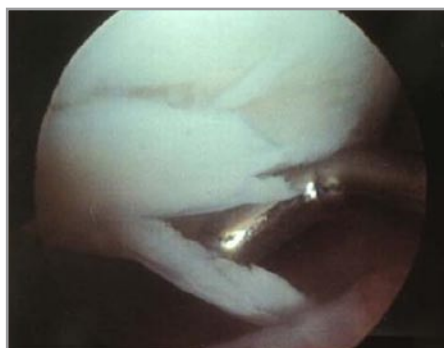


Abb. 2: Ausgedehnter Knorpelschaden im Bereich der Femurkondyle.

kungen erhöht ist. Die analgetischen, antipyretischen und entzündungshemmenden Eigenschaften von NSAR beruhen im Wesentlichen auf einer Hemmung der Cyclooxygenase (COX) und damit der Prostaglandinsynthese. Es bestehen eindeutige Anwendungsbeschränkungen.

Mit der oralen Zufuhr von Glukosamin und Chondroitin soll die Konzentration von zwei Grundsubstanzen im geschädigten Gelenk erhöht werden. Glukosamin ist ein einfacher Aminosucker, Chondroitin ein Mukopolysaccharid. Trotz zahlreicher Studien ist der eindeutige Beweis für die Wirksamkeit offen.

Bei der **topischen Anwendungen** von NSAR-haltigen Lokaltherapeutika wie Cremes, Salben, Linimente können unerwünschte Nebenwirkungen infolge der Resorption über den Blutkreislauf auftreten. Allerdings werden keine therapeutisch erforderlichen Konzentrationen im Gelenk erreicht. Eine systemische Gabe von Glukokortikoiden ist wegen der hohen Nebenwirkungen nicht sinnvoll.

Intraartikuläre Injektionen werden vielfach bei hochakuten aktivierten Arthrosen vorgenommen. Zwischen den Injektionen sollten mindestens vier Wochen liegen und pro Jahr nicht mehr als vier Applikationen vorgenommen werden. Injektionen in das Hüftgelenk sind wegen der großen Gefahr einer Knochennekrose problematisch. In vitro-Untersuchungen an Chondrozytenzellkulturen sowie tierexperimentelle Arthrosemodelle ergeben Hinweise auf eine mögliche krankheitsmodifizierende Wirkung niedrigdosierter Glukokortikoide. Höhere Konzentrationen schädigen durch die Hemmung der Proteoglykan- und Kollagensynthese das Gelenk. Auch Arthropathien nach mehrfachen Injektionen werden berichtet.

Im Rahmen einer differenzierten Therapie stellt die intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure eine Alternative oder Ergänzung zur medikamentösen Behandlung dar. Bei belastungsabhängigen arthrotischen Schmerzbildern spielt die vermehrte Reibung im Gelenk eine wichtige

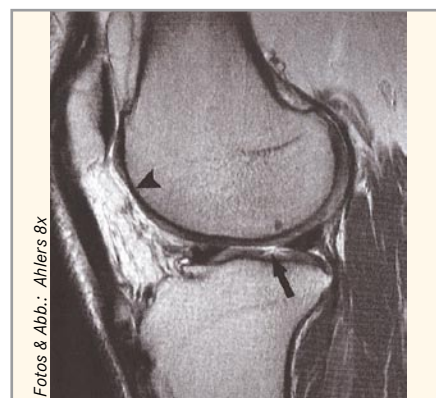


Abb. 3: Knorpelschaden Grad IV im Bereich des Tibia-Plateaus.

Rolle. Hyaluronsäure führt zur unmittelbaren Verbesserung der Gelenkschmierung. Der protektive „Siebeffekt“ wird auch durch exogene Hyaluronsäure nachgewiesen. Ferner ist die Hyaluronsäure ein sehr wirksamer Radikalfänger (ein MG von 1.1 MDa schützt synoviales Gewebe gut gegen freie Radikale).

Bei **SADDA** (Slow Acting Drugs in Osteoarthritis) handelt es sich um wirksame Alternativen, beruhend auf dem Vorschlag der OARSI (Osteoarthritis Research Society International). Man unterscheidet SYSADDA (symptomatic slow acting drugs in OA) mit verzögert einsetzendem Wirkungseintritt wie Ademetionin (Gumbaral®), D-Glucosaminsulfat (Dona®) und Hyaluronsäurepräparate (Hyalart®, Ostenil®, Synvisc®) sowie DMOAD (disease modifying OA drugs).

■ OPERATIVE VERFAHREN

Als knorpelzellstimulierende Operationsverfahren stehen Bohrung und Mikrofrakturierung zur Verfügung. Das Prinzip der „Frakturierung“ besteht in der Gewinnung pluripotenter Stammzellen aus dem Knochenmark zur Stimulierung eines Ersatzknorpels. Das älteste Verfahren geht auf Pridie zurück, der 1959 das Anbohren des Markraumes durch den sklerosierten subchondralen Knochen empfahl. Auch die von Johnson beschriebene Abrasionsarthroplastik beruht auf dem Prinzip der Stimulierung mit der Eröffnung der subchondralen Schicht zum gut durchblute-

ten Knochen. Steadman entwickelte 1985 ein weiteres Verfahren zur Markraumstimulierung. Die randständig entstehenden Fissuren als Folge der konischen Form der Ahle, erlauben den Austritt von zusätzlichem Blut in Form eines Blutkoagels („super clot“). Die Stammzellen des Knochenmarks können sich unter dem Einfluss biologischer und mechanischer Faktoren zu Knochen- oder Knorpelzellen differenzieren. Die Indikation für eine Mikrofrakturierung ergibt sich bei allen viertgradigen Knorpeldefekten, insbesondere nach einem Trauma. Da die Aktivität der Stammzellen bei Menschen über 60 Jahren reduziert ist, muss mit einer Minderung der Heilungschancen gerechnet werden. In der Nachbehandlung ist die sofortige passive Bewegung des Gelenkes erforderlich, weil eine Ausheilung mit hyalinem Knorpel nur unter der Bewegung zu erwarten ist.

OATS: TRANSPLANTATION OSTEOCHONDRALER ZYLINDER

Die Transplantation von osteochondralen Zylindern wurde von Hangody und Bobic zum Osteochondralen Autologen Transfer System (OATS) entwickelt. Indikationen für eine OATS sind fokale osteochondrale, auch bikompartimentale Defekte mit einem Durchmesser bis zu 3 cm in der Belastungszone, lokale Knorpelschäden Grad III bis IV nach Outerbridge, eine Osteochondrosis dissecans (OD) Stadium III und IV sowie eine begrenzte Osteonekrose (M. Ahlbeck, M. Panner). Die Zylinderlänge liegt bei 15–

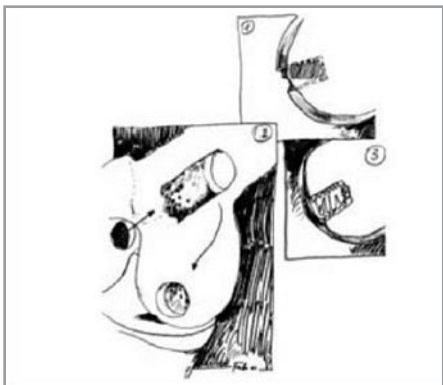


Abb. 4: Knochen-Knorpelzylinder (Schema).

20 mm. Da nur eine limitierte Anzahl an Zylindern zur Verfügung steht, kann allerdings nur ein begrenztes Areal versorgt werden (Abb. 4). Um eine solide Festigkeit zu erreichen, ist die Transplantation der Zylinder in der „Mosaiktechnik“ vorzunehmen.

PERICHONDRIUM- UND PERIOST- TRANSPLANTATION

Nach der Entfernung von Knorpelresten und der Vorbereitung der Defektstelle durch das Anbohren der subchondralen Sklerosierung wird Perichondrium einer Rippe am Rippenbogen entnommen, vom Knorpel befreit und in den Defekt eingepasst. Es kann zur Bildung überschießenden Bindegewebes an der Transplantatstelle kommen, evtl. mit sekundärer Verkalkung des Transplantates.

AUTOLOGE CHONDROZYTEN IMPLANTATION (ACI)

Der Therapieansatz besteht in der Transplantation von ausdifferenzierten Chondrozyten. Brittberg konnte zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen Periost und kultivierten Chondrozyten besteht. Somit konnte die Chondrozytentransplantation in Kombination mit einem Periostlappen als ein duales System angesehen werden. Bei einer Chondrozytentransplantation wird die subchondrale Knochenplatte nicht eröffnet, um den Erhalt der Stabilität der Chondrozyten in einer Umgebung geringen Sauerstoffgehaltes zu bewahren.

Nach Auswertung der Literatur scheinen die tiefen und umschriebenen Knorpeldefekte an der Femurkondyle sowie die Osteochondrosis dissecans die besten Indikationen für die autologe Chondrozytentransplantation unter Verwendung eines Periostlappens zu sein. Ähnlich wie bei der Verwendung von Perichondriumgewebe kommt es bei Verwendung von Periostlappen zur überschießenden Granulation des Lappens, der dann sekundär zur Schädigung des Gelenkes führt.

Abb. 5: Operationsschritte bei der Anwendung der MACI-Technik.



ACI IN KOMBINATION MIT KOLLAGENMEMBRAN (MACI)

Die Entwicklung einer dreidimensionalen Knorpelmatrix aus Chondrozyten dient der stabilen Einbettung der Zellen in einer bioresorbierbaren Polymer-Trägersubstanz. Verwendet wird eine resorbierbare Kollagen I/III-Membran. Vorteile sind die gute Transplantierbarkeit des Vlieses in den Knorpeldefekt, die Möglichkeit einer arthroskopisch gestützten Transplantation sowie die Vermeidung der Hebung eines Periostlappens. Grundsätzlich erfordert die autologe Knorpelzelltransplantation aberlerdings ein zweizeitiges Vorgehen. Zunächst müssen in einem Ersteinriff ausreichende Mengen an gesunden Knorpelzellen gewonnen werden. Nach etwa vier Wochen steht das Kollagenvlies mit einer ausreichenden Anzahl an gesichert vitalen Zellen zur Verfügung. In einem zweiten operativen Schritt erfolgt dann die Transplantation (Abb. 5). Neben den hohen Laborkosten und der Notwendigkeit eines zweifachen operativen Eingriffs gibt es eine klar definierte Indikation mit eindeutigen Ausschlusskriterien.

MIKROFRAKTURIERUNG PLUS KOLLAGENMEMBRAN (AMIC)

Die Fähigkeit von Stammzellen, sich zu Osteo- und Chondrozyten zu verändern, ist bekannt. Mit der Eröffnung der subchondralen Sklerosezone treten Stammzellen in den Knorpeldefekt ein. Dieses Erkenntnis liegt dem Verfahren der Mikrofrakturierung zugrunde. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt darin, dass keine Knorpelzellen gesondert gewonnen werden müssen. Nach der Mikrofrakturierung wurde die Chondro-Gide matrix (Geistlich Biomaterials, Wolhusen, Schweiz) in die De-

fekte eingebracht. Bei Zugrundlegung des ICRS und des Cincinnati Scores kam es zu einer nachweisbaren Verbesserung der Beschwerden und der Beweglichkeit. Im MRT konnte eine adäquate Defektauffüllung nachgewiesen werden. Das Verfahren der AMIC-Technik findet auch Anwendung bei einer OD. Somit stellte dieses Vorgehen eine mögliche Alternative für eine OATS-Behandlung oder die alleinige Mikrofrakturierung dar.

EINSATZ VON SYNTHETISCHEN UND RESORBIERBAREN MATERIALIEN

Biodegradables Material zur Behandlung von Knorpeldefekten wurde von mehreren Autoren untersucht. Der Vorteil wird darin gesehen, dass es zu einer Ausheilung der Knorpelveränderung kommen kann ohne störende Einwirkung von verbleibendem Material. Darüber hinaus können die Substanzen mit Zusatzstoffen wie Wachstumsfaktoren versehen werden. Verwendet wurden Hydroxylapatit, Polyactid, Polyglcolid und synthetischer Knochen-Knorpel. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, dass die operierten Tiere nach dem Eingriff wieder eine normale Aktivität zurückgewannen. Histologisch konnte ein hoher Prozentsatz an hyalinem Knorpel nachgewiesen werden sowie eine gute Einbindung des neuen Knorpels mit der Umgebung. Die Technik mit den resorbierbaren Materialien verspricht eine hohe primäre Stabilität in dem früheren Defektbereich sowie den Schutz vor einem sekundären Kollaps. Es bleibt abzuwarten, ob dieses Verfahren, das das Einbringen von Zusatzstoffen erlaubt, einfach zu handhaben sein wird, preiswert ist und im Rahmen einer ASK eingebracht werden kann, eine dauerhafte

Wiederherstellung des Knorpels erreicht oder ob es im Laufe der Zeit zu einer De-differenzierung der Knorpelzellen führt.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Derzeit gilt es, eine umfassende Diagnostik des Gelenkschadens vorzunehmen, um für jeden Einzelfall eine Therapielösung zu finden. Das MRT liefert nicht nur Aussagen über die Art des Knorpelschadens, sondern lässt auch Veränderungen in der Struktur von Knorpel- und Knochengewebe sowie aller am Gelenk beteiligten Strukturen erkennbar werden. Somit ist eine erhebliche Verbesserung in der Therapieplanung möglich.

Für die medikamentöse Therapie stehen heute zahlreiche systemisch oder lokal anwendbare Medikamente zur Verfügung. Operativ lassen sich verschiedene knorpelfördernde Maßnahmen anwenden, die bei Beachtung der klar definierten Indikationen ein gutes Ergebnis erzielen lassen. Es ist möglich, Chondrozyten zur Teilung zu bringen und sie auf spezifischen Membranen zu transplantieren.

Durch die erhebliche Verbesserung der Kenntnisse über die Biochemie des Knorpels kann effektiver auf den Knorpel eingewirkt werden.

Mit der Verwendung von knorpelstimulierenden Substanzen ist ein weiterer Fortschritt in der Behandlung von Knorpelschäden zu erwarten.

*Prof. Dr. med. Jürgen Ahlers
Leitender Arzt der Rotkreuz Krankenhäuser
Frankfurt/Main,
Klinik Maingau vom Roten Kreuz
E-Mail: ahlers@unfallchirurgie.com*

Literatur kann beim Autor angefordert werden.