

4 Diskussion

Zur Aufrechterhaltung der physiologischen Funktionen des Knochengewebes besteht ein Gleichgewicht zwischen anabolen und katabolen ossären Vorgängen. Unter pathologischen Bedingungen wie bei einer Arthrose kommt es zum veränderten subchondralen Knochenmetabolismus und einer daraus resultierenden veränderten Knochendichte. An diesem Prozess sind eine Reihe von biochemischen Faktoren wie zum Beispiel IGF-1, IGFBP-3 und TGF β -1 beteiligt. Jedoch sind bis heute die zugrunde liegenden Mechanismen noch wenig bekannt.

Da es in der Literatur Hinweise gibt, dass der subchondrale Knochen durch seine veränderten biomechanischen Eigenschaften bei der Arthroseentstehung und ihrem Verlauf maßgeblich beteiligt ist, besteht großes Interesse die Funktion dieser Substanzen besser zu verstehen.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher die Knochendichte und die Konzentrationen von IGF-1 IGFBP-3 und TGF β -1 im subchondralen Knochen bei Gonarthrose sowie bei einer Kontrollgruppe bestimmt und die Ergebnisse miteinander verglichen.

4.1 Ergebnisse der Osteodensitometrie

Wie in anderen Studien [48](#), [49](#), [47](#) zeigte sich bei den Patienten mit Gonarthrose bei der Beurteilung der Knochendichte des Gesamtskeletts, gemessen an der lumbalen Wirbelsäule und den Schenkelhälsen, deutlich höhere Werte als in der alters-, geschlechts- und gewichtsgepaarten Referenzgruppe. Wenn man berücksichtigt, dass Arthrosepatienten aufgrund ihrer Erkrankungen immobiler sind, was eher zu einer Abnahme der Knochendichte führt, ist die überdurchschnittliche Knochendichte (Bone mineral density, BMD) umso bemerkenswerter. Interessant ist, dass Patienten mit einer Arthrose seltener an einer Osteoporose erkranken und Osteoporotiker seltener an Arthrosen leiden [110](#), [46](#), [96](#), [81](#), [111](#).

Ob sich die Zunahme der Knochendichte erst im Laufe der Arthroseentstehung entwickelt hat oder bereits vor dieser Erkrankung erhöht war, lässt sich aus der vorliegenden Untersuchung nicht beurteilen, da sich alle Patienten der Arthrosegruppe bereits im symptomatischen Stadium einer Gonarthrose befanden. In der Literatur gibt es jedoch Hinweise, dass die Knochendichte zu einem überwiegenden Prozentsatz genetisch bedingt ist [38](#), [105](#). Die Knochendichte des Skeletts also schon vor auftreten der Osteoarthritis erhöht sein könnte und durch veränderte biomechanische Eigenschaften des Knochengewebes zusammen mit anderen Faktoren bei der Pathogenese beteiligt sein könnte. Hierfür spricht auch, dass Menschen, die an Osteoporose leiden, häufiger an Arthrosen erkranken [72](#). Die Knochendichte in den Schenkelhälsen der zu operierenden Seite lag um 5% signifikant unter denen der Gegenseite. Diese Differenz lässt sich mit der schmerzbedingten reduzierten Belastung der gonarthrotischen Extremität erklären. So wurden in einer anderen Studie bei eingeschränkter Belastbarkeit der unteren Extremität nach einer 3 Jahre zuvor abgelaufenen komplizierten Tibiafraktur ipsilateral deutlich niedrigere

BMD- Werte des Schenkelhalses als auf der kontralateralen Seite gemessen. Minderbelastung einer Extremität wie bei einer Coxarthrose führt insgesamt zu einer deutlichen Abnahme (20%) der BMD im entsprechenden Bein 84, was bei der Beurteilung der subchondralen Knochendichte von Gonarthrotikern im Vergleich zu Gesunden mit berücksichtigt werden sollte.

Die in der Arthrosegruppe im Vergleich zu Kontrollgruppe gemessene Erhöhung der subchondralen Knochendichte des Kniegelenk stimmt mit einer Studie von Petersen et. Al. 84 überein, in der jedoch nur die proximale tibiale Knochendichte erhoben wurde. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Studie das durchschnittliche Körpergewicht in der Arthrosegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe höher lag und somit zur Erhöhung der Knochendichte beigetragen haben könnte, da eine positive Korrelation zwischen Knochendichte und Körpergewicht bekannt ist 41. Zu vergleichbaren Ergebnissen kam Böhringer et Al. 18 bei der quantitativ histomorphologischen Auswertung von 50 humanen Tibiaköpfen. In der letztgenannten Untersuchung wurde bei Kniegelenken ohne Achsenabweichung medial eine höhere histomorphologische Knochendichte als lateral gemessen, was mit der in unserer Studie gemessenen etwas höheren medialen BMD im Vergleich zu lateralen in der Kontrollgruppe vereinbar ist. Dass die Achsenabweichung des Knies und die daraus resultierende Fehlbelastung des Gelenks eine wichtige Rolle bei der Entstehung der subchondralen Sklerose spielt, wurde in mehreren am Tiermodell initiierten Arthrosen gezeigt. Wu et al. fanden tierexperimentell eine signifikante Zunahme der subchondralen Knochendichte nach tibialer achsendeformierender Osteotomie im belasteten Kompartiment 116.

In einem ähnlichen Versuchsaufbau fand Reimann sowohl eine Knorpelschädigung als auch eine subchondrale Sklerosierung 94. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen ebenso eine deutliche achsenabhängige BMD des gelenknahen Knochens bei Arthrose. So wurden bei Valgusgonarthrose signifikant höhere BMD des lateralen Kompartiments bei Varusgonarthrose wesentlich höhere Dichtewerte des medialen Gelenkabschnitts im Vergleich zu Gegenseite gemessen. Dies gilt im jeweiligen Gelenkabschnitt sowohl für den femoralen als auch den tibialen gelenknahen Knochen. Es konnte eine hochsignifikante Korrelation zwischen Femurkondylus und Tibiaplateau im lateralen wie auch medialen Kompartiment nachgewiesen werden. Nach dem Transformationsgesetz von Wolff 114 läßt sich durch die hypertrophe ossäre Strukturveränderung auf die funktionelle Beanspruchung des Knochens schließen. Die erhöhte subchondrale Knochendichte resultiert somit neben möglichen anderen Ursachen aus der Mehrbelastung durch die Achsenabweichung. Diese Feststellung wird auch durch die in der vorliegenden Arbeit ermittelte Korrelation zwischen dem Ausmaß der Achsenabweichung und der Höhe der subchondralen Knochendichte in den einzelnen Gelenkabschnitten unterstrichen.

Insgesamt litten 43 der 55 untersuchten Patienten mit Gonarthrose unter einer Varusgonarthrose. Die Dominanz der Varusgonarthrosen, die schon länger bekannt ist, lässt sich durch biomechanische Überlegung zum Teil erklären. So wird beim beidbeinigen Stand das Körpergewicht gleichmäßig über die Mitte des Kniegelenks übertragen. Jedoch verschiebt sich der Kraftvektor beim Gehen in der Phase des Einbeinstands nach medial und führt zur Mehrbelastung des medialen Kompartiments 62.

Da es sich bei der durchgeführten Osteodensitometrie des Kniegelenks um eine zweidimensionale Analyse des Knochens handelt, muss jedoch aufgrund des anatomisch größeren Tiefendurchmessers der medialen Femurkon-

dyle bzw. des Tibiaplateaus berücksichtigt werden, dass es zu Summationseffekten kommt und die lokale BMD etwas verzerrt dargestellt werden. So wird die mediale BMD etwas über-, die laterale etwas unterbewertet.

Da der subchondrale Knochen als Stoßdämpfer für den darüber liegenden Knorpel betrachtet wird, führt seine verminderte Elastizität durch eine Sklerose zu einer chondralen Mehrbelastung 22, 23. So dürfte die nachgewiesene subchondral erhöhte Knochendichte bei Gonarthrose ätiologisch neben anderen Faktoren eine wichtige Ursache für die fortschreitende Knorpeldegeneration sein. In wie weit der Knorpeldegeneration eine subchondrale Sklerose vorausgeht, ist strittig. Mehrere Studien wurden durchgeführt, um die Ursache-Folge Beziehung zwischen subchondraler Sklerose und Knorpeldegeneration zu untersuchen. Radin et al. setzten ein Kaninchenkniegelenk wiederholt einer Impulsbelastung aus. Es zeigte sich eine Knochenneubildung im subchondralen Knochen und erst anschließend degenerative Veränderungen im darüber liegenden Gelenkknorpel 91. Eine andere tierexperimentelle Studie wies aber auch nach artifiziell gesetztem Knorpeldefekt bereits wenige Tage später ein erhöhtes Remodelling im subchondralen Knochen nach 65. Wenn auch die vorliegende Untersuchung den zeitlichen Zusammenhang nicht klären kann, so zeigt sich doch mit steigendem Arthrosegrad in der radiologischen Einteilung nach Ahlbäck eine korrelierende Zunahme der subchondralen Knochendichte. Insbesondere von Stadium 2 zu 3 nimmt die BMD deutlich zu, was auf die höhere biomechanische Belastung bei fehlendem Knorpel zurückzuführen sein könnte. Hingegen sind zwischen Stadium 1 und 2 als auch zwischen Stadium 3 und 4 nur ein geringgradiger Anstieg der BMD zu verzeichnen. In diesem Zusammenhang muss berücksichtigt werden, dass mit zunehmender Knochendichte auch die Rigidität des Knochens steigt. So scheint die Belastung auf den im höheren Arthrosegrad bereits geschädigten Knorpel sogar noch zu zunehmen.

4.2 Ergebnisse der biochemischen Messungen

Die pathophysiologischen Mechanismen, durch die es zu den erwähnten knöchernen Umbauvorgängen bei Arthrose kommt, sind bisher nur zum Teil erforscht. Das IGF System, zu dem unter anderen der Wachstumsfaktor IGF-1 und sein Bindungsprotein IGFBP-3 gehören, dürfte bei der Knochenneubildung eine wichtige Rolle spielen. So konnte in zahlreichen Studien der stimulierende Effekt des IGF-1 auf die Zellteilung, die Zelldifferenzierung und Matrixsynthese von Osteoblasten gezeigt werden 21, 37, 79, 97, 75. In der hier vorliegenden Arbeit lagen die IGF-1 Spiegel im subchondralen hypertrophen Knochen bei Arthrose signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der verwendete RIA weist hierbei unabhängig von den IGF-Bindungsproteinen spezifisch die IGF-1 Konzentration nach 14. Ein großer Teil dürfte dabei aus dem im Knochen gespeicherten IGF-1 stammen, der dort als stabiler Parameter vorliegt und nach Resorption aktiviert wird 74. IGF-1 scheint an der Knochenneubildung beteiligt zu sein, wodurch es zur erhöhten Knochendichte kommt. Mit den vorliegenden Ergebnissen vereinbar ist auch die Beobachtung, dass bei Patienten mit Arthrose, die wie oben bereits erwähnt eine erhöhte Knochendichte haben, der Spiegel von IGF-1 im Beckenkamm höher ist, als bei Personen ohne diese Krankheit 37. Demgegenüber konnte Wüster et al. zeigen, dass der Serumspiegel des IGF-1 bei Osteoporose erniedrigt ist im Vergleich zu gesunden Personen 117. Weiter korreliert die Konzentration des systemischen und lokalen IGF im Laufe des Alterns mit der physiologischen Abnahme der Knochengewebe und -dichte 80. Die in Abhängigkeit der Achsendeformität und konsekutiv erhöhter subchondraler Belastung gemessene Erhöhung der IGF-1 Kon-

zentration, steht im Einklang mit einer Studie, in der nach mechanischem Druck auf eine Rattentibia eine Zunahme der IGF-1 Konzentration im Periostgewebe mit Anstieg der Zellproliferation festgestellt wurde 89. Als weitere Ursache für die erhöhte subchondrale Knochendichte wird angenommen, dass es durch übermäßige Fehlbelastung zu Mikrofrakturen kommt, die unter Zunahme der Knochenmenge ausheilen 90. Im Kallusgewebe ist die IGF-1 Expression relativ hoch 5, 42. Hilal et al postulieren als Ursache für die primäre Arthroseentstehung phänotypisch veränderte Osteoblasten, welche durch erhöhte IGF-1 Synthese zur subchondralen Sklerose und dadurch aufgrund der verminderten Elastizität zur Knorpeldegeneration führen 53. Bei den untersuchten Zellkulturen wurden allerdings nur Osteoblasten aus dem medialen Tibiaplateau verwendet und keine Angaben über die Höhe der subchondralen Knochendichte gemacht, was die Aussagekraft der Untersuchung einschränkt. Die achsenabhängige IGF-1 Konzentration weist somit auf andere Faktoren für die Knochenneubildung hin.

Um den Einfluss von IGF-1 auf den Knochenstoffwechsel abschätzen zu können, muss die Konzentration von IGF-Bindungsproteine wie IGFBP-3 mit berücksichtigt werden.

Der IGFBP-3 Spiegel war bei Arthrose signifikant niedriger, als in der Kontrollgruppe. Dass die Unterschiede sich durch biochemische Veränderungen post mortem erklären ist unwahrscheinlich, da IGFBP-3 ein sehr stabiler Parameter ist, welcher auch nach wiederholtem Auftauen und Einfrieren seine Eigenschaften nicht ändert 117, 7. Er wird durch den RIA als Komplex und als säurestabile Untereinheit unabhängig von der IGF-Bindung spezifisch erkannt 15.

Der ermittelte Quotient aus IGF-1 /IGFBP-3 bei den arthrotischen Femurkondylen war signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis spricht für die hemmende Wirkung des Bindungsproteins auf IGF-1, indem es durch Bildung eines IGF-1/IGFBP-3 Komplexes die Höhe des freien IGF-1 herabsetzt und es zur verminderten Bindung am entsprechenden Rezeptor von Osteozyten führt. Bei niedrigeren Konzentrationen von IGFBP-3, wie sie im Kompartiment mit erhöhter subchondraler Knochendichte bei Arthrose gemessen wurde, liegt dementsprechend mehr bioaktives IGF-1 frei vor. In mehreren Versuchsreihen mit Zellkulturen konnte sowohl eine Potenzierung der IGF Aktivität durch IGFBP-3 als auch eine Hemmung auf das Zellwachstum beobachtet werden 36, 43, 31, 76. Ob sich die in vitro gewonnenen Daten über die stimulierenden Eigenschaften von IGFBP-3 auf lebende Organismen übertragen lassen, ist anhand unserer Daten fraglich. Jedoch kann ein zusätzlich hemmender Effekt des IGFBP-3 auf den Zellmetabolismus unabhängig vom IGF-IGF- Rezeptor- System, wie er in verschiedene Studien beschrieben wurde, nicht ausgeschlossen werden 59, 68.

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei Gonarthrose im subchondralen hypertrophen Knochen eine etwa doppelt so hohe TGF β -1-Konzentration im Vergleich zur Referenzgruppe gemessen. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Studie von Mansell et al. überein, in der in arthrotisch veränderten Hüftköpfen eine 3-4 fach höhere Konzentration im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gemessen wurde 70. Wie für IGF-1 führt eine erhöhte mechanische Belastung zu einer gesteigerten Konzentration von TGF- β 1 im Periostgewebe 61. Auch bei der Gonarthrose kommt es durch Knorpel- und Meniskusdegeneration zu einer lokalen Mehrbelastung, was für die erhöhten TGF- β 1 Spiegel mitverantwortlich sein dürfte.

Pfeilschifter et al. konnten zeigen, dass TGF- β 1 im Knochen ein stabiler Parameter ist, welcher seine Bioaktivität und Immunreaktivität über längere Zeit unter verschiedenen Bedingungen beibehält 85. Dies und der Nachweis, dass TGF- β 1 reichlich in der extrazellulären Matrix gespeichert wird 52, 102 sprechen gegen die Annahme, die Unterschiede könnten auf postmortale Veränderungen basieren. In verschiedenen tierexperimentellen Studien wird für TGF- β 1 ein osteoinduktiver Effekt beschrieben. So kam es nach lokaler und systemischer Gabe zur vermehrten Knochenneubildung 11, 60, 82, 98. Hemmend wirkt dagegen TGF- β 1 auf die Knochenresorption von Osteoklasten 87. In Zellkulturen wurde auch eine inhibitorische Wirkung auf die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten beschrieben 108, 112, wobei fraglich ist, ob in vitro Ergebnisse die Wirkung von TGF- β 1 in vivo voraussagen können.

Viele Faktoren sprechen dafür, dass TGF β -1 in den Knochenmetabolismus modulierend eingreift, indem es bei der Resorption aus dem Knochen durch Osteoklasten freigesetzt und aktiviert wird und anschließend lokal stimulierend auf die Osteoblasten mit konsekutiver Knochenneubildung wirkt. So zeigte sich bei gesteigertem Knochenumsatz, gemessen anhand von histomorphologischen und biochemischen Parametern, eine positive Korrelation zur TGF- β 1 Konzentration. Jedoch ergab sich bei dieser Untersuchung kein Zusammenhang zum gemessenen Volumen des Knochens 85. Die Mineralisation und somit die Höhe der Knochendichte scheint TGF- β 1 nicht wesentlich zu beeinflussen 93. Pathologische Bewegungsmuster und die konsekutive Fehlbelastung des gesamten Gelenks könnte die Ursache für den gesteigerten Knochenstoffwechsel mit erhöhtem TGF- β 1 Spiegel in der Arthrosegruppe sein. Eine achsenabhängige und somit belastungsabhängige Korrelation in den einzelnen Kompartimenten konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden. Die positive Korrelation der gemessenen TGF- β 1 Spiegel zwischen medialer und lateraler Femurkondyle spricht für die Korrektheit der gemessenen Werte. Kein Zusammenhang konnte zwischen der gemessenen Knochendichte und der TGF- β 1 Konzentration nachgewiesen werden, was auf dessen geringe Bedeutung bei der Mineralisation des Knochens zurückzuführen sein könnte. Jedoch ist denkbar, dass andere Substanzen, welche an der Pathogenese der Arthrose beteiligt sind, die latente TGF- β 1-Form im gesamten Femurkondylus aktivieren oder es zur überregionalen Verteilung mit erhöhter TGF- β 1 Konzentration kommt. Die bei Personen mit generalisierter Arthrose gesteigerten TGF- β 1 Spiegel im Beckenknochen unterstützen diese Vermutung 37. Dass TGF- β 1 insgesamt ein bedeutender Faktor beim Verlauf der Arthrose ist, unterstreicht die Beteiligung von TGF- β 1 bei der Bildung der makroskopisch und radiologisch beschriebenen Osteophyten 100.

Bei der Betrachtung der medialen Femurkondylen wurde eine positive Korrelation zwischen IGF-1 und TGF- β 1 gefunden. In der lateralen ergab sich nur ein tendenzieller Zusammenhang. Blumenfeld et al. zeigten im Tiermodell nach gleichzeitiger lokaler Applikation dieser beider Substanzen eine stärkere Knochenbildung im Frakturspalt, als wenn IGF-1 oder TGF- β 1 alleine gegeben wurden 16. Es ist davon auszugehen, dass sie zum Teil über den gleichen Mechanismus aber auch über spezifische Funktionen an der Knochenbildung mitwirken. So wurde berichtet, dass IGF-1 sowohl zu einer Zunahme der Matrixsynthese als auch der Mineralisation führt. Auch TGF- β 1 bewirkt eine vermehrte Kollagensynthese der Osteoblasten, jedoch scheint er die Mineralisation und somit die Höhe der Knochendichte nur gering zu beeinflussen 93.

4.3 Einfluss des Alters und Gewicht der Patienten auf die Ergebnisse

Betrachtet man die erhobenen Daten unter Berücksichtigung des Alters und des Gewichts der Patienten, lassen sich hier folgende Zusammenhänge erkennen. Die Knochendichte der Regionen des Skeletts wie die Lendenwirbelsäule und die Schenkelhalse, welche nicht unmittelbar von den arthrotischen Veränderungen betroffen sind, korrelieren negativ mit dem Alter und positiv mit dem Gewicht der Patienten. Diese gewichts- und alterabhängige Assoziation zur Knochendichte des Skeletts ist schon länger bekannt 71, 41.

Für die BMD des subchondralen Knochens des Kniegelenks ergab sich kein Zusammenhang mit dem Alter des Patienten. Dies ist auf den Störfaktor „Arthrose“ und als weiterer Faktor auf das unterschiedliche Gewicht der Patienten zurückzuführen. Jedoch konnte wie in anderen Knochenregionen auch für das Knie mit zunehmendem Körpergewicht höhere BMD-Werte nachgewiesen werden. Zu vergleichbaren gewichtsabhängigen Daten der Knochendichte der proximalen Tibia kam Bohr et al. bei einem gesunden Patientenkollektiv 17. Für die Kontrollgruppe ergab sich diese Korrelation tendenziell, jedoch wurde das Signifikanzniveau verfehlt, was unter anderem an der relativ kleinen Patientenzahl liegen dürfte.

Die biochemischen Unterschiede zwischen der Arthrose- und Kontrollgruppe lassen sich nicht durch das Alter erklären, wie sich in der altersgepaarten Gegenüberstellung der Gruppen zeigen ließ. Auch konnten keine altersabhängigen Werte von IGF-1 oder TGF- β 1 wie sie für den gelenkfernen femoralen Knochen beschrieben wurden, nachgewiesen werden 80.

Zukünftige Forschungsvorhaben sollten der Frage nachgehen, ob sich der Eingriff in das IGF- und TGF- β 1 System positiv auf den Verlauf der Arthrose auswirkt und so einer medikamentösen Therapie bereits im Anfangsstadium zugänglich ist. Denkbar ist, dass sich die subchondrale Sklerosebildung, was zur Veränderung der biomechanischen Eigenschaften führt, durch lokale Blockade der Wachstumsfaktoren IGF-1 und TGF- β 1 verhindern oder wenigstens verzögern läßt und die Degeneration des Gelenkknorpels weniger schnell voranschreitet. Auch könnten morphologische und biochemische Veränderungen des Knochengewebes Einfluss auf die Schmerzintensität haben und somit Kenntnisse über ihre Ursachen therapeutisch genutzt werden.