

5 Diskussion

5.1 Entwicklung der Arthrose in STR/ort Mäusen

Die Entwicklung der Arthrose bei der STR/ort Maus wurde an histologischen Schnitten vom Knie zu verschiedenen Lebensaltersstufen von 10 bis 40 Wochen untersucht. Dabei fanden sich morphologische Veränderungen mit Verlust des Gelenksknorpels ähnlich wie beim Patienten mit Arthrose. Der Knorpel verliert anfänglich seine glatte Oberfläche, dann geht die Struktur der Schichten verloren und schließlich fehlt der Knorpel gänzlich und im Gelenk reibt Knochen auf Knochen. Die histologischen Veränderungen konnten in die gleichen Stadien wie beim Menschen eingeteilt werden. Beispiele für die unterschiedlichen Stadien sind in den Abb. 7-11 gezeigt. Die primäre Aufrauung der Oberfläche und die Fissurenbildung ist in den Abb. 8, 9 und 10 deutlich zu sehen. Sie entspricht dem Stadium I. Die Ulzerationen und die Proliferation der restlichen Chondrozyten und des Bindegewebes kann man in Abb. 10 erkennen, was dem Stadium II der menschlichen Arthrose entspricht. Das Stadium III ist am besten in Abb. 10 und 11 zu sehen, wo der Knorpel durch Granulationsgewebe ersetzt ist. In der tibialen Gelenkfläche sind Einschnitte im Knochen zu sehen. Zusätzlich erkennt man in Abb. 13 an der Außenseite der oberen und unteren Gelenkfläche eine Proliferation von Zellen, die mehr von der Synovialis ausgeht und nicht unbedingt den osteophytären Randwülsten gleicht. Dies wäre ein Zeichen des Stadiums IV, ein weiteres ist der auf Abb. 11 dargestellte vollkommene Knorpelverlust der unteren Gelenkfläche. Diese Aufstellung belegt, dass histologisch die Entwicklung der Gelenkdegeneration bei diesem Mausstamm in seinen Stadien der Arthrose des Menschen vergleichbar ist. Allerdings ließ sich die Stadieneinteilung nicht unbedingt mit dem Alter der Maus korrelieren, da nicht jede Maus gleichen Alters auch das gleiche Stadium der Arthroseentwicklung ausprägt. Da die Mäuse zur Untersuchung getötet werden mussten, kann auf den Verlauf der Erkrankung nur aus dem Mittelwert von Altersgruppen geschlossen werden. Da pro Altersgruppe nur 4 – 5 Tiere gleichen Geschlechts verfügbar waren, sind statistische Auswertungen nur begrenzt möglich. Es zeigt sich ein Trend zu stärkerer Arthrose bei älteren Tieren.

Im Gegensatz zur menschlichen Arthrose sind bei der Arthrose der STR/ort Maus keine eindeutigen Geröllzysten und keine osteophytären Randwülste ausgeprägt.

Vermutlich trägt die höhere Gewichtsbelastung beim Menschen zur Bildung von Geröllzysten und Randwülsten bei. Auch die höhere Inzidenz beim männlichen Geschlecht unterscheidet die Arthrose der STR/ort Maus von der Arthrose des Menschen.

Wir konnten sehen, dass die STR/ort Mäuse adipöser sind als gleichaltrige Balb/c-Mäuse. Es ist aber zweifelhaft, ob das höhere Gewicht zu der Arthroseentwicklung beiträgt. So wurde von Walton (Walton 1979) nach einer Fettreduktionsoperation keine Korrelation zwischen Adipositas und der Entwicklung von Arthrose gefunden. Im Verhalten der STR/ort Mäuse fiel auf, dass diese sich kaum bewegen und wesentlich träger sind als die gleichfalls untersuchten Balb/c Mäuse. Es ist nicht klar, ob die Trägheit ein hinreichender Grund für die Adipositas der STR/ort Maus ist oder ob die Körperfülle die Trägheit verursacht. Denkbar ist auch eine schmerzhafte Bewegungseinschränkung durch die Arthrose bzw. durch die während der Arthroseentwicklung gebildeten proinflammatorischen Zytokine.

5.2 Zytokinexpression in Abhängigkeit von Arthroseentwicklung

Die Wirkung der einzelnen Zytokine und Wachstumsfaktoren ist sehr komplex; sie beeinflussen sich gegenseitig und bilden ein Netzwerk. Die Regulationsmechanismen sind noch nicht ganz verstanden.

Die STR/ort Maus bietet sich zur Untersuchung der Arthrose an, da sie spontan Arthrose entwickelt, was mit einer erhöhten Zytokinexpression verbunden ist. In dieser Arbeit wurde nun zum ersten Mal die Zytokinexpression in der STR/ort Maus auf Proteinebene untersucht. In der Arbeit von Chambers (Chambers, Bayliss et al. 1997) wurde die Zytokin- und Wachstumsfaktorexpression von IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IGF-1 und TGF β ₁ in der männlichen STR/ort Maus auf mRNA Ebene untersucht. Sie fanden eine erhöhte mRNA Expression in Chondrozyten für alle Mediatoren bei Mäusen im Alter von 20, 35 und 50 Wochen. Da die Zytokinexpression noch auf der Ebene der Translation reguliert werden kann, sahen wir es als wichtig an, die Zytokinexpression auf der Proteinebene zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit konnten wir nachweisen, dass es auch zu einer erhöhten Zytokinexpression kommt. Der Proteinnachweis setzt allerdings voraus, dass das Zytokin mit den wesentlichen antigenen Determinanten den Prozess der Fixierung, Entkalkung, Entwässerung und

Einbettung unbeschadet übersteht und der Antikörper sich als ausreichend Paraffin-gängig erweist. Besonders störanfällig ist dabei die Präparation mit der Gefahr der Denaturierung des Proteins während der Entkalkungs- und besonders Entwässerungsprozedur. Durch Vorbehandlung mit Pronase oder Mikrowelle wurde versucht, dies wieder rückgängig zu machen (wie unter 3.2.3.2 und 3.2.3.3 beschrieben). TNF- α und IFN- γ konnten nicht nachgewiesen werden. Wir beschränkten uns daher auf die Auswertung von IL-1, IL-6, IL-4, IL-10, TGF- β und IGF, die regelmäßig nachweisbar waren.

Die Zytokinexpression war bei jüngeren Tieren in der Regel stärker als bei älteren Tieren und bei weiblichen Tieren stärker als bei männlichen Tieren gleichen Alters. Vermutlich geht die Expression proinflammatorischer Zytokine der Ausbildung der Arthrose voraus, wobei weibliche Tiere im Vergleich zu männlichen Tieren relativ geschützt sind. Weibliche Geschlechtshormone können dieses Phänomen erklären, da Weibchen und Frauen die arthrotischen Veränderungen verstärkt im Alter der Menopause entwickeln. Es ist jedoch umstritten, da Chambers et al. (Chambers, Cox et al. 2001) an jeweils 5 – 7 STR/ort Mäuse beiderlei Geschlechts zeigte, dass im Alter von 3-6 Wochen ovariectomierte und kastrierte Tiere das gleiche Risiko der Arthroseentwicklung aufwiesen wie nicht-ovariectomierte und nicht-kastrierte. Das histologische Bild der Arthrose ist bei beiden Geschlechtern gleich (Abb. 10 und 11), lediglich das Alter und die Häufigkeit des Auftretens ist unterschiedlich. Es ist nicht auszuschließen, dass die männlichen Tiere bereits im Alter von weniger als 10 Wochen ebenfalls noch höhere Zytokinwerte aufweisen. Im Alter von 40 Wochen ist die Zytokinproduktion in Chondrozyten meist nicht mehr nachweisbar, da der Knorpel bei Tieren beider Geschlechts geschwunden ist und die restlichen Chondrozyten apoptotisch sind.

5.2.1 IL-1 β ist das Schlüsselzytokin des Knorpelstoffwechsels in der Arthrose

IL-1 β ist das stärkste katabole Zytokin im Knorpelstoffwechsel; es wird als das Schlüsselzytokin der Arthrose angesehen. Die IL-1 β Produktion im arthrotischen Gewebe korreliert mit dem Stadium der Knorpeldegeneration (Martel-Pelletier, McCollum et al. 1992). Es reguliert diese über die Cyclooxygenasen (COX), das PGE₂ und den Stickstoffmonoxid(NO)-Metabolismus. Es gibt zwei Isoenzyme der COX, die COX-1, die konstitutiv exprimiert wird, und die COX-2, die sowohl

konstitutiv exprimiert wird als auch bei Entzündungsvorgängen induziert werden kann (Karow 2003). IL-1 β wirkt über die Expression von COX-2 und PGE₂. Es exprimiert diese beiden hauptsächlich im das Gelenk umgebenden Gewebe, wie der Synovialmembran und den Menisken im Knie; zusätzlich kann es auch von den Chondrozyten selbst produziert werden (Jacques, Sautet et al. 1999; Hardy, Seibert et al. 2002). IL-1 β hat eine induzierende Wirkung auf die Expression von mRNA für Metallproteinasen und reduziert die Transkription für Aggrecan (Stove, Huch et al. 2000). In Chondrozyten aus Knorpel von Arthrose-Patienten wurden zwei Expressionsmuster für IL-1 β gefunden, das eine mit einer erhöhten und das andere mit einer erniedrigten Expression. Die erniedrigte IL-1 Produktion ging mit einer erhöhten TNF- α Expression und einem IL1 Polymorphismus einher. Es zeigte sich noch eine Assoziation zwischen erhöhter IL1 Produktion, erniedrigter TNF- α Expression, und dem IL1-Rezeptor Antagonist Allel (Moos, Rudwaleit et al. 2000). Wir konnten hier zeigen, dass IL-1 β in den Chondrozyten der STR/ort Maus exprimiert wird und dass die Expression mit dem Alter abnimmt. An diesem Zytokin sieht man besonders deutlich die anfänglich höhere Zytokinexpression der Weibchen (Abb.15 und 16).

5.2.2 TNF α , ein proinflammatorisches Zytokin

Die beiden Zytokine IL-1 und TNF α , die von aktivierten Synoviozyten, mononukleären Zellen und Chondrozyten des Gelenks gebildet werden, erhöhen signifikant die Genexpression von Metallproteinasen (Fernandes, Martel-Pelletier et al. 2002) und gehören somit zu den katabolen Zytokinen des Knorpelstoffwechsels. IL-1 hemmt jedoch 100 fach stärker als TNF α die Proteoglykansynthese (van den Berg 1998).

Es wäre interessant, die Expression von TNF α in der STR/ort Maus zu kennen, da hier eine weitere Möglichkeit für eine Zytokindysregulation in der Arthrose liegt und TNF α katabol in den Knorpelstoffwechsel eingreift. Schließlich gibt es TNF α antagonisierende Therapeutika, die hier erprobt werden könnten. Leider waren die verfügbaren Antikörper nicht ausreichend gewebebegängig, um hier eine sichere Aussage machen zu können. Nach Moos (Moos 1999) wirkt TNF- α durch gegenseitige Stimulation von IL-6, so dass die Expression von IL-6 auch als Anhaltspunkt für die katabole Wirkung von TNF- α gewertet werden kann.

5.2.3 IL-6, ein weiteres kataboles Zytokin

IL-6 zählt zu den katabolen Zytokinen im Knorpelstoffwechsel. IL-6 und der IL-6 Rezeptor alpha (IL-6-R α) unterstützen die katabolen Effekte von IL-1 und TNF α (Flannery, Little et al. 2000). In Chondrozytenkulturen von menschlichem Knorpel führt IL-6 lediglich zu einer geringen Hemmung der Proteoglykansynthese. In Kombination mit löslichem IL-6 Rezeptor alpha ist die Hemmung verstärkt, allerdings nicht in dem Maße, wie es von IL-1 β erreicht wird (Guerne, Desgeorges et al. 1999). Die IL-1 β induzierte Proteoglykansynthesehemmung kann durch Antikörper gegen rekombinantes IL-6 aufgehoben werden, was vermuten lässt, dass IL-6 für die IL-1 induzierte Proteoglykansynthesehemmung benötigt wird (Nietfeld, Wilbrink et al. 1990). In dieser Arbeit konnte keine IL6 spezifische Wirkung gezeigt werden. Die Expression von IL6 nimmt wie die aller anderen Zytokine ab, im umliegenden Bindegewebe sind jedoch positive Zellen zu finden.

5.2.4 Die beiden regulatorischen Zytokine IL-4 und IL-10

IL-10 und IL-4 hemmen den Knorpelabbau, indem sie die proinflammatorischen Zytokine, wie TNF α und IL-1 hemmen. In menschlichen Chondrozyten von Arthrose-Patienten wurde eine vermehrte IL-10 Produktion im Vergleich zu gesundem Knorpel gezeigt; bei einem höheren Arthrosegrad war auch eine höhere Expression zu finden (Iannone, De Bari et al. 2001). IL-10 antagonisiert zudem mononukleäre Zellen der Synovialis, wodurch es die Wirkung von IL-1 β und TNF- α hemmt (van Roon, van Roy et al. 1996; Iannone, De Bari et al. 2001). IL-4 hemmt in menschlichen Chondrozyten die durch IL-1 hervorgerufene mRNA Produktion von Stromelysin (Nemoto, Yamada et al. 1997) und die Aktivierung von Stromelysin. Moos (Moos 1999) zeigte an menschlichen Knorpelproben, dass IL-1 β , IL-4, IL-10 und TGF β eine gegenseitige Stimulation aufweisen. Auch für diese beiden Zytokine konnte hier die Abnahme im zeitlichen Verlauf gezeigt werden.

5.2.5 IGF-1 und TGF β , die zwei anabolen Wachstumsfaktoren

TGF β -1 fördert die Proliferation und Synthese der Knorpelzellen in gealterten Mäusen (Blumenfeld, Laufer et al. 1997). In einem experimentellen Arthrosemodell wurde nachgewiesen, dass TGF β die Expression von Metallproteinase unterdrückt

und die Bildung von Osteophyten fördert (Scharstuhl, Glansbeek et al. 2002). An einem anderen in vivo Modell an der C57Bl/10 Maus wurde gezeigt, dass intraartikuläre Injektionen von TGF β zu einer Erhöhung der Proteoglykansynthese und des Proteoglykangehalts führen (van Beuningen, Glansbeek et al. 2000). Zusätzlich schützt TGF β den Knorpel vor der destruktiven Wirkung von IL-1 β (van Beuningen, van der Kraan et al. 1993).

In der Synovialflüssigkeit von Arthrosepatienten wurden erhöhte TGF β Spiegel gemessen (Schlaak, Pfers et al. 1996; Scharstuhl, Glansbeek et al. 2002).

Für IGF-1 wurde nachgewiesen, dass es die Produktion von Proteoglykan und Kollagen, die beiden Hauptkomponenten des Knorpels, fördert (Schalkwijk, Joosten et al. 1989). Zusätzlich fördert es die Produktion von Integrin, Zellrezeptoren, die extrazelluläre Matrix binden und wichtig für die Reparation des Gewebes sind (Loeser 1997). Die Fähigkeit von IGF-1, Chondrozyten zur Matrixsynthese zu stimulieren, nimmt mit dem Alter ab, was zur Arthrose beitragen kann. Die Bedeutung von IGF-1 für die Arthroseentwicklung ist aber nicht klar, da auch Chondrozyten von alten Affen, die keine Arthrose hatten, schlechter auf IGF-1 ansprachen (Loeser, Shanker et al. 2000). Für TGF β konnte ebenso wie für IGF-1 eine Abnahme gezeigt werden.

5.2.6 Die Zytokinexpression als Grund für die Entstehung der Arthrose

Aus den oben dargestellten Zytokininteraktionen wird ersichtlich, dass ein Zusammenhang von Zytokinexpression und Knorpelstoffwechsel bestehen kann. An menschlichen Chondrozyten von Arthrosepatienten wurde im Gegensatz zum Knorpel von Patienten ohne Arthrose eine vermehrte Zytokinexpression festgestellt und zwei Phänotypen für IL-1 β und TNF- α wurden gefunden. Bei der STR/ort Maus sind schon zum frühesten Untersuchungszeitpunkt sowohl die katabolen als auch die anabolen Mediatoren erhöht. Vermutlich sind die katabolen Faktoren wie IL-1 wesentlich stärker wirksam als die anabolen Faktoren wie TGF- β . Eine andere Möglichkeit für die Entwicklung der Arthrose in der STR/ort Maus ist, dass die anabolen Faktoren zu spät exprimiert werden und dann das Gleichgewicht von anabolen und katabolen Faktoren nicht mehr erreicht werden kann.

In der Studie von Chambers (Chambers, Bayliss et al. 1997) konnte in den CBA Mäusen keine mRNA Expression für Zytokine gefunden werden. Wir fanden in dem Gelenkknorpel von Balb/c Mäusen alle untersuchten Faktoren exprimiert, ohne dass

diese Tiere arthrotische Läsionen entwickelt haben. Der Anteil an positiven Zellen war jedoch geringer als in den STR/ort Mäusen. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass bei der Knorpeldegeneration den STR/ort Mäusen neben der Zytokinexpression auch andere Faktoren eine Rolle spielen.

Bei der Untersuchung von Metallproteinasen (MMPs) in STR/ort Mäusen wurde eine erhöhte mRNA Expression gefunden, die entsprechenden MMPs waren jedoch nicht nachweisbar. Wenn es nicht an der Proteinnachweis-Methode lag, spricht das Fehlen von MMPs für eine Störung der Translation bei den STR/ort Mäusen (Flannelly, Chambers et al. 2002).

Insgesamt nimmt die Expression ab, was vermutlich an der abnehmenden Produktion der Chondrozyten liegt. Eine Abnahme der Stoffwechselaktivität wurde schon beschrieben, verminderte LDH-Aktivität (Dunham, Chambers et al. 1988) und weniger Aggrecan-Transkripte (Mason, Chambers et al. 2001). In einer weiteren Studie wurde anhand von TUNEL Färbungen (spezifisch für Apoptose) gezeigt, dass die Chondrozyten in der Nähe von Knorpelläsionen vermehrt apoptotisch sind (Mason, Chambers et al. 2001). Diese Ergebnisse sprechen für einen vorzeitigen Zelltod der Chondrozyten der STR/ort Maus, was sich mit zunehmendem Alter vermutlich negativ auf die Zytokinexpression auswirkt.

An der STR/ort Maus ließ sich kein spezifischer Zytokinphänotyp feststellen, der von dem der normalen Kontrolltiere abweicht und für die Entstehung der Arthrose spezifisch ist. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei diesem Stamm, der für potenzielle Arthrosegene wohl homozygot ist, die Latenz zwischen dem Zytokineffekt und der Entstehung der Arthrose sehr ausgeprägt ist. Schließlich handelt es sich bei dem Knorpel um bradytrophes Gewebe, bei dem Schäden mit großer Latenz nach dem Insult auftreten können.

5.3 Entzündung als Entstehungsursache für Arthrose

In den Ergebnissen konnte gezeigt werden, wie und dass sich die Zytokinexpression verändert. Es wurden gleichzeitig katabole und anabole Faktoren des Knorpelstoffwechsels exprimiert. Zusätzlich konnte noch die histologische

Degeneration des Knorpels und die Beteiligung des umliegenden Gewebes dargestellt werden.

An den 4 Zytokinen und zwei Wachstumsfaktoren, die untersucht wurden, ist nun der Faktor, der das ganze Geschehen auslöst, nicht zu erkennen. Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung hatten alle Mäuse schon den Höhepunkt der Zytokin- und Wachstumsfaktorenexpression erreicht. Ein Grund dafür kann sein, dass die Mäuse schon mit einer hohen Zytokinexpression auf die Welt kommen, d.h., dass es sich um etwas Angeborenes handelt. Eine andere Möglichkeit ist, dass die Mäuse innerhalb der ersten 10 Lebenswochen diese Zytokindysregulation entwickeln, z.B. aufgrund von Fehlbelastung oder Entzündung. Um einen dieser beiden möglichen Verläufe der Zytokinexpression auszuschließen, ist es sehr wichtig sich die Zytokinexpression bei den STR/ort Mäusen in den ersten 10 Lebenswochen anzuschauen. Vermutlich kann man dann erkennen, ob und in welcher Reihenfolge die Faktoren exprimiert werden und eventuell den ersten vielleicht auch auslösenden Faktor finden.

Die Fehlbelastung wurde schon untersucht, wobei eine Patellasubluxation (Walton 1979) als primäre Ursache ausgeschlossen wurde. Es bleibt die Frage der Entzündung. Das mediale Tibiaplateau ist verstärkt betroffen und die mediale Synovialis ist im Vergleich zur lateralen verdickt. Dies kann durch eine Entzündungsreaktion hervorgerufen werden, die die Zytokin- und Wachstumsfaktorenexpression stimuliert, oder es kann zu einem Ungleichgewicht der den Stoffwechsel bestimmenden Mediatoren gekommen sein. Histologisch waren nicht die typischen Zeichen einer akuten Entzündung zu sehen; insofern ist ein chronisch-entzündlicher Prozess wahrscheinlicher, der mit Knorpeldegeneration und bindegewebiger Proliferation der Synovialis einhergeht. Das-Gupta beschrieb (Das-Gupta, Lyons et al. 1993) Lymphozyten, Makrophagen und polymorphkernige Leukozyten in der Synovialis und einen entzündlichen Pannus im Gelenkspalt der STR/ort Mäuse, als Zeichen einer Entzündung.

In einer Studie an menschlicher Synovialis von Arthrose Patienten wurde gezeigt, dass es zu einer Verdickung des Bindegewebes mit verstärkter Vaskularisierung und der Einwanderung von Entzündungszellen kommt, was bei schwereren Arthrosegraden stärker ausgeprägt ist. Im Gegensatz dazu war die Zytokinexpression von IL-1 α , IL-1 β und TNF α zwar erhöht, korrelierte aber nicht mit dem Arthrosegrad. Diese chronische Entzündung der Synovialmembran mit

konstanter Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen kann mit zum Knorpelverlust beitragen (Smith, Triantafillou et al. 1997). Es konnte für die Arthrose eine gering ausgeprägte Akut-Phase-Antwort mit erhöhter Erythrozytensedimentationsrate (ESR), erhöhtem C-reaktivem Protein (CRP) und Serum A Amyloid (Sipe 1995) gezeigt werden. Diese Befunde zusammengenommen lassen die Entzündungsreaktion als Teil der Pathogenese der Arthrose als wahrscheinlich erscheinen, wobei der Knorpel als bradytrophes Gewebe zu verzögerten Reaktionen neigt.

5.4 STR/ort als Mausmodell für menschliche Arthrose

Von Mason (Mason, Chambers et al. 2001) wurde die STR/ort Maus als optimales Mausmodell für Arthrose beschrieben, da 85% der Männchen auf dem medialen Tibiaplateau arthrotische Veränderungen entwickeln, die histologisch denen des Gelenkknorpels von Arthrosepatienten gleichen. Einige biochemische Marker sind bei Mensch und Maus gleich, wie z.B. der Proteoglykanverlust der Matrix durch die MMPs und die Aggrecanase. So ist die Stromelysin-Konzentration im Gegensatz zu TIMP-Konzentration in der Gelenkflüssigkeit bei Arthrosepatienten signifikant erhöht, was zur Matrixzerstörung bei Arthrose führt (Lohmander, Hoerrner et al. 1993). Die LDH der menschlichen Chondrozyten aus arthrotischem Knorpel hat die gleiche Aktivität wie aus gesundem Knorpel (Nahir, Vitis et al. 1990), während der Knorpel in der STR/ort Maus eine verminderte LDH-Aktivität (Dunham, Chambers et al. 1988) aufweist. Es kann von einem Modell nicht erwartet werden, dass alle Faktoren übereinstimmen. So sind die großen Gelenke der unteren Körperhälfte des Menschen durch den aufrechten Gang wesentlich höheren statischen Belastungen ausgesetzt als die Knie der Maus. Die Maus hat ihre Knie selten gestreckt, so dass hier schon ein Unterschied in der physiologischen Stellung der Gelenke zu finden ist. Die anfängliche Vermutung der Arthrose als reine Abnutzungserscheinung kann durch die statische Mehrbelastung beim Menschen nicht gestützt werden, da die primäre systemische Arthrose auch die kleinen Fingergelenke betrifft. Zusätzlich steht eine genetische Belastung im Widerspruch zu der rein degenerativen Theorie als Folge von Umwelteinflüssen. Die sekundäre Arthrose als Folge von Fehlbelastung oder Trauma legt jedoch wieder nahe, dass Mehrbelastung die

Entwicklung der Arthrose fördert. Auch bei der STR/ort Maus wurde anfänglich eine mediale Patellasubluxation (Walton 1979) für die histologischen Veränderungen verantwortlich gemacht, was aber von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden konnte (Evans, Collins et al. 1994).

Es besteht bei beiden Arten eine genetische Belastung, wobei beim Menschen die Frauen häufiger betroffen sind als die Männer, was in der STR/ort Maus umgekehrt ist. Es tritt jedoch bei Frauen und weiblichen Mäusen meist erst nach der Menopause auf, so dass in dem Hormonwechsel der Grund für die Verteilung liegen könnte.

Die Zytokinexpression bei Arthrose ist im menschlichen Knorpel signifikant erhöht (Moos, Fickert et al. 1999), während sie im Modell der STR/ort Maus abnimmt.

Allerdings muss bedacht werden, dass der Knorpel von Operationspräparaten des Menschen mit den prospektiv entnommenen Kniegelenken der Maus verglichen wird. In der Regel werden Patienten mit Beschwerden operiert, wobei die Beschwerden nicht immer mit dem Ausmaß radiologischer Veränderungen korrelieren. Die Beschwerden können aufgrund einer Sensibilisierung der Nozizeptoren durch Leukotriene und Prostaglandine in der Synovialis entstehen. Die beiden Mediatoren können durch Zytokine und Apoptose der Chondrozyten ausgeschüttet werden. Die Schmerzen entstehen in der Synovialis und nicht im Knochen oder Knorpel selbst, da diese nicht sensibel innerviert sind.

Es ist nicht auszuschließen, dass die histologischen Veränderungen bei der STR/ort Maus einen anderen ätiologischen Ursprung haben als beim Menschen. Auf jeden Fall handelt es sich bei der STR/ort Maus um eine verfrühte Apoptose der Chondrozyten (Mason, Chambers et al. 2001). Das Early growth response protein-1 (Egr-1), das Proliferation, Differenzierung und Apoptose reguliert, ist in menschlichem arthrotischem Knorpel im Vergleich zu normalem herabreguliert (Wang, Connor et al. 2000). Auch die erhöhte Tendenz zu Apoptose kann Ausdruck einer chronischen Entzündungsreaktion sein. Die Entzündungsreaktion wiederum ist Ausdruck der erhöhten Zytokinexpression, die wahrscheinlich ein pathogenetischer Faktor für die Arthrose in Maus und Mensch ist. Durch die therapeutische Beeinflussung der Zytokinexpression könnte die pathogenetische Rolle der Zytokine bei der Entstehung der Arthrose belegt werden, was auch für die STR/ort Maus gilt. An einem anderen Modell der C57Bl/10 Maus konnte z.B. an intraartikulären Injektionen mit TGF β bereits in vivo gezeigt werden, dass dies zu einer Erhöhung der Proteoglykansynthese und des Proteoglykangehalts führt (van Beuningen,

Glansbeek et al. 2000). Nun wäre es interessant, an dem Modell der STR/ort Maus eine prophylaktische Therapie mit Antagonisten für Zytokine zu untersuchen, wobei darauf geachtet werden muss, dass diese Mäuse in einem sehr frühen Lebensalter schon eine erhöhte Zytokinexpression und eine Arthrose entwickeln. Beim Patienten konnte bisher lediglich gezeigt werden, dass NSAR-Therapie den IL-1, TNF α und IL-6 Spiegel im Serum verringert, was zu einer Besserung der klinischen Symptomatik führt und eventuell das Fortschreiten der Arthrose hemmt (Martinez Cairo, Salgado Legorreta et al. 2001; Uzun, Tuzun et al. 2001). Allerdings waren auch bei gesunden Kontrollen der STR/ort Maus die Zytokinexpression erhöht, ohne dass eine Arthrose aufgetreten ist. Sicherlich spielen noch andere Faktoren als die Zytokine eine pathogenetische Rolle.

Die Pathogenese der Arthrose ist letzten Endes nicht geklärt. Fehlbelastung, Stoffwechselfdysregulation, Degeneration der Matrixkomponenten, Entzündung, Zytokindysregulation und verfrühte Apoptose können bei der Entstehung eine Rolle spielen.

Dabei könnte sich die STR/ort Maus für Untersuchungen der Rolle der Zytokinexpression durch Zytokinmodulation wie IL1RA oder TNF- α -Antagonisten und deren Auswirkung auf die Arthroseentwicklung gut eignen. Allerdings muss mit der Behandlung sehr frühzeitig, im Alter von weniger als 10 Wochen begonnen werden, da die Zytokinexpression zu diesem Zeitpunkt schon erhöht ist. Die Übertragung der Befunde bei der STR/ort Maus auf den menschlichen Patienten muss allerdings die Besonderheiten von Maus und Mensch berücksichtigen.