

3 Osteoarthritis

Die WHO definierte 1994 die OA als Resultat aus mechanischen und biologischen Insulten, die die Balance zwischen Degradation und Synthese von Chondrozyten, extrazellulärer Matrix und subchondralem Knochen stören. Alle Gelenkstrukturen sind an diesen Vorgängen, die sich in morphologischen, biochemischen und biomechanischen Veränderungen äußern, beteiligt. Klinisch sind Gelenkschmerzen, Einschränkung der Bewegung, Steifheit, Krepitation, vermehrte Gelenkfüllung und verschiedene Stadien der Entzündung zu beobachten (Mollenhauer et al., 2002).

In der Humanmedizin sollen bis zu 50 % aller Personen über 65 Jahren an OA leiden (NIAMS, 2002).

Auch in der Veterinärmedizin betrifft die OA mehr als 20 % der Hunde, die älter als ein Jahr sind (PFIZER ANIMAL HEALTH, 1996).

Die OA kann entweder primär, ohne zugrunde liegende Ursache, oder sekundär als Folge anderer Erkrankungen auftreten. Als zugrunde liegende Ursache kommt eine Vielzahl von Erkrankungen in Frage. Sie führen, vereinfacht dargestellt, entweder zu direkter Schädigung des Knorpels, zur Gelenkinstabilität oder zu einer veränderten Krafteinwirkung (PEDERSEN et al., 1978). Einige Beispiele sind in der folgenden Abbildung angegeben.

Abbildung 1: Ursachen der OA

Entwicklungsstörungen	Erworbene Ursachen	Weitere Ursachen
Osteochondrosis von Schulter, Ellbogen, Sprunggelenk, Knie	Zerstörung von Knorpeloberfläche Posttraumatisch Nach Entzündungen	Erworbene Fehlstellungen z.B. nach Frakturen
Unvollständiger Schluss der Ossifikationszentren z.B. fragmentierter Processus Anconaeus(FPC)	Verletzungen anderer Gelenkstrukturen z.B. Sehnen, Bänder, Meniski	Chronischer Hämarthros bei erworbenen Gerinnungsstörungen
Fehlentwicklung von Gelenken, z.B. Hüftdysplasie (HD), mediale/laterale Luxation der Patella bei Toy Rassen	Aseptische Nekrosen z.B. Legg-Calvé-Perthes	
Conformational defects Achondroplasie Lokalisierte Fehlstellungen (Varus/Valgusstellung)	Neuropathien Traumatischer, frühzeitiger Epiphysenfugenschluss	

Quelle: PEDERSEN et al.,(1978)

Die genauen Vorgänge, die an einem Gelenk nach einem Trauma ablaufen, sind noch nicht vollständig geklärt. Es konnte aber gezeigt werden, dass eine Belastung des femoropatellaren Gelenks mit 2170 Newton zu einer Bildung von Frakturlinien im kalzifizierten Knorpel führt (THOMSON et al., 1991; BUCKWALTER, 2002). REPO und FINLEY (1977) nennen den Wert von 25 Newton pro Quadratmillimeter als Grenze, ab der es zu einem Chondrozytenuntergang und zur Bildung von Fissuren kommt.

Zudem spielt auch die Geschwindigkeit, mit der es zur Kraftereinwirkung kommt, eine Rolle.

Bei langsamer Kraftereinwirkung dehnt sich die extrazelluläre Matrix aus, der Knorpel verformt sich und die Kräfte werden auf den subchondralen Knochen übertragen. Im Gegensatz dazu kommt es durch plötzliche oder Torsionsbelastung zu einer Überbelastung des Matrixmolekülnetzwerks, das aus Kollagen und Proteoglykanen besteht. Die Chondrozyten und das Netzwerk der Makromoleküle können geschädigt werden, so dass die Kraftübertragung von Knorpel auf subchondralen Knochen nicht mehr funktioniert. Auch dies greift den Knochen an (KAFKA, 2002; KIM et al., 2002).

Bei Verletzungen bis zum subchondralen Knochen kommt es zur einer Blutung und damit zur Bildung eines Fibrinclots. Die darin enthaltenen Thrombozyten setzen vasoaktive Mediatoren, Wachstumsfaktoren und Zytokine, wie z.B. Transforming growth factor beta(TGF- β) und platelet derived growth factor, frei. Aus der Knochenmatrix werden auch Insulin-like - growth-factor I (IGF-I) und Insulin-like-growth-factor II als zusätzliche Wachstumsfaktoren abgesondert. GefäÙe sprossen vermehrt ein. Undifferenzierte Zellen wandern in das Gebiet ein und beginnen neue Matrix zu bilden. Ca. zwei Wochen nach der Verletzung bilden mesenchymale Zellen eine Matrix, die Kollagen Typ II und hohe Konzentrationen an Proteoglykanen enthält. Im Bereich des Knochens entwickeln sich nach 6-8 Wochen immaturer Knochen, Bindegewebe und hyaliner Knorpel, während sich im Bereich des Knorpels meist kein artikulärer Knorpel bildet (BUCKWALTER, 2002, 2003).

3.1 Knorpel

Die Insulte verändern die biochemischen Vorgänge am Gelenkknorpel, bei der insbesondere die extrazelluläre Matrix angegriffen wird (AIGNER et al., 2002).

Bereits makroskopisch ist die osteoarthritische Knorpelveränderung im OA-Gelenk sichtbar. Er ist häufig gelblich, bräunlich verfärbt, zudem zeigen sich zu Beginn der Erkrankung Rauigkeiten. Sie können beim Fortschreiten der Erkrankung zum kompletten Verlust des Knorpels mit Freiliegen der Knochenplatte führen.

Auf molekularer Ebene ist ein Stabilitätsverlust des Kollagennetzwerkes festzustellen, was zum einen durch mechanische Belastung und zum anderen aber auch durch enzymatische Vorgänge verursacht ist.

Zu Beginn der OA kommt es zu einem Verlust von Aggrekan (MANKIN et al., 1971). Die Anzahl der Kollagenfasern bleibt dabei zwar konstant. Es ist jedoch eine Lockerung des Kollagennetzwerkes festzustellen.

Die Folge davon ist ein Verlust von Proteoglykanen. Dies führt zu einer mechanischen Fehlbelastung, die eine weitere Lockerung des Kollagennetzwerkes auslöst (MAROUDAS et al., 1978). In der Literatur wird diskutiert, ob nur ein Abbau oder auch eine verminderte Synthese zum Verlust von Proteoglykanen führt (DONOHUE, 1983).

Diese Lockerung bedingt eine vermehrte Einlagerung von Wasser in den Knorpel. Makroskopisch ist dies an der veränderten Konsistenz zu erkennen. Die hauptsächlich vorkommenden Kollagenfasern des Typ II werden durch Typ-I-Fasern ersetzt (MIOSGE et al, 2004).

Die Degradation beginnt in den oberflächlichen Knorpelzonen, besonders in der Umgebung der Chondrozyten (DODGE et al., 1989). In mehreren Studien wird beschrieben, dass die Matrix-Metalloproteinasen (MMP), die für den Abbau von Knorpelmatrix verantwortlich sind, in diesen Bereichen erhöht sind, so z.B. die MMP-7 (OHTA et al., 1998), MMP-8 (SHLOPOV et al., 1997) oder die Aggrecanase (LOHMANDER et al., 1993).

Zusätzlich verändert sich die Zusammensetzung des Knorpels: Es werden z.B. weniger Keratansulfate (AIGNER et al., 2002) und mehr Sulfatseitenketten eingebaut. Außerdem werden andere Moleküle gefunden, die in gesundem Knorpel nicht vorkommen, z.B. Tenascin oder die Kollagentypen IIA und III (SALTER et al., 1993; AIGNER et al., 1993; AIGNER et al., 1997). Diese Bestandteile werden im Laufe des Degradationsprozesses ebenfalls abgebaut und diffundieren in die Synovia. Hier können sie nachgewiesen werden. In den tiefen Knorpelzonen nimmt der Kollagentyp X zu. In der Literatur wird vermutet, dass der Kollagentyp X eine Rolle bei der Kalzifizierung des Knorpels spielt (GIRKONTAITE et al., 1996).

3.1.1 Chondrozyten

Die Chondrozyten in den oberen Knorpelzonen osteoarthritischer Gelenke zeigen im Gegensatz zu gesundem Knorpel eine geringe Proliferationsfähigkeit (MANKIN et al., 1971). Es bilden sich „Cluster“, die allerdings nicht zu signifikant erhöhtem Matrixaufbau führen (AIGNER et al., 1997).

Von STOCKWELL (1979) wurde der Untergang von Chondrozyten als eines der Hauptcharakteristika des osteoarthritischen Knorpels beschrieben. AIGNER (2002) zeigte dagegen, dass Apoptose der Chondrozyten nur selten in den oberen Knorpelzonen auftritt. Häufiger sind zellfreie Lakunen im kalzifizierten Knorpel zu finden.

Die metabolische Aktivität der Chondrozyten ist erhöht (LIPIELLO et al., 1977). Es wird dabei vor allem der Kollagentyp II gebildet.

Trotz dieser erhöhten Aktivität kommt es durch die ebenfalls erhöhte enzymatische Aktivität zum Verlust von Proteoglykanen.

Es muss allerdings beachtet werden, dass der Verlust in den oberen Zonen höher ist, als in den tieferen, aktiveren Schichten (AIGNER et al., 1997).

Studien weisen nach, dass der Insulin-growth-factor (IGF) die Chondrozyten zur Proteoglykansynthese anregt (Mc Quillan et al., 1986). Durch IGF werden nicht nur mehr Proteoglykane produziert, sondern auch die Differenzierung von Kollagen und Aggrecan gefördert (Yaeger et al., 1997). Chondrozyten in osteoarthritischem Knorpel weisen eine höhere Anzahl von IGF-Rezeptoren auf (DORE et al., 1994). Sie exprimieren auch mehr IGF

(MIDDLETON et al., 1992). Die Bildung ist an Stellen hochgradiger Läsionen besonders ausgeprägt (MIDDLETON et al., 1992).

Allerdings scheinen die Chondrozyten hyposensibel auf IGF zu reagieren, so dass es nicht zu einem vermehrten Matrixaufbau kommt (DORE et al., 1994).

Der TGF β stimuliert die Biosynthese der Chondrozyten. In Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die Chondrozyten von der pericellulären Matrix abgefangen werden können (van OSCH et al., 1998). Ihre genaue Bedeutung bei der Entstehung der OA ist noch nicht geklärt. So wurde einerseits in Tierversuchen OA durch das Fehlen von TGF β ausgelöst (YANG et al., 2001), andererseits wurden OA ähnliche Veränderungen durch die Injektion von TGF β erzeugt (van BEUNINGEN et al., 2000).

Zusammengefasst lässt sich die Degradation aus folgenden Schritten zusammensetzen:

- I. vermehrte Kollagentyp - und Aggrekansynthese
- II. Veränderung des Chondrozytenphänotypen und als Folge Bildung von atypischen Genprodukten, wie z.B. Kollagentyp III
- III. verminderte mRNA - Expression \Rightarrow Verlust von Aggrekan aus der extrazellulären Matrix und damit einhergehender Verlust der Matrixstabilität.

3.2 Matrix-Metalloproteinasen

Im gesunden Knorpel werden Proteasen benötigt, um einen kontrollierten Umbau stattfinden zu lassen. Zu diesen Proteinase gehören folgende Enzyme:

Abbildung 2: Proteinasen und ihre Enzyme

Metalloproteinasen	
Kollagenasen	MMP-1, MMP-8, MMP-13
Gelatinasen	MMP-2, MMP-9
Stromelysine	MMP-3, MMP-7, MMP-10, MMP-11
Membrantyp	MMP-14
Aggrekanasen	
Disintegrin und Metalloproteinasetyp	ADAM-TS4, ADAM-TS5
Andere Proteinasen	
Elastase	
Cathepsine	Cathepsin B, D, G, L
Poteinasen des Gerinnungssystems	TPa, uPA, plasmin

Bei der OA sind diese Enzyme vermehrt nachweisbar. Sie sind an der Zerstörung der Knorpelmatrix beteiligt. (BILLINGHURST et al., 1997). Als Substrat dienen ihnen Proteoglykane, Kollagen, Aggrekan oder auch Fibrin und Plasminogen (GOSH, 1994). In der Synovia erkrankter Patienten wird eine erhöhte Konzentration der MMPs gemessen (CLARK et al., 1993).

Daneben werden auch erhöhte Konzentrationen der Inhibitoren der MMPs, der sog. TIMP (tissue inhibitor of matrix metallo proteinasen) festgestellt. Sie sind eine Reaktion der Chondrozyten, um einen übermäßigen Knorpelabbau zu verhindern.

3.3 Entzündungsmediatoren

Entzündungsmediatoren, wie Zytokine, Prostaglandine und Stickoxide (NO), führen zu Veränderungen am Knorpel sowie zu Entzündungen der ihn umgebenden Strukturen, wie z. B. der Synovialis.

Interleukine (IL), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) oder Colony-stimulating-factor (CSF) wirken nicht nur auf Zellen des Immunsystems, sondern auch auf Fibroblasten oder Chondrozyten.

Insbesondere IL 1 β und TNF α scheinen eine Rolle in der Pathogenese der OA zu spielen. Sie fördern zum einen katabole Prozesse und zum anderen inhibieren sie die Proteoglykan- und Kollagtyp-II-Synthese (TETLOW et al., 2001). Außerdem wird die Freisetzung weiterer Zytokine stimuliert (WESTACOTT et al., 1992). Durch die IL1-Stimulation werden zusätzlich eine Vielzahl von MMPs freigesetzt (TETLOW et al., 2001).

Im Verlauf der Entzündung werden auch die Mediatoren Prostaglandin E₂ und NO freigesetzt. Durch das IL-1 β werden die Chondrozyten angeregt, die für die Bildung dieser Mediatoren wichtige Enzyme induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) und Cyclooxygenase-2 zu produzieren. Diese Enzyme kommen in gesundem Knorpel nur in geringen Konzentrationen oder gar nicht vor (AMIN et al., 1997).

In Untersuchungen wird nachgewiesen, dass NO die Bildung von Proteoglykanen und in vitro auch von Kollagen unterdrückt. Außerdem induziert es auch die Apoptose von Chondrozyten (HÄUSLEMANN et al., 1994; CAO et al., 1997; HERAUD et al., 2000). Dieser Zelltod wird durch die Produktion von Prostaglandin (PGE₂) durch die Chondrozyten noch gefördert (NOTOYA et al., 2000).

3.4 Synovialis

Die Abbauprodukte des Knorpels werden in die Synovia geschwemmt. Dort wirken sie wie ein Antigen und führen zu einer verstärkten Entzündung der Synovialmembran. Die Knorpelfragmente werden von Synovialzellen (Typ A) und eingewanderten Leukozyten phagozytiert. Sie setzen daraufhin Zytokine und Prostaglandine frei. Dies verursacht eine sekundäre Entzündung der Synovialis (HEWICKER-TRAUTWEIN et al., 1999, VAN DEN BERG et al., 2001).

Histopathologisch lassen sich Zottenbildung, Fibrose der Subsynovialis, Pannusbildung, chondroide Metaplasie, Hyperthrophie und- plasie der Deckzellschicht, Dilatation der Venolen und lymphoplasmazelluläre Infiltrate nachweisen (PELLETIER et al. 1985; Svalastoga et al., 1985; BOLLN, 2001;).

Die Veränderungen der Synovialis sind frühzeitig im Krankheitsverlauf zu finden. In experimentellen Studien wird bereits eine Woche nach Durchtrennen des vorderen Kreuzbandes eine Zunahme von mononukleären Zellen beobachtet. In den letzten Jahren wird daher angenommen, dass die Entzündungszellen maßgeblich an den Vorgängen an Knorpel und Knochen beteiligt sind.

Die Entzündung verursacht eine Sensibilisierung der Nozizeptoren und eine Druckerhöhung im Gelenk.

Die klinischen Symptome einer Synovialitis sind Steifheit, Schmerz bei Belastung und vermehrte Gelenkfüllung (DOHERTY, 1999).

3.5 Synovia

Die Gefäßpermeabilität nimmt zu, so dass Plasma verstärkt in die Synovia eindringt.

Dadurch ändert sich ihre Zusammensetzung. Die Hyaluronsäurekonzentration sinkt außerdem noch durch eine direkte Schädigung der Synovialzellen und Spaltung der Hyaluronsäure.

Die Viskosität nimmt ab, während Menge, Proteingehalt und Zellzahl ansteigen.

Außerdem lassen sich in der Synovia Abbauprodukte des Knorpels, Enzyme und Zytokine nachweisen (JOHNSTON et al., 1997). Im Verlauf der Erkrankung konnten NALBANT et al. (2003) Calcium, Pyrophosphat- oder Apatitkristalle in 52 % der Synoviaprobe ihrer Patienten nachweisen.

3.6 Subchondraler Knochen

Bei der OA verändern sich sowohl der Knorpel als auch die subchondralen und periartikulären Knochen. Eine Sklerosierung, Zysten- und Osteophytenbildung (OETTMEIER et al., 1989) sind erkennbar.

Für diese Veränderungen gibt es zwei unterschiedliche Erklärungen. Eine Ansicht folgert, dass durch den Rückgang von Knorpel die Kräfteeinwirkung auf den Knochen ansteigt. Der Knochen verdickt sich und wird dadurch weniger verformbar.

Nach einer anderen Auffassung führen immer wiederkehrende Traumata zu Mikrofrakturen und zu Versteifung des Knochens. So ist die Kraftübertragung von Knorpel auf Knochen nicht mehr gegeben. Eine Zerstörung des Knorpels durch die einwirkenden Kräfte ist die Folge (RADIN et al., 1986).

Zu Beginn der Schädigung ist aufgrund der freigesetzten Zytokine eine verstärkte Vaskularisation des kalzifizierten Knorpels festzustellen. Es wandern vermehrt Osteoklasten ein. Das Volumen des subchondralen Knochens ist zu diesem Zeitpunkt vermindert. Es folgt eine Phase der vermehrten subchondralen Knochenbildung (HARADA et al., 2003). Das aktivierte Periost verursacht eine vermehrte Knorpelbildung am Gelenkrand. Durch enchondrale Ossifikation bilden sich schließlich Osteophyten aus (HAYAMI et al., 2004).

Lajeunesse et al. (1999) zeigen, dass Osteoblasten von osteoarthritisch verändertem subchondralem Knochen als Reaktion auf Parathormon (PTH) und Prostaglandin (PGE₂) vermindert zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bilden und eine gesteigerte Produktion von alkalischer Phosphatase und Osteocalcin nach Stimulation durch Vitamin D aufweisen. Sie postulieren, dass die vermehrte Ausschüttung von IGF/IGFBP eine gesteigerte Matrixsynthese, Knochenzellwachstum und Knochenmatrixbildung auslösen. Die anabole Wirkung kann dabei durch das PA/Plasminsystem reguliert werden. Es ist bei OA erhöht, das am Knorpel zu einer weiteren Degradation und zu einem vermehrten Knochenaufbau führt.

3.7 Schmerzen

Schmerzen sind das wichtigste klinische Zeichen einer OA. Am Gelenk werden vier verschiedene Rezeptortypen unterschieden:

- Typ - 1-Mechanorezeptoren befinden sich in den oberflächlichen Bereichen der Gelenkkapsel. Sie werden schon durch geringe mechanische Reize angeregt und bleiben für die Dauer des Reizes aktiv.
- Typ – 2-Mechanorezeptoren liegen in den tiefen Bereichen der Gelenkkapsel. Sie haben eine niedrige Reizschwelle und werden durch Bewegung und Spannung aktiviert.
- Typ - 3-Mechanorezeptoren sitzen am Insertionsbereich der Bänder. Sie haben eine hohe Reizschwelle und werden bei starker Zugkraft auf das Band oder in Nähe der physiologischen Bewegungsgrenzen aktiviert.
- Typ - 4-Rezeptoren sind freie Nervenendigungen, die erst nach einer hohen Reizschwelle auf Gewebeschädigungen reagieren. Als Mediatoren dienen mechanische, thermische und chemische Reize wie Lactat, Kinine, Serotonin, Histamin und Prostaglandin E₂.

Menschen berichten sehr unterschiedlich über den Schmerz bei OA. Zumeist wird er als generalisiert im ganzen Knie oder mehr medial lokalisiert beschrieben (CREAMER et al., 1998). Bis zu 10 % der Patienten, deren Röntgenbilder als unauffällig eingestuft sind, berichten von

Schmerzen (CREAMER und HOCHBURG, 1999). Eine noch größere Gruppe (40 – 79 %) ist schmerzfrei und zeigt dennoch ausgeprägte röntgenologische Veränderungen (HOCHBERG et al., 1989; DAVIS et al., 1992).

Beim Tier kann der Schmerz schwieriger festgestellt werden.

3.8 Symptome der OA

Eine ausführliche Anamnese kann Hinweise auf OA und die ggf. zugrunde liegenden Erkrankung liefern.

Das Signalement gibt Anhaltspunkte für eine Grunderkrankung. Eine Ruptur des Ligamentum cruciatum craniale und eine daraus folgende OA ist eher bei jungen Hunden großer Rassen als bei denen der kleinen Rassen zu beobachten (BRUNNBERG, 1987).

Die Krankheitsgeschichten, die die Besitzer mitteilen, sind sehr unterschiedlich. Gemein ist allen die Beschreibung einer langsamen Veränderung des Gangbildes, von Schmerzen und einer Bewegungsunlust (HARARI, 1997).

Besonders nach Ruhe sei der Gang des Hundes steif. Er bessere sich jedoch bereits nach einer kurzen Bewegungsphase. Zu Beginn der Erkrankung laufe der Hund immer wieder ohne Auffälligkeiten. Die Phasen der Steifheit werden im Laufe des Krankheitsprozesses immer häufiger und länger.

Die Schwierigkeit für Tierarzt und Besitzer liegt darin, Schmerzen eindeutig zu erkennen. Häufig werden sie nicht durch Winseln, sondern durch Symptome wie Lethargie, Bewegungsunlust, Inappetenz oder Anorexie, Muskelatrophie, Unruhe, Schlaflosigkeit und dem Aufsuchen von warmen, weichen Plätzen deutlich (SANFORD et al, 1986).

Die Untersuchung sollte eine allgemeine klinische und eine spezielle orthopädische beinhalten.

Der Hund wird in Stand und in der Bewegung beurteilt. Die Gliedmaßen werden palpiert, um Schmerzen genauer zu lokalisieren und um vermehrte Gelenkfüllung und Muskelatrophien feststellen zu können.

Das Hauptsymptom der OA ist eine Lahmheit, die akut oder chronisch, uni- oder bilateral vorkommt. Zusätzlich ist meist eine Schwellung des Gelenks festzustellen, die entweder von der vermehrten Gelenkfüllung und/oder der Fibrose des Bindegewebes herrührt (JOHNSON et al., 2002).