

# Diagnose Arthrose

## The Diagnosis of Osteoarthritis

### Autoren

Stephan Kirschner<sup>1</sup>, Lukas Konstantinidis<sup>2</sup>

### Institute

- 1 Klinik für Orthopädie, ViDia Kliniken Karlsruhe Standort St. Vincentius, Karlsruhe
- 2 Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg

### Schlüsselwörter

Osteoarthritis, multifaktorielle Erkrankung, chronische Entzündung, Muskelschwäche, Epigenetik

### Key words

multifactorial disease, chronic inflammation, muscle weakness, epigenetics, osteoarthritis

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1005-1734>

Online-Publikation: 7.11.2019

Akt Rheumatol 2020; 45: 39–47

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. S. Kirschner MBA

Klinik für Orthopädie

ViDia Kliniken Karlsruhe Standort St. Vincentius

Steinhäuserstraße 18

76135 Karlsruhe

[stephan.kirschner@vincentius-ka.de](mailto:stephan.kirschner@vincentius-ka.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Arthrose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die pathoanatomisch durch den vollständigen Verlust des Gelenkknorpels gekennzeichnet ist.

**Epidemiologie und Prognose** Die Erkrankung weist einen klaren Altersbezug auf, und betrifft 20% der Bevölkerung über 60 Jahre. Am häufigsten sind die Gelenke der Hand betroffen, danach folgen die großen Körpergelenke der unteren Extremität. Über einen 10 Jahreszeitraum kommt es bei einem Drittel bis zu der Hälfte der Patienten zur Progression der Erkrankung.

**Einflußfaktoren Biomechanik, Sport und Körpergewicht** Anlagestörungen wie Achsabweichungen der Beine oder auch mechanische Engpass syndrome des Hüftgelenkes sind biomechanische Risikofaktoren. Ein erhöhtes Körpergewicht stellt den größten Risikofaktor für die Entwicklung einer Gonarthrose dar. Sport auf internationalem Wettkampfniveau oder körperliche

Arbeit dem regelmäßigen Tragen schwerer körperlicher Lasten sind weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arthrose.

**Klinische Diagnose, Bildgebung und Lebensqualität** Die Patienten weisen Ruhe- und Belastungsschmerzen, sowie Bewegungseinschränkungen auf. Der klinische Goldstandard ist die belastete Röntgenaufnahme in 2 Ebenen. Für die Frühdiagnose der Arthrose werden MRT Untersuchungen benötigt. Arthrosepatienten weisen eine verminderte Lebensqualität mit Beeinträchtigung der mentalen Gesundheit auf.

**Pathophysiologie** Anteil an der Arthroseentstehung und deren Progression haben zunächst der Gelenkknorpel und der subchondrale Knochen, die Synovia und die das Gelenk umgebende Muskulatur. Die biologischen Prozesse im Knorpel führen zu einer enzymatisch vermittelten Degradation von Typ II Kollagen und den Proteoglycanen. Über die Synovialis werden proinflammatorische Zytokine in das Gelenk und den Organismus sezerniert, worunter die Chondrozyten eine Hypertrophie und Apoptose entwickeln.

Eine Verminderung der gelenkführenden Muskulatur steht am Beginn und nicht am Ende der Arthroseentwicklung.

Die benannten Risikofaktoren (Achse und Gelenkmechanik, sowie sportliche oder arbeitstägliche Belastung) bewirken bei Überschreiten der Gelenkhomeostase den Beginn der Arthroseentwicklung. Ein metabolisches Syndrom wirkt sich über das erhöhte Körpergewicht, zusätzlich durch eine systemische Entzündungskonstellation verstärkend auf die Arthroseentwicklung aus. Das vermehrt vorhandene Fettgewebe wirkt bei den Patienten mit metabolischem Syndrom als endokrines Organ und sezerniert Zytokine, die als Adipokine bezeichnet werden.

**Genetik und Epigenetik** Mittels Genom-weiter Assoziationsstudien werden Zusammenhänge zwischen der individuellen genetischen Ausstattung und der Arthroseentwicklung hergestellt. Aus der Zwillingsforschung ist die unterschiedliche Erkrankungswahrscheinlichkeit für Hüft- und Kniegelenk bei gleicher genetischer Ausstattung gezeigt worden. Die Epigenetik beschäftigt sich mit dem Zusammenspiel zwischen der genetischen Information und den molekularen Mechanismen, die zu einer unterschiedlichen Ausprägung führen. Einfluss darauf haben das Erbgut selbst, Umwelteinflüsse und stochastische Zufälle. Der wichtigste bisher beschriebene Mechanismus ist die DNA-Methylierung. Mit bevölkerungsbasierten Kollektiven sind anhand von einfachen Merkmalen Kellgren-Lawrence Score des Gelenkes, der Quadricepskraft, des Körpergewichtes und der Depressivität unterschiedliche Phänotypen der Arthrose beschrieben worden. Künftig wird eine stärker individualisierte Therapie in Hinblick auf den Phänotyp erwartet.

**ABSTRACT**

Full thickness cartilage loss is the main pathoanatomic criterion for the multifactorial disease of osteoarthritis.

**Epidemiology and prognosis** The incidence of osteoarthritis rises with age and affects almost 20% of the population over 60 years. The joints of the hands are most often affected, followed by the hip and knee. Progression of the disease is experienced by one third of patients within 10 years.

**Influencing factors biomechanics, sports and body weight** Leg axis deviation as well as the femoroacetabular impingement syndrome of the hip are biomechanic risk factors. The single most important risk factor for osteoarthritis of the knee is increased body weight. International competitive sports or physical work with carrying heavy weights are further risk factors for osteoarthritis.

**Clinical diagnosis, imaging and quality of life** Osteoarthritis patients suffer from pain at rest and activity. Plain radiographs in two planes under body weight are the gold standard for diagnosis. MRI scans are needed for early diagnosis. Quality of life is reduced and mental health may be impaired in osteoarthritis patients.

**Pathogenesis** First and foremost, osteoarthritis originates from the cartilage, subchondral bone, synovium and the muscles surrounding the joint. Biologic processes lead to enzymatic degradation of type II collagen and proteoglycan. Inflammatory cytokines are released into the joint and the organism

from the synovia. These cytokines cause hypertrophy and apoptosis of chondrocytes.

The weakening of the muscles occurs in the beginning of the osteoarthritic process and not as consequence.

The aforementioned risk factors (axis deviation, joint biomechanics, sports and workload) initiate the development of osteoarthritis once the equilibrium state of the joint is disturbed. In addition to increased body weight, the metabolic syndrome causes chronic systemic inflammation accelerating the process. The adipose tissue of patients with metabolic syndrome acts as an endocrine organ releasing proinflammatory cytokines named adipokines.

**Genetics and epigenetics** The association between the individual genetic information and the development of osteoarthritis is being investigated by genome-wide association studies. The different probability for the development of osteoarthritis of the hip and knee has been studied in twins. Epigenetics deals with the interaction between the genetic information, molecular mechanisms and different realisation of clinical phenotypes, influencing factors being the genetic make-up, environmental exposures and stochasticity. The single most important mechanism is DNA methylation. Simple attributes such as the Kellgren-Lawrence Score of the joint, power of quadriceps muscle, body weight and depression have been used in population-based studies to differentiate phenotypes of osteoarthritis. A more individualised treatment based on the phenotype is expected in the future.

## Einleitung und Definition der Arthrose

Arthrose ist eine wesentliche Ursache für Schmerz, körperliche Beeinträchtigung und sozioökonomische Kosten im Gesundheitswesen [1]. Die Erkrankungsbelastung ist hoch und steigt z. B. in den nordischen Staaten weiter an. Dabei spielen die Steigerung der Bevölkerungszahlen, das zunehmende Alter und die Fettleibigkeitsepidemie eine Rolle. Insbesondere in der Zukunft ist mit weiter steigenden Zahlen von Arthrosepatienten zu rechnen [2].

Als klinisches Syndrom ist die Arthrose durch Gelenkschmerz, unterschiedlich ausgeprägte Funktionsbeeinträchtigungen und eine Verminderung der Lebensqualität gekennzeichnet [3].

Pathoanatomisch ist die fortschreitende Destruktion des hyalinen Gelenkknorpels [4] das Korrelat der Arthrose. Im Verständnis der Erkrankung geht man jedoch nicht mehr vom reinen Knorpelverschleiß aus [5], sondern fasst die Arthrose als multifaktorielle Erkrankung auf, an deren gemeinsamer Endstrecke der Knorpelverschleiß steht [1, 6, 7].

## Epidemiologie und Erkrankungsprognose

Die Arthrose betrifft 10% der Männer und 18% der Frauen über 60 Jahre [1] und zeigt dabei eine steigende Erkrankungsinzidenz mit zunehmendem Lebensalter. In einer Querschnittstudie aus Deutschland war die Erkrankungsinzidenz mit 21,8% noch höher. Frauen hatten auch in dieser Studie höhere Inzidenzen als Männer (23,9 vs. 18,3%) und es fand sich eine Steigerung der Erkrankungsinzidenz bei zunehmendem Alter [8].

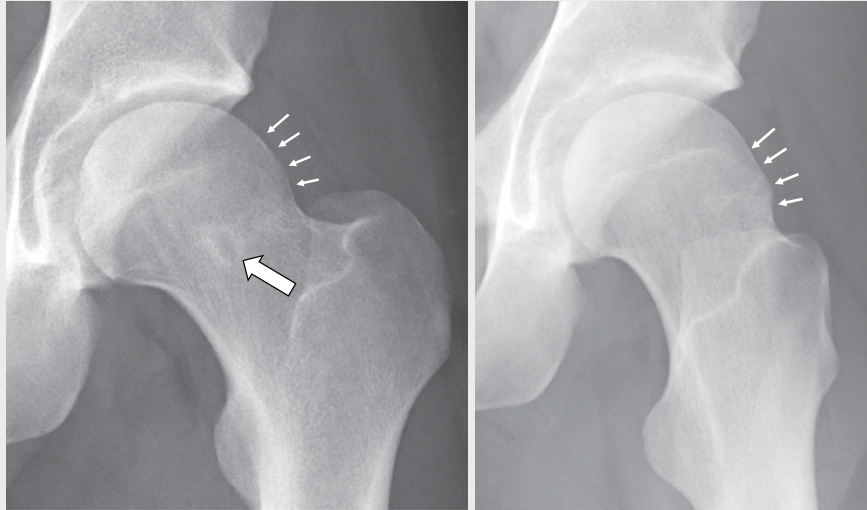
Die Inzidenz der Gonarthrose steigt dabei stärker, als es auf der Basis von verlängerter Lebenserwartung und ansteigendem BMI zu erwarten wäre. Möglicherweise spielen veränderte Lebensumstände mit geringerer körperlicher Aktivität dabei eine relevante Rolle [9].

Am häufigsten sind davon die Hüft- und Kniegelenke sowie die kleinen Gelenke an der Hand betroffen [3]. Betroffene Patienten weisen häufig Beschwerden an mehr als einem Gelenk auf. Patienten mit Arthrosen der Hände weisen ein 3-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Cox- oder Gonarthrose verglichen mit Patienten ohne Arthrosen der Hände auf [10].

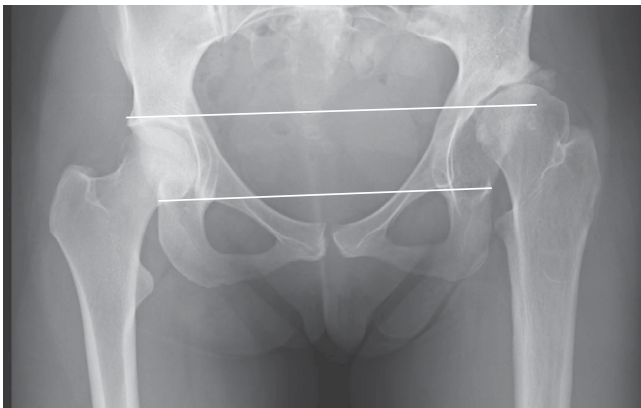
Die Arthrose ist keine zwangsläufige Erkrankung des Alters und schreitet auch nicht grundsätzlich fort. Es liegt eine Reihe von langfristigen klinischen und radiologischen Verlaufsstudien mit einer Beobachtungszeit von mehr als 10 Jahren vor. Dabei wurde in einigen Studien nur etwa bei einem Drittel der beobachteten Patienten, in anderen Studien bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten die Progression der Arthrose beobachtet [11].

## Einflussfaktoren: Biomechanik, Sport, Körpergewicht und körperliche Belastung

Insbesondere am Hüftgelenk ist die Bedeutung des femoroacetabulären Impingement als wesentliche Ursache der Coxarthrose herausgearbeitet worden. Dabei kommt es durch das biomechanische Engpassyndrom zur Abscherung des anterosuperioren Labrum vom Gelenkknorpel und in der Folge zum Knorpelschaden in diesem Bereich [12] (► **Abb. 1**).



► **Abb. 1** Femoroacetabuläres Impingement CAM Typ. Kopf-Halsübergangsstörung und kleine Schenkelhalszyste.



► **Abb. 2** Dysplasiecoxarthrose links mit ansteigendem Pfannendach, Lateralisation des Hüftkopfes und Coxa valga et antetorta.

Weiterhin ist am Hüftgelenk die Dysplasie mit mangelnder Hüftkopfüberdachung, pathologisch erhöhter Antetorsion des proximalen Femur und einer Coxa valga das andere Beispiel für eine biomechanisch relevante Deformität [13] die zum vorzeitigen Gelenkverschleiß führt (► **Abb. 2**).

Für das Kniegelenk stellen Varus- und Valgusabweichungen von der neutralen biomechanischen Achse einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Gonarthrose dar [14]. Eine Beinverkürzung führt auf der Seite des verkürzten Beines ebenfalls zu einer Risikosteigerung für eine Arthroseentwicklung [15] (► **Abb. 3**).

Für die Deformitäten CAM Impingement der Hüfte und die Tibia vara mit Achsabweichung ist der Zusammenhang zwischen dem Auftreten dieser Deformität und einer hohen körperlichen Beanspruchung im Rahmen sportlicher Aktivitäten während des Wachstums gezeigt worden. Jedoch kommt es nicht bei allen Patienten mit diesen Deformitäten zwangsläufig zur Arthroseentwicklung [16]. Offensichtlich spielen weitere Faktoren noch eine Rolle. Jedoch führt eine fortgesetzte starke körperliche Beanspruchung bei

Athleten, die auf internationaler Ebene konkurriert haben, zu einer erhöhten Arthroserate verglichen mit der Normalbevölkerung [17].

Ein erhöhtes Körpergewicht mit adipösem BMI ist der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer Gonarthrose. Hierbei ist zunächst die hohe mechanische Belastung von Bedeutung. In dem gegenwärtigen Konzept einer multifaktoriellen Genese der Arthrose sind die mit Übergewicht einhergehenden metabolischen Effekte und typischen Lebensgewohnheiten verstärkende Einflussfaktoren.

Unter der Fragestellung der berufsbedingten Faktoren für die Entwicklung einer Gonarthrose ist eine Fall-Kontrollstudie (ArGoN – Arbeit und Gonarthrose) durchgeführt worden [18]. Die zuvor angesprochenen Risikofaktoren (Achsabweichung, sportliche Aktivität, berufliche Belastung, Tragen von Lasten, andauerndes Arbeiten in knieender Haltung und weitere, siehe ► **Tab. 1**) wurden im Rahmen eines Interviews erfasst und sind einem logistischen Regressionsmodell in Hinblick auf ihre Bedeutung für die Arthroseentwicklung bewertet worden. Die Risikofaktoren sind getrennt nach den Geschlechtern ausgewertet worden. Bei allen signifikanten Risikofaktoren ergab sich ein unterschiedliches OR (odds ratio). Für den anamnestischen Faktor „Kniebeschmerzen als Kind“ ergibt sich nur bei Frauen ein signifikanter Einfluss, während dieser Faktor für Männer ohne Effekt auf die Entwicklung einer Gonarthrose ist. (► **Abb. 4, 5**)

Auch die Belastung des Hüftgelenkes durch wiederholtes Tragen schwerer Lasten ist zwischenzeitlich als signifikanter Risikofaktor für eine Coxarthrose etabliert [19]. Aus welchem Grund sich ein erhöhtes Körpergewicht unterschiedlich stark in der Arthroseentwicklung zwischen Knie- und Hüftgelenk auswirkt ist, aktuell noch unbekannt [20].

## Klinische Diagnose und Bildgebung

Patienten mit Arthrose leiden in der Regel unter Schmerzen, einer Einschränkung der Beweglichkeit und Funktionseinbußen. In der körperlichen Untersuchung werden diese Beeinträchtigungen in



► **Abb. 3** Beinlängendifferenz. Beinverkürzung von 3,9cm mit konsekutivem Beckenschiefstand.

der Regel nachvollzogen. Für die Diagnosestellung einer Arthrose werden dann in der Regel Röntgenaufnahmen des betroffenen Gelenkes in 2 Ebenen unter Belastung erstellt und es wird zumindest eine mehr als hälftige Verschmälerung des Gelenkspaltes nachgewiesen. Bei besonderen Fragenstellungen, wie z. B. der Valgusgonarthrose ist die Rosenberg-Aufnahme nützlich und die Retropatellararthrose wird am zuverlässigsten durch Röntgenaufnahmen des Kniegelenkes in 3 Ebenen (a.p., seitlich und Patella tangential) gestellt [21]. Alternativ kann der Nachweis eines strukturellen Schadens auch im MRT nachgewiesen werden [22].

Insbesondere die Variabilität der Beschwerden erschwert eine zuverlässige Diagnosestellung in den Frühphasen der Arthrose. Dies trifft auch auf die native Röntgendiagnostik zu, da die frühe Diagnosestellung einer Arthrose durch die Gelenkspaltverschmälerung nur eine eingeschränkte Zuverlässigkeit aufweist [1].

Mit speziellen MRT Untersuchungstechniken kann zwischen normalen und degeneriertem Knorpel unterschieden werden, hierfür werden spezifische T2 Sequenzen genutzt [23].

Das Knochenmarködem des Tibiaplateaus im MRT ist mit den histologischen Ergebnissen der Resektate, die im Rahmen der Implantation einer Knieprothese gewonnen wurden, korreliert worden [24]. Hierbei zeigt sich eine Schädigung des periartikulären Knochens mit verstärkter Knochenresorption und verminderter Osteozytendichte und Knorpelhöhe in den kernspintomografisch auffälligen Bereichen. Die histologischen Untersuchungsergebnisse der Studie entsprechen den formulierten biologischen Vorgängen im subchondralen Knochen [25]. In einer großen Kohortenstudie sind die degenerativen Veränderungen der Kniegelenke mittels MRT untersucht worden. Im reinen Interviewverfahren wurde nach Knieschmerzen gefragt, eine körperliche Untersuchung zur Validierung von Arthrosesymptomen oder eine Abschätzung der Aktivität erfolgte nicht. Mit zunehmendem Alter konnten sowohl bei symptomatischen als auch bei asymptomatischen Patienten degenerative Veränderungen der Kniegelenke nachgewiesen werden [26].

## Patientenbezogene Lebensqualität

Die allgemeine patientenbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Arthrose zeigt deutlich schlechtere Ergebnisse verglichen mit Kontrollpatienten vergleichbaren Alters. Für die Behandlung der Arthrose sind spezielle Instrumente mit differenzierter Erhebung der Schmerzempfindung entwickelt und publiziert worden [27]. Insbesondere die Schmerzwahrnehmung wirkt sich negativ auf das soziale Leben aus: Für jüngere Patienten mit Arthrose werden die Erkrankung und die damit einhergehenden Einschränkungen im individuellen und beruflichen Leben als besonders störend empfunden [28]. Für Arthrosepatienten ist über die direkte Beeinträchtigung der Körperfunktion hinaus ein Verlust an sozialer Teilhabe nachgewiesen. Die körperliche Beeinträchtigung wirkt sich nach Bildungsstand, sozialer Unterstützung und den Bewältigungsstrategien unterschiedlich stark aus [29]. Dabei kommt es zu einer Beeinträchtigung der mentalen Gesundheit und dem Ansteigen depressiver Verstimmungen [30].

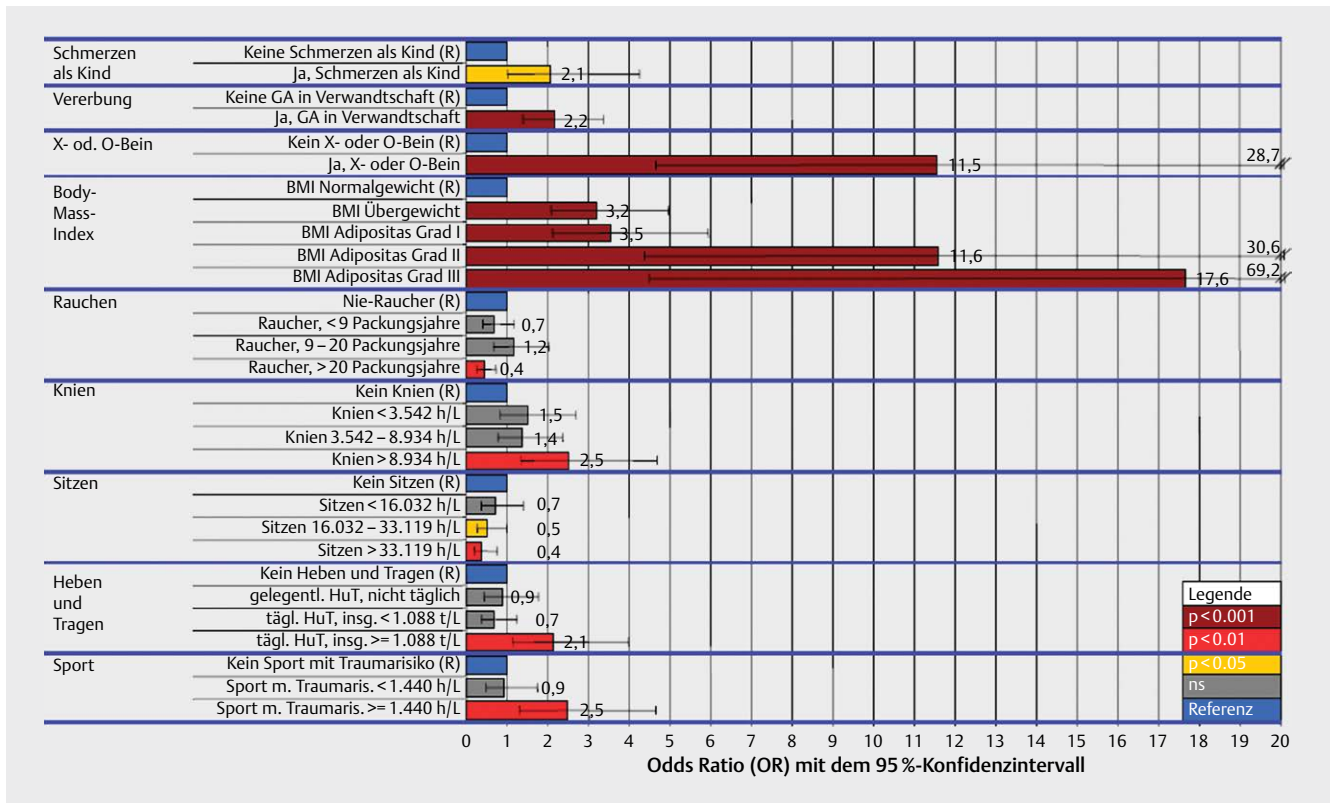
## Pathophysiologie

Die Arthrose ist ursprünglich als rein mechanische Erkrankung charakterisiert durch Knorpelabrieb verstanden worden [7]. Neben dem Knorpelverlust kommt es jedoch zur Remodellierung des Knochens direkt im Gelenk, aber auch in den subchondralen Abschnitten des Gelenkes. Die aktivierte Arthrose ist weiterhin durch Ergussbildung im Gelenk mit einer begleitenden Entzündung [3] der Synovialis und der paraartikulären Gewebe gekennzeichnet.

Aktuell wird die Arthrose daher als multifaktorielle Erkrankung verstanden, an deren gemeinsamer Endstrecke der Knorpelverlust steht. Anteil daran haben der Gelenkknorpel, die Synovialis, der subchondrale Knochen, die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe [6].

## Gelenkhomeostase und Arthrosebeginn

Unter rein biomechanischen Gesichtspunkten ist die Belastbarkeit des Kniegelenkes in Hinblick auf verschiedene Funktionen formuliert worden [31]. Unterschieden wurde dabei die Belastbarkeit für eine einzelne Maximalbelastung und die Belastung durch Repetition bei geringer Belastung. Sofern die Belastungsgrenzen beach-



► **Abb. 4** Ergebnisse der ArGon-Studie als relatives Chancenverhältnis (Odds ratio) differenziert nach Geschlecht (Frauen) [18].

tet werden, befindet sich das Gelenk in einer Homöostase und nimmt auch bei dauerhafter Inanspruchnahme keinen Schaden. Oberhalb der Belastungsgrenze kommt es zur Überlastung und langfristigen Schädigung, bei Unfällen zu einer direkten strukturellen Schädigung des Gelenkes. Die Gelenkschädigung führt dann mittel- bis kurzfristig zur Arthrose.

Diese grundsätzliche Überlegung der Belastbarkeit eines Gelenkes und seiner Homöostase kann neben der mechanischen Betrachtung auch auf biologische Prozesse und die beteiligten Gewebe verallgemeinert werden. Bei Überlastung des Gelenkes entsteht eine Schädigung des Gelenkes, die im Verlauf in der Arthrose mündet. Sehr häufig ist diese initiale Überlastung und Schädigung zunächst klinisch stumm oder führt nur für kurze Zeit zu klinischen Beschwerden. Die Erfolgsaussichten regenerativer gelenkerhaltender Therapien hängen insbesondere von einer zuverlässigen Diagnose dieser Gelenkschädigung und den frühen Arthrostadien ab [32].

## Gelenkknorpel

Bei einer verstärkten Gelenkbelastung kommt es zur Aktivierung von Stoffwechselprozessen im Knorpel und dem Gelenkraum. Histologisch können hypertrophe Chondrozyten im Knorpel sowie eine Apoptose von Chondrozyten im Bereich des subchondralen Knochens nachgewiesen werden [1]. Im Rahmen der Arthroseentwicklung kommt es zu einer Dysregulation zwischen katabolem und anabolem Stoffwechsel in der Knorpelmatrix mit Überwiegen der katabolen Prozesse. Dabei kommt es zur Degeneration von Typ II Kollagen und Proteoglycanen. An den katabolen Effekten sind aktivierte Enzyme der Metallo-Matrixproteasen und Aggrecan beteiligt.

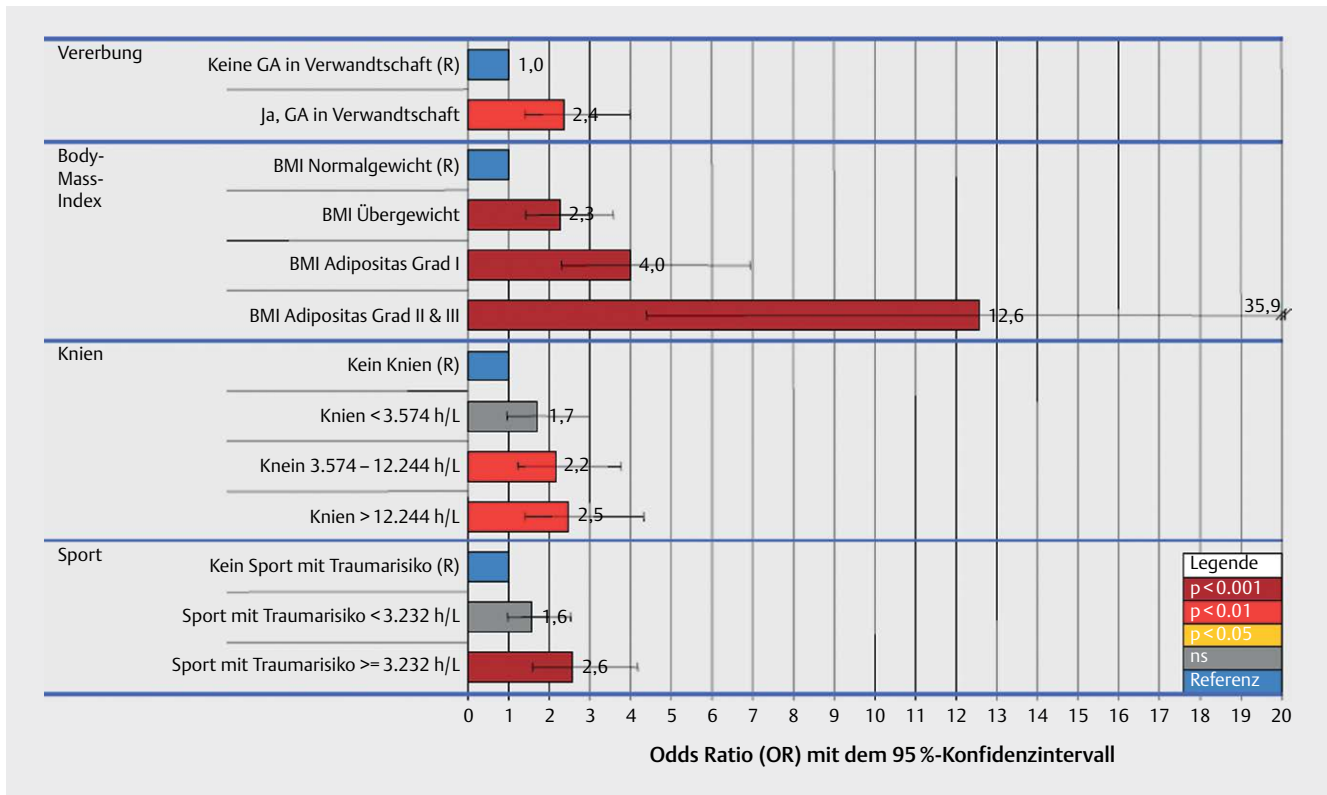
Grundsätzlich erscheinen auch anabole Stoffwechselprozesse mit Kollagen II und Proteoglykansynthese möglich zu sein und würden damit einer Knorpelregeneration entsprechen. Experimentell kann dies durch Aktivierung von Fibroblastenwachstumsfaktoren (FGF-2, FGF-18) oder auch durch BMP-7 erreicht werden [33].

## Synovialis

Die Synovia unterstützt bei normaler Gelenkfunktion die Gleitfähigkeit der Gelenkpartner durch Sekretion von Hyaluronsäure und Lubricin sowie dem Austausch der Synovialflüssigkeit [1]. Die Inflammation stört die normale Funktion der Synovialis und ist ein relevanter Treiber des Arthroseprozesses. Dabei kommt es zur zellulären Infiltration der Synovialis mit Makrophagen und T-Zellen. In der Synovia und dem Serum der Patienten kommt es zur Erhöhung der Konzentration proinflammatorischer Zytokine (Interleukine und TNF $\alpha$ ). Die Versorgung der Chondrozyten wird hierdurch beeinträchtigt. Es besteht ein kataboler Stoffwechsel im Gelenk. Die Inflammation wird durch den Arachidonsäurestoffwechsel vermittelt und kann sowohl durch Kortison und als auch COX-2 Inhibitoren vermindert werden [6].

## Subchondraler Knochen

Die subchondrale Sklerosierung stellt wahrscheinlich den ersten Schritt der Arthrose dar und entspricht einer erneuten enchondralen Ossifikation. Es kommt also zum Verlust von Knorpelanteilen im Bereich der Grenzlamelle. Durch die erhöhte Steifigkeit wird der Knorpel bei normalen Belastungen bereits verstärkt mechanisch belastet. Es folgt die Formation von Osteophyten und die Bildung



► **Abb. 5** Ergebnisse der ArGon-Studie als relatives Chancenverhältnis (Odds ratio) differenziert nach Geschlecht (Männer) [18].

► **Tab. 1** Untersuchte Prädiktoren für die Entwicklung einer Gonarthrose (nach ArGon).

Einflussfaktoren für die Entwicklung einer Gonarthrose	
Modifizierbare individuelle Faktoren Lebensstil	Rauchen
	BMI
	Alkoholkonsum
	Schulabschluss
	Metabolisches Syndrom
Körperliche Faktoren	Körpergröße
	Beinlängendifferenz
	X- oder O-Beinstellung
Berufliche Faktoren	Sitzen
	Stehen
	Arbeiten in Zwangshaltung
	Knien mit Zeitangabe
	Tragen schwerer Lasten
Freizeitfaktoren	Sportliche Aktivität
	Sportarten mit und ohne Traumarisiko
	Differenziert nach der Zeit

von subchondralen Zysten. In experimentellen Untersuchungen an humanen Osteoblasten wird durch zyklische Belastungen die Bildung von inflammatorischen Zytokinen ausgelöst [25]. Denkbar

ist sowohl die rein mechanische Überlastung außerhalb der Gelenk-homöostase als auch die Übertragung vermehrter Belastungen durch die nachlassenden mechanischen Eigenschaften des darüber liegenden Knorpels.

Da die subchondralen Knochenabschnitte gut innerviert sind, tragen die Sklerosierungen in diesem Bereich wahrscheinlich zum Arthroseschmerz bei [1]. Durch Strontiumranelat oder den Protease Inhibitor Kathepsin K wird die Resorption im subchondralen Knochen vermindert und tierexperimentell die Arthroseprogression verlangsamt. Klinische Studien sind wegen relevanter Nebenwirkungen abgebrochen worden [6]. Ein ähnlicher Wirkmechanismus kann für die Schmerzverminderung durch Bisphosphonate angenommen werden und wurde in einer systematischen Übersichtsarbeit gezeigt [34].

### Muskulatur

Die verminderte Muskelkraft des Quadriceps bei Gonarthrosepatienten ist seit längerer Zeit bekannt. Biomechanische Untersuchungen haben gezeigt, dass bei Probanden mit Nervenblockade des Quadriceps die Impulsbelastungen bei Fersenauftritt erheblich ansteigen [5]. Bei verminderter Muskelkraft und Kontrolle des Kniegelenkes kommt es also bei alltäglicher Belastung zur mechanischen Überlastung des Gelenkes. Die Beobachtung zeigt sich konsistent in weiteren Studien. Aktuell ist eine verminderte Muskeldichte und -Atrophie auch bei Patienten mit milder Coxarthrose gezeigt worden [35]. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, dass die muskuläre Beeinträchtigung am Beginn der Erkrankung steht und nicht die Folge der etablierten Arthrose ist. Die eingeschränkte muskuläre Kontrolle des Gelenkes wird als vergleichbarer Risikofaktor wie ein ligamentär instabiles Gelenk aufgefasst [5].

Die körperliche Aktivität ist in den Lebensphasen unterschiedlich, nimmt jedoch insgesamt in der Allgemeinbevölkerung ab. Die allgemeinen Folgen sind erheblich. Inaktivität ist der 4. häufigste Grund für das Versterben weltweit. Die individuelle Aktivität hängt von vielen Faktoren ab, die wichtigsten sind Geschlecht, Alter und der Gesundheitszustand. Die Motivation und das soziale Umfeld sowie zunehmende Digitalisierung nehmen einen relevanten Einfluss auf Aktivität und den Muskelstatus [36]. Die körperliche Alterung und chronische Entzündungsprozesse haben ebenfalls einen negativen Effekt auf den Muskelstatus [37].

## Arthrose, metabolisches Syndrom und chronische Entzündungsprozesse

Der zunehmend passive Lebensstil in den OECD Staaten führt zu verschiedenen metabolischen Erkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankungen und hat einen Einfluss auf die Mortalität dieser chronischen Erkrankungen [36, 38]. Der Allgemeinzustand dieser Patienten ist durch ein deutlich erhöhtes Körpergewicht bis zur Fettleibigkeit gekennzeichnet und führt zu einer rasch ansteigenden Anzahl endoprothetischer Versorgungen aufgrund einer fortgeschrittenen Arthrose [39]. Neben den direkten Folgen des metabolischen Syndroms als Diabetes mellitus ist die damit verbundene erhöhte Mortalität und deren Ursachen Gegenstand der Forschung. Für die Arteriosklerose ist die These einer chronischen Inflammation, vermittelt über einen gestörten Fettstoffwechsel mit Freisetzung inflammatorischer Zytokine formuliert. Bei fettleibigen Patienten entstehen größere Mengen weißen Fettgewebes, Leptin wird sezerniert und verursacht die Infiltration des Fettgewebes durch Makrophagen [40]. In der Wechselwirkung zwischen den im Übermaß vorhandenen Adipozyten und den Makrophagen kommt es zur Differenzierung der Makrophagen in T-Zellen und einer verstärkten Sekretion proinflammatorischer Zytokine [41]. Das Fettgewebe wird dann als endokrines Organ aufgefasst und die sezernierten Zytokine als Adipokine klassifiziert. Das erste nachgewiesene Zytokin war Leptin, zwischenzeitlich sind eine Reihe weiterer Zytokine beschrieben [42]. Diese chronische Inflammation wird für die Schädigung des Endothels in den Gefäßen und damit für die Entwicklung der Arteriosklerose verantwortlich gemacht.

Bei Patienten mit chronischen Inflammation ist die Entwicklung der Arthrose im Bereich der Hände doppelt so häufig verglichen mit normalgewichtigen Patienten [43]. Die zugrundeliegende Hypothese formuliert einen Zusammenhang zwischen der systemischen Inflammation und der Gelenkschädigung.

In einer Studie an Frauen fanden sich bei erosiven Verlaufsformen eine Erhöhung von Adiponectin, aber keine Erhöhung von CRP [44]. In einer deutschen Kohortenstudie zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen einer spezifischen CRP Erhöhung (HsCRP) und dem Schmerzniveau bei Arthrosepatienten [45].

## Genetik, Epigenetik und Phänotypen der Arthrose

In der klassischen Genetik werden aktuell Genom-weite Assoziationsstudien mit bestimmten Arthroseformen, z. B. der Handarthrose durchgeführt. Als Ergebnis werden positive Zusammenhänge zwischen einer genetischen Ausstattung mit der Wahrscheinlichkeit eines Hüftgelenkersatzes statistisch abgesichert. Eine weitergehende

therapeutische Konsequenz ergibt sich gegenwärtig nicht aus diesen Daten [46].

Interessanter ist die Beobachtung zur Bedeutung der genetischen Faktoren bei ein- und zweieiigen Zwillingen in Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit einer Gon- oder Coxarthrose: Die Auswertung nutzt Daten aus dem norwegischen Zwillings- und Endoprothesenregister. Dabei zeigt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit für eineiige Zwillinge, ebenfalls an einer behandlungsbedürftigen Coxarthrose zu erkranken, verglichen mit der Wahrscheinlichkeit einer behandlungsbedürftigen Gonarthrose. Für die Gonarthrose ist das Körpergewicht ein stärkerer Risikofaktor als die genetischen Faktoren [47].

## Epigenetik

Die Epigenetik untersucht das Zusammenspiel zwischen der genetischen Information und molekularen Mechanismen, die zu einer unterschiedlichen Aktivierung von Genen und damit zu unterschiedlichen Phänotypen führt. Dabei werden die epigenetischen Informationen durch das Erbgut selbst, die Umweltexposition und stochastische Zufälle bestimmt. Der aktuell wichtigste molekulare Mechanismus ist die DNA-Methylierung. Daneben sind noch Histone und nicht-kodierende RNA Sequenzen als molekulare Mechanismen beschrieben [48].

Interessant sind die Beobachtungen, dass Lebensumstände der Vorfahren Bedeutung für unsere Erkrankungswahrscheinlichkeit z. B. für einen Diabetes mellitus haben. Studien konnten die DNA-Methylierung bestimmter Gene, die für Stoffwechselprozesse kodieren bei der nachfolgenden Generation nachweisen. Die Epigenetik hat auch direkten Einfluss: Für den Bewegungsapparat konnte durch körperliche Aktivität eine DNA-Methylierung im Skelettmuskel nachweisen werden [49].

## Phänotypen der Arthrose

Klinisch sind neben dem Knorpelverschleiß unterschiedliche Ausprägungsformen in Hinblick auf Synovialitis, Erguss- und Osteophytenbildung und den subchondralen Knochen bekannt. Die Patienten unterscheiden sich weiterhin in Hinblick auf die Muskelkraft der unteren Extremität und die mentale Gesundheit. Im Rahmen einer Clusteranalyse an 551 Patienten der Amsterdamer Osteoarthrose Kollektives (AMS-OA) wurden 4 einfache klinische Parameter erhoben: Quadriceps-Kraft, BMI, radiologischer Schweregrad der Arthrose nach Kellgren/Lawrence und die Depressivität. Aus der Clusteranalyse ergab sich die Unterscheidung in insgesamt 5 unterschiedliche klinische Erscheinungsformen der Arthroseerkrankung: Geringe Gelenkschädigungstyp, Kräftiger Muskeltyp, schwerer radiologische Arthrosetyp, Fettleibiger Typ und depressiv verstimmter Typ [50]. Die unterschiedliche klinische Ausprägung ist nach Meinung der Autoren durch den unterschiedlichen Einfluss von Risikofaktoren, Lebensgewohnheiten und der genetischen Ausstattung der Patienten bedingt und ist in der Zukunft für eine individualisierte Behandlung der Patienten von Bedeutung.

## Interessenkonflikt

Reisekostenerstattung und Vortragshonorare Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik, Referententätigkeit für MedUpdate (2018) Orthopädie – Arthrose, Veranstaltung RookieKurs, Knieendoprothetik Johnson Johnson, Wittenberger Thesentage Fa. Mathys.

## Literatur

- [1] Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R et al. Osteoarthritis. *The Lancet* 2015; 386: 376–387
- [2] Kiadaliri AA, Lohmander LS, Moradi-Lakeh M et al. High and rising burden of hip and knee osteoarthritis in the Nordic region, 1990–2015. *Acta Orthop* 2018; 89: 177–183
- [3] Carville S. NICE Guideline Template.
- [4] Schrenker S, Gao L, Cucchiari M et al. Zukunftsaspekte der klinischen Arthrotherapie im Kontinuum der translationalen Forschung. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2019
- [5] Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA et al. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2006; 65: 1261–1264
- [6] Tonge DP, Pearson MJ, Jones SW. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics. *Osteoarthritis and cartilage* 2014; 22: 609–621
- [7] Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and cartilage* 2013; 21: 16–21
- [8] Postler A, Ramos AL, Goronzy J et al. Prevalence and treatment of hip and knee osteoarthritis in people aged 60 years or older in Germany: an analysis based on health insurance claims data. *Clinical interventions in aging* 2018; 13: 2339–2349
- [9] Wallace J, Worthington S, Felson DT et al. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20<sup>th</sup> century. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2017; 114: 9332–9336
- [10] Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Reijman M et al. Does hand osteoarthritis predict future hip or knee osteoarthritis? *Arthritis and rheumatism* 2005; 52: 3520–3527
- [11] Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The Impact of Osteoarthritis. *Clinical orthopaedics and related research* 2004; 427: 56–515
- [12] Ganz R, Leunig M, Leunig-Ganz K et al. The etiology of osteoarthritis of the hip: an integrated mechanical concept. *Clinical orthopaedics and related research* 2008; 466: 264–272
- [13] Wyles CC, Heidenreich MJ, Jeng J et al. The John Charnley Award: Redefining the Natural History of Osteoarthritis in Patients With Hip Dysplasia and Impingement. *Clinical orthopaedics and related research* 2017; 475: 336–350
- [14] Harvey WF, Yang M, Cooke TDV et al. Association of leg-length inequality with knee osteoarthritis: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2010; 152: 287–295
- [15] Sharma L, Song J, Felson DT et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA* 2001; 286: 188–195
- [16] Agricola R, Waarsing JH, Arden NK et al. Cam impingement of the hip: a risk factor for hip osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology* 2013; 9: 630–634
- [17] Kujala UM, Kaprio J, Sarna S. Osteoarthritis of weight bearing joints of lower limbs in former elite male athletes. *BMJ (Clinical research ed.)* 1994; 308: 231–234
- [18] Klußmann A. ed Fall-Kontroll-Studie zur Bewertung von beruflichen Faktoren im Zusammenhang mit Gonarthrosen. Die ArGon-Studie; Forschung Projekt F 2096. Dortmund: BAuA; 2010
- [19] Bergmann A, Bolm-Audorff U, Krone D et al. Hüftgelenksarthrose: Körperliche Belastung im Beruf als Risiko. *Deutsches Arzteblatt international* 2017; 114: 581–588
- [20] Mork PJ, Holtermann A, Nilsen TIL. Effect of body mass index and physical exercise on risk of knee and hip osteoarthritis: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *Journal of epidemiology and community health* 2012; 66: 678–683
- [21] Duncan RC, Hay EM, Saklatvala J et al. Prevalence of radiographic osteoarthritis—it all depends on your point of view. *Rheumatology (Oxford, England)* 2006; 45: 757–760
- [22] Lützner J, Lange T, Schmitt J et al. S2k-Leitlinie: Indikation Knieendoprothese : Evidenz- und konsensbasierte Indikationsstellung in der Knie-Endoprothetik (EKIT-Knie). *Der Orthopäde* 2018; 47: 777–781
- [23] Soellner ST, Goldmann A, Muelheims D et al. Intraoperative validation of quantitative T2 mapping in patients with articular cartilage lesions of the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 2017; 25: 1841–1849
- [24] Muratovic D, Findlay DM, Cicuttini FM et al. Bone matrix microdamage and vascular changes characterize bone marrow lesions in the subchondral bone of knee osteoarthritis. *Bone* 2018; 108: 193–201
- [25] Sanchez C, Pesesse L, Gabay O et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis and rheumatism* 2012; 64: 1193–1203
- [26] Guermazi A, Niu J, Hayashi D et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ (Clinical research ed.)* 2012; 345: e5339
- [27] Maillefert JF, Kloppenburg M, Fernandes L et al. Multi-language translation and cross-cultural adaptation of the OARS/OMERACT measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (ICOAP). *Osteoarthritis and cartilage* 2009; 17: 1293–1296
- [28] Gignac MAM, Davis AM, Hawker G et al. “What do you expect? You're just getting older”: A comparison of perceived osteoarthritis-related and aging-related health experiences in middle- and older-age adults. *Arthritis and rheumatism* 2006; 55: 905–912
- [29] Cook C, Pietrobon R, Hegedus E. Osteoarthritis and the impact on quality of life health indicators. *Rheumatology international* 2007; 27: 315–321
- [30] Patten SB, Williams JV, Wang J. Mental disorders in a population sample with musculoskeletal disorders. *BMC musculoskeletal disorders* 2006; 7: 37
- [31] Dye The Knee as transmission envelope *CORR* 1996
- [32] Angele P, Madry H, Kon E. Early OA: point of no return or a chance for regenerative approaches. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 2016; 24: 1741–1742
- [33] Ellsworth JL, Berry J, Bukowski T et al. Fibroblast growth factor-18 is a trophic factor for mature chondrocytes and their progenitors. *Osteoarthritis and cartilage* 2002; 10: 308–320
- [34] Davis AJ, Smith TO, Hing CB et al. Are bisphosphonates effective in the treatment of osteoarthritis pain? A meta-analysis and systematic review. *PloS one* 2013; 8: e72714
- [35] Loureiro A, Constantinou M, Diamond LE et al. Individuals with mild-to-moderate hip osteoarthritis have lower limb muscle strength and volume deficits. *BMC musculoskeletal disorders* 2018; 19: 303
- [36] Bauman AE, Reis RS, Sallis JF et al. Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not? *The Lancet* 2012; 380: 258–271
- [37] Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ et al. Obesity, Metabolic Syndrome, and Musculoskeletal Disease: Common Inflammatory Pathways Suggest a Central Role for Loss of Muscle Integrity. *Frontiers in physiology* 2018; 9: 112
- [38] Lee I-M, Shiroma EJ, Lobelo F et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet* 2012; 380: 219–229
- [39] George J, Klika AK, Navale SM et al. Obesity Epidemic: Is Its Impact on Total Joint Arthroplasty Underestimated? An Analysis of National Trends. *Clinical orthopaedics and related research* 2017; 475: 1798–1806
- [40] Vieira-Potter VJ. Inflammation and macrophage modulation in adipose tissues. *Cellular microbiology* 2014; 16: 1484–1492



- [41] Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC et al. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2011; 70: 408–417
- [42] Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *The Journal of endocrinology* 2014; 220: T47–T59
- [43] Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Annals of the rheumatic diseases* 2010; 69: 761–765
- [44] Filková M, Lisková M, Hulejová H et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009; 68: 295–296
- [45] Stürmer T, Brenner H, Koenig W et al. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Annals of the rheumatic diseases* 2004; 63: 200–205
- [46] Jeffries MA. Osteoarthritis year in review 2018: genetics and epigenetics. *Osteoarthritis and cartilage* 2019; 27: 371–377
- [47] Magnusson K, Scurrah K, Ystrom E et al. Genetic factors contribute more to hip than knee surgery due to osteoarthritis – a population-based twin registry study of joint arthroplasty. *Osteoarthritis and cartilage* 2017; 25: 878–884
- [48] Feinberg AP. The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. *The New England journal of medicine* 2018; 378: 1323–1334
- [49] Barrès R, Yan J, Egan B et al. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell metabolism* 2012; 15: 405–411
- [50] van der Esch M, Knoop J, van der Leeden M et al. Clinical phenotypes in patients with knee osteoarthritis: a study in the Amsterdam osteoarthritis cohort. *Osteoarthritis and cartilage* 2015; 23: 544–549