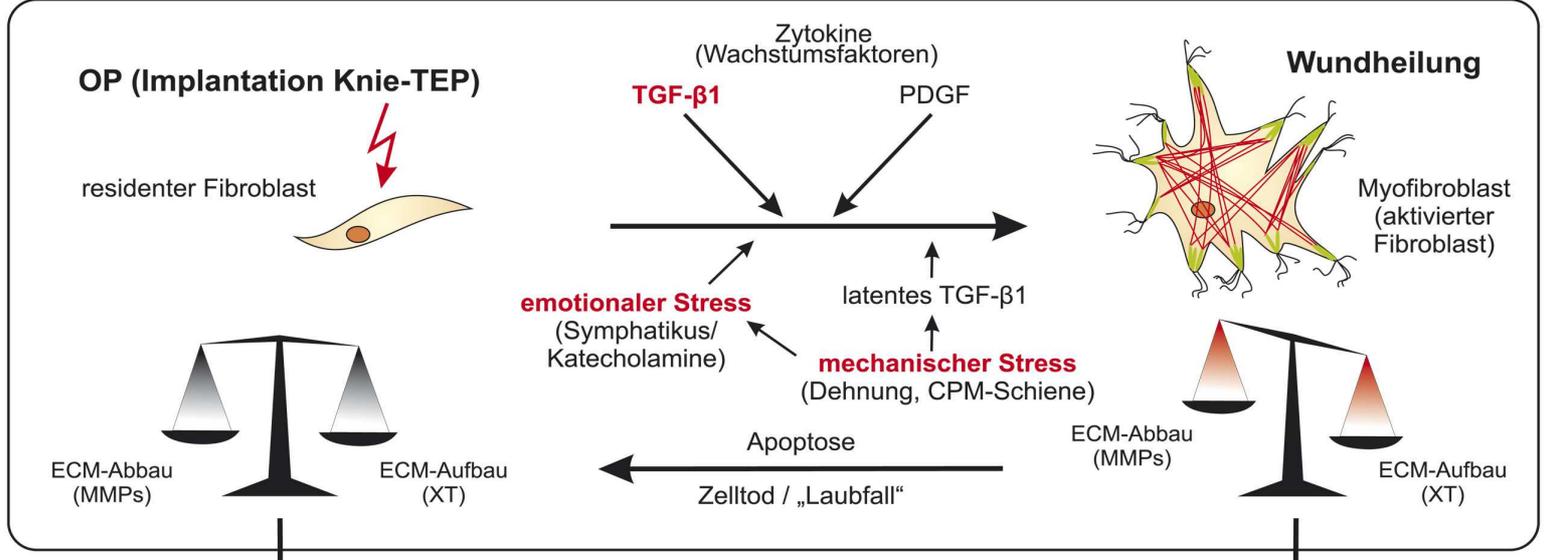


Zelluläres, Zytokin-basiertes Pathogenese-Modell der Arthrose nach Faust und Traut

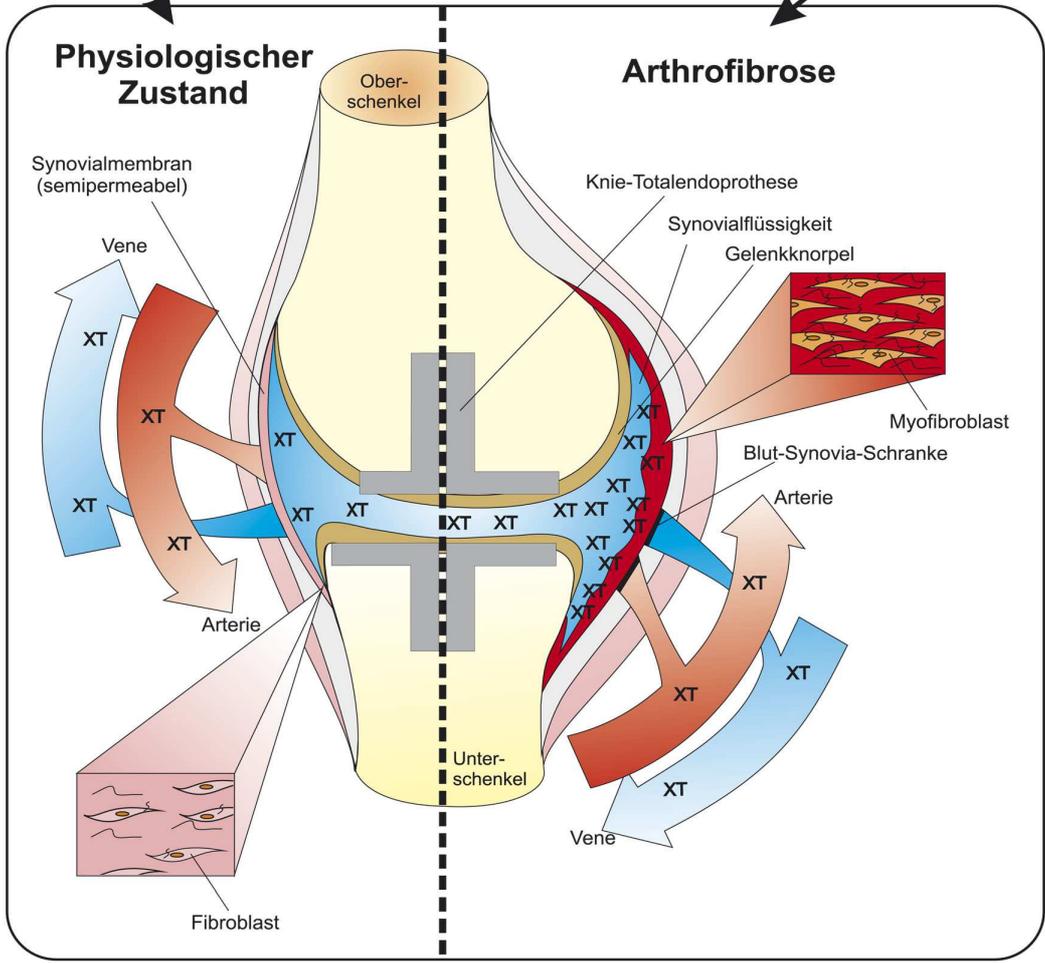


Balance XT / MMP's,
ECM Auf-/ Abbau

**ICD-10 Diagnose:
M25.66**

Erhöhte XT-Aktivität
und Matrixsynthese

Fibrosierung



ECM: extrazelluläre Matrix
MMPs: Matrixmetalloproteinasen
XT: Xylosyltransferase

modifiziert nach Faust, 2014

Beschreibung des hypothetischen Arthrofibrose-Modelles nach Faust und Traut (01/2016) - diagnostische, therapeutische und wissenschaftliche Optionen -

Durch einen **operativen Eingriff** (Endoprothese, Kreuzband-Ersatz z.B.) wird die sofortige physiologische Wundheilung durch Fibroblastenaktivierung sowie die Freisetzung der inflammatorischen Mediatoren aus den Thrombozyten, dem geschädigten Gewebe und rekrutierten, infiltrierenden Zellen des Immunsystems initiiert (Sarrazy et al, 2011). Die **Zytokine TGF- β 1** (*transforming growth factor- β 1*) und **PDGF** (*platelet derived growth factor*) fördern die Proliferation und Differenzierung der residenten Fibroblasten zu aktiven Myofibroblasten.

Myofibroblasten zeichnen sich durch eine hohe Kontraktilität und Syntheserate von **ECM-Komponenten** (*Extrazelluläre Matrix*) und **Xylosyltransferase (XT)** aus. Dieses Enzym ist für die Vernetzung der Proteoglycane der ECM, also der Narbenbildung verantwortlich. Der Abschluss der physiologischen Wundheilung wird durch den **Zelltod** (Apoptose) der Myofibroblasten eingeleitet.

Auch **mechanischer Stress** stimuliert die „**stress responses genes**“ und damit die Bildung der fibrotischen Zytokine in den Fibroblasten (Aarabi et al, 2007). Durch die aktuelle Nachbehandlung der Endoprothesen mit Schmerzkatheter (Ausschaltung der Schmerzhemmung), CPM-Schienen und Dehnübungen werden diese molekularbiologischen Prozesse begünstigt. Es kann neben der physiologischen Wundheilung eine fibroproliferative Erkrankung im gesamten synovialen Kapselbereich mit zunehmender Verringerung der Beweglichkeit entstehen, wenn eine **erhöhte Empfindlichkeit der Fibroblasten auf Stressoren** besteht (Garbett et al 2015).

In einer aktuellen Studie (Faust et al, 2015) wurde bei Arthrofibrose-Patienten im Vergleich zum Normal-Kollektiv eine signifikant erniedrigte **Thrombozytenzahl** nachgewiesen, die auf einen Verbrauch dieser Zellen durch die Gewebstraumatisierung (passive Dehnübungen) hindeutet. Hierbei wird das **Zytokin PDGF** freigesetzt, das neben dem **Zytokin TGF- β 1** den physiologischen Zelltod der aktivierten Myofibroblasten hemmt. Außerdem behindern diese den Abbau der **ECM (Fibrose)** durch die **MMPs** (Metalloproteinasen).

Ebenso wie bei anderen fibrotischen Erkrankungen, z. B. **SCM (Stress-Cardiomyopathie)** spielt der **emotionale Stress** auch eine wichtige Rolle (Szardien et al, 2013, Nef et al, 2010). Durch biographische Faktoren, unerwartet große Schmerzen, frustrane Behandlung und erhebliche soziale Belastungen kommt es zur **sympathikotonen Destabilisierung** des vegetativen Systems mit vermehrter Produktion der Katecholamine. Durch diese Hormone werden auch die Fibroblasten aktiviert, da bei diesen Zellen **Beta-2-adrenerge Rezeptoren** nachgewiesen wurden (Aranguiz-Urroz, 2010). Eine vermehrte **ECM- und XT-Produktion** ist die Folge. Am Beispiel der **SCM** ist nachweisbar, dass eine Fibrose auch wieder reversibel ist. Die normale Organfunktion kann wieder erreicht werden, wenn für eine Abnahme der profibrotischen Faktoren gesorgt wird.

Bei der Arthrofibrose kommt es zur Anreicherung der **Xylosyltransferase (XT)** in der Synovialflüssigkeit des Kniegelenkes als Zeichen einer erhöhten Myofibroblasten-Aktivität und Zellzahl. Ein Übertritt der XT ins Serum wird durch die **Blut-Synovia-Schranke** aufgrund der semipermeablen Synovialmembran verhindert, sodass die XT bei Arthrofibrose-Patienten im Serum nicht erhöht ist (Faust et al, 2015, Kleesiek et al, 1987). Der Nachweis einer erhöhten XT-Aktivität in der Synovialflüssigkeit im Vergleich zur Serum-Aktivität könnte als **Biomarker** für diese fibrotische Erkrankung dienen. Dadurch würde eine frühzeitige Diagnose, differentialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Komplikationen und frühe antifibrotische Therapie nach Knie-Endoprothetik ermöglicht, die zu besseren Ergebnissen führt (Traut, 2014).

Diagnostische Optionen

Erfahrene Operateure können schon relativ früh einen ungünstigen Verlauf nach operativer Behandlung prognostizieren. Sie scheuen sich aber, die vermutete Komplikation zu benennen. Die biochemischen und molekularbiologischen Grundlagen dieser Erkrankung und damit eine mögliche kausale Therapie sind nicht allgemein bekannt. Zur frühen differentialdiagnostischen Klärung wäre ein **Biomarker** hilfreich, um die **fibrotischen Prozesse** frühzeitig korrigieren zu können. Auch die **Nachbehandler (z.B. Rehakliniken)** könnten dann auf diese Erkrankung und auf die Besonderheiten der Behandlung hingewiesen werden. Eine weitere Verschlechterung der Gelenkfunktion, die oft zu beobachten ist, könnte dadurch verhindert werden (Krainz, 2012).

Therapeutische Optionen

Durch Unterlassen der **passiven Dehnungen** (mechanischer Stress) zur Mobilisation der Kniegelenke, Meiden der **emotionalen Belastung** durch frustrane und schmerzhafte Behandlung mit Erzwingen des BQS-Standards, durch ärztliche Aufklärung über die Ursachen und Reversibilität dieser fibrotischen Erkrankung (positive Erwartungshaltung), eine geeignete **Medikation** (Prednisolon, nicht selektive Betablocker und Sedativa), Lymphdrainagen sowie **reflextherapeutischen Behandlungen** können die molekularbiologischen und biochemischen Prozesse zugunsten eines Fibrose-Abbaus positiv beeinflusst werden. Da neben der Vermeidung der Zytokin-Bildung auch eine **effektive Entsorgung des Extrazellulären Raumes** von diesen pathogenen Wachstumsfaktoren mit Normalisierung des ECM-Milieus therapeutisch wichtig ist, kann eine **ZRT-Behandlung (Matrix-Therapie)** empfohlen werden.

Wissenschaftliche Optionen

Der erhöhte synoviale XT-Spiegel im Vergleich zum XT-Serumspiegel (s. AF-Modell) könnte eine differentialdiagnostische Hilfe zur frühen Diagnose der Arthrofibrose sein. Studien zur Evaluierung dieses Markers werden aktuell multizentrisch unter Einschluss **histo-pathologischer Kriterien** durchgeführt (Jagodzinski, Ostermeier, Gollwitzer, Krains, Ewerbeck, Matziolis, Müller-Stromberg, Krenn, Knabbe, Faust und Traut).

Dr. med. Philipp Traut
Facharzt für Orthopädie,
Facharzt für Physikalische u. Rehabilitative Medizin,
Manuelle Medizin, Sportmedizin,
Rehabilitationswesen,
Bad Oeynhausen
praxis@dr-traut.com

Dr. rer. nat. Isabel Faust
Master of Science Biochemie
Institut für Laboratoriums- und Transfusions-
medizin, Herz- und Diabeteszentrum NRW,
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum,
Bad Oeynhausen
ifaust@hdz-nrw.de