

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

Die Bedeutung des subchondralen Knochens bei der Initiation und Progression der Arthrose // The Role of Subchondral Bone in the Initiation and Progression of Osteoarthritis

Holzer LA

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

2017; 24 (1), 4-8

Homepage:

www.kup.at/mineralstoffwechsel

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Die Bedeutung des subchondralen Knochens bei der Initiation und Progression der Arthrose

L. A. Holzer

Kurzfassung: Die Darstellung einer subchondralen Sklerosierung im konventionellen Röntgen ist neben der Gelenkspaltverschmälerung ebenso ein klassisches Zeichen der fortgeschrittenen Arthrose wie die Präsenz von Osteophyten und subchondralen Zysten. Die Rolle des subchondralen Knochens bei der Genese der Arthrose wird kontrovers diskutiert. Der Gelenkknorpel und der darunterliegende subchondrale Knochen werden als funktionale Einheit gesehen. Beide Gewebetypen sind mechanisch und biologisch miteinander verbunden. Daher ergibt sich die besondere Bedeutung des subchondralen Knochens für die Integrität der physiologischen Gelenkfunktion. Mechanische oder biologische Veränderungen des subchondralen Knochens beeinflussen die Integrität des Knorpels und *vice versa*. Daher ergeben sich aus osteologischer Sicht potenzielle neue Zielstrukturen zur Therapie der Arthrose.

Ein „disease-modifying osteoarthritis drug“ (DMOAD) ist ein Wirkstoff mit dem Potenzial, die Symptome und die Progression der Erkrankung zu reduzieren sowie die Funktion zu verbessern. Als potenziel-

le DMOADs werden auch Präparate gehandelt, die zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden, wie beispielsweise antiresorptive und osteoanabole Substanzen oder Substanzen mit dualen Mechanismus. Sicherlich sind aber weitere Studien erforderlich, um damit Wissenslücken zu schließen und zukünftig mögliche Effekte von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, im klinischen Setting zu untersuchen.

Schlüsselwörter: Arthrose, subchondraler Knochen, Pathogenese, medikamentöse Behandlung

Abstract: The Role of Subchondral Bone in the Initiation and Progression of Osteoarthritis. The presence of subchondral sclerosis in conventional X-rays is a classic sign of advanced stage osteoarthritis beside joint space narrowing, as well as the formation of osteophytes and subchondral bone cysts. The role of subchondral bone in the progression of osteoarthritis is discussed controversially. Cartilage and subchondral bone are seen as a functional

unit. Both tissues are connected mechanically and biologically. Therefore the integrity of subchondral bone is of importance for a physiological joint function. Changes in one tissue will affect the integrity of the other and vice versa. Considering this perspective, the subchondral bone might pose a novel potential target for the treatment of osteoarthritis.

A „disease-modifying osteoarthritis drug“ (DMOAD) is a medication with the potential to reduce symptoms of a disease and in addition reduce its progression and improve function. Medications that are used for the treatment of osteoporosis such as anti-resorptive drugs, osteo-anabolic drugs or drugs with a dual mechanism are seen as potential pharmacologic interventions for the treatment of osteoarthritis. However, further clinical studies are required to close gaps of current scientific knowledge. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2017; 24 (1): 4–8.**

Key words: osteoarthritis, subchondral bone, pathogenesis, pharmacological treatment

● Einleitung

Die Arthrose ist ein chronischer Prozess, der durch die Degeneration von hyalinem Gelenkknorpel charakterisiert ist. Die Erkrankung führt zu einem reduzierten Bewegungsumfang, ausgeprägter Schmerzsymptomatik und zunehmender Steifigkeit des betroffenen Gelenks. Die häufigsten Lokalisationen der Arthrose sind das Hüftgelenk gefolgt vom Kniegelenk, Großzehengrundgelenk, Sprunggelenk sowie den Handgelenken [1, 2].

Die Initiation und Progression der Arthrose ist eindeutig mit dem Alterungsprozess assoziiert. Zudem sind intrinsische sowie extrinsische Faktoren bekannt, die Patienten für die Entstehung einer Arthrose prädisponieren. Diese sind unter anderem Adipositas, mangelnde körperliche Bewegung, diverse genetische Polymorphismen, Knochendichte (inverse Korrelation), gelenksnahe Traumen und, last but not least, das Geschlecht [1, 2].

Grundsätzlich unterscheidet man bei der Arthrose zwei Formen: (1) die primäre Arthrose, die lokalisiert oder systemisch

auftreten kann, und (2) die sekundäre Arthrose, für deren Entstehung eine Ursache wie beispielsweise septische Arthritis, rheumatoide Arthritis oder Trauma verantwortlich ist [1, 2].

Die Arthrose ist die häufigste Form der Arthritiden. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) leiden weltweit ca. 25 % der Erwachsenen über einem Alter von 65 Jahren an einer symptomatischen Arthrose irgendeines Gelenks [3, 4].

Hinsichtlich des gesundheitsökonomischen Parameters „health impact“ rangiert die Arthrose in der zivilisierten westlichen Welt an 4. Stelle bei Frauen und an 8. Stelle bei Männern. Im Hinblick auf den gesundheitsökonomischen Parameter „disability“ (wie beispielsweise Gehen oder Stiegensteigen) steht die Arthrose an zweiter Stelle nach kardiovaskulären Erkrankungen. Aufgrund der hohen Prävalenz stellt die Arthrose ein gravierendes Gesundheitsproblem nicht nur für den einzelnen Patienten, sondern auch für Gesundheitssysteme weltweit dar. Darüber hinaus ist damit zu rechnen, dass aufgrund der prognostizierten soziodemographischen Veränderungen in der zivilisierten westlichen Welt die Problematik der Arthrose in den nächsten Dekaden weiter an Bedeutung gewinnen wird [3, 4].

Der durchschnittliche Patient mit einer Arthrose ist über 50 Jahre alt und präsentiert sich mit Schmerzen und Bewegungseinschränkungen des betroffenen Gelenks. Die Schmerzsymp-

Eingelangt und angenommen am 23. Mai 2016; Pre-Publishing Online am 13. Juni 2016

Aus der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. Lukas A. Holzer, Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 5, E-Mail: lukas.holzer@medunigraz.at

tomatik ist zumeist belastungsabhängig. Zudem besteht eine morgendliche Gelenksteifigkeit für die Dauer von 30–60 Minuten. In der klinischen Untersuchung zeigt sich zumeist ein eingeschränkter Bewegungsumfang, beim fortgeschrittenen Stadium sind Krepitationen wahrzunehmen. Zudem zeigt sich häufig eine Ergussbildung [1, 2]. Diese resultiert aus einer reaktiv verstärkten Produktion von Synovialflüssigkeit. Die Darstellung einer subchondralen Sklerosierung im konventionellen Röntgen ist neben der Gelenkspaltverschmälerung (als indirekter Ausdruck der Knorpeldegeneration) ein klassisches Zeichen der fortgeschrittenen Arthrose ebenso wie die Präsenz von Osteophyten und subchondralen Geröllzysten [1, 2].

Der subchondrale Knochen besteht aus 3 spezifischen anatomischen Regionen: aus (1) subchondralem kortikalem Knochen, (2) subchondralem trabekulärem Knochen und (3) subartikulärem Knochen [5]. Jede dieser Regionen trägt zur Pathologie der Arthrose in bestimmter Weise bei. Moderne bildgebende Verfahren erlauben es jedoch noch nicht, klare Grenzen zwischen diesen anatomischen Regionen zu ziehen.

Der Gelenksknorpel und der darunterliegende subchondrale Knochen werden als funktionale Einheit gesehen. Beide Gewebetypen sind mechanisch und biologisch verbunden. Daher ergibt sich die besondere Bedeutung des subchondralen Knochens für die Integrität einer physiologischen Gelenkfunktion. Mechanische oder biologische Veränderungen des subchondralen Knochens beeinflussen die Integrität des Knorpels und *vice versa* [6].

Die Rolle des subchondralen Knochens im Verlauf der Arthrose wird kontrovers diskutiert. Es ist nicht klar, ob die Veränderungen im subchondralen Knochen der Auslöser oder die Folge der Gelenksknorpeldegeneration sind. Die Funktion des subchondralen Knochens im Gelenk besteht in der Reduktion von durch Belastung auftretenden Kräften durch die Umverteilung der Kräfte (Prävention von mechanischer Stressbildung und Stresskonzentrationen) und die Adaptierung zur Erhaltung der Kongruenz des Gelenks. Der Gelenksknorpel hat aus biomechanischer Sicht besondere Bedeutung bei der Absorption von Kräften. Der hohe Wassergehalt des Gelenksknorpels ermöglicht eine Deformation des Knorpels unter Kompression, ohne strukturelle Defekte nach sich zu ziehen. Seine Fähigkeit, Zug- und/oder Scherkräften entgegenzuwirken, die im Bereich der Gelenksränder auftreten, ist jedoch geringer. Solche hohen Kräfte (Zug- oder Scherkräfte) verursachen eine Fibrillation des Knorpels. Dies gilt besonders in Regionen mit inhomogener subchondraler Dichte und Steifigkeit verglichen zu Regionen mit geringerer Dichte. Die Regionen zwischen steiferen und weniger steifen Arealen im subchondralen Knochen sind generell einem erhöhten Risiko der Degeneration ausgesetzt [5, 6].

● Knochenumbau in der Frühphase der Arthrose

Experimentelle Studien zeigten, dass in der Frühphase der Arthrose der Einbau von Mineralstoffen in den subchondralen Knochen um das 3–5-Fache erhöht ist [7]. Darüber hinaus zeigt sich auch eine zunehmende Anzahl von Stellen mit erhöhten Knochenumbauraten innerhalb des subchondralen

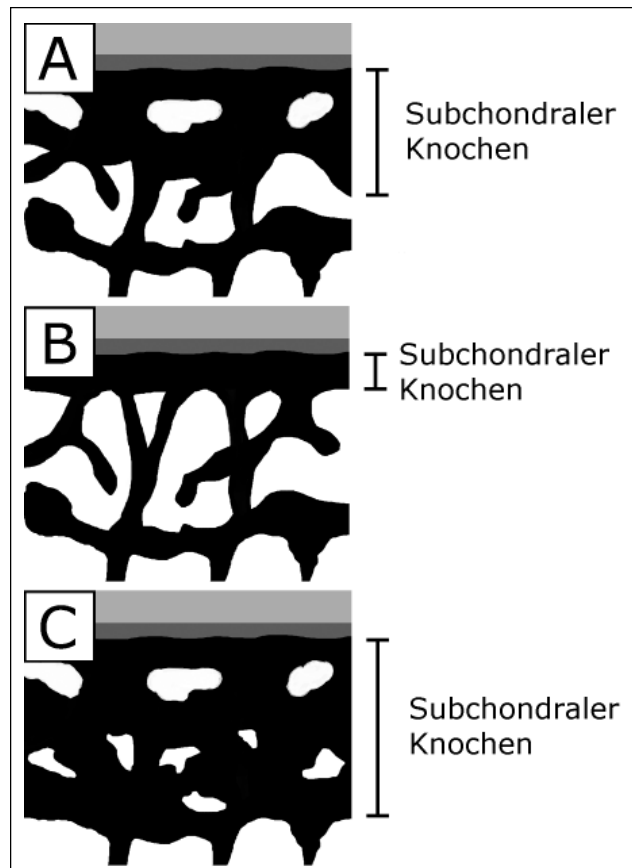


Abbildung 1: Schematische Darstellung des subchondralen Knochens (A) bei physiologischem Gelenk, (B) in der Frühphase der Arthrose und (C) in der Spätphase der Arthrose. © L. A. Holzer

Knochens. Die erhöhten Knochenumbauraten sind mit einem vorübergehenden Verlust an Knochen bzw. Knochenmasse, erhöhter Porosität und reduzierter Dichte in den subchondralen Arealen assoziiert. Im Gegensatz zur Sklerose führen alle zuvor genannten Prozesse zu einer Ausdünnung (Volumenreduktion) des subchondralen Knochens (Abb. 1B) [8]. Die Ausdünnung des subchondralen Knochens in der Frühphase der Arthrose konnte in verschiedenen Tierexperimentmodellen gezeigt werden. Es zeigte sich, dass der dadurch entstehende Knorpelschaden mit der Ausdünnung des subchondralen Knochens assoziiert ist [9].

Ähnliche Ergebnisse kann man bei Patienten im Frühstadium der Arthrose sehen. Resorptionsmarker (z. B. CTx und NTx) waren bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung erhöht [10]. Veränderungen des subchondralen Knochens, insbesondere Änderungen in der Mineralisation und des Volumens, geschehen jedoch nur in Regionen mit signifikanten Knorpeldestruktionen. Darüber hinaus führen erhöhte Knochenumbauraten in der Frühphase der Arthrose zu Veränderungen der Gelenksstruktur und der Biomechanik des Gelenks und stellen ein Risiko für eine weitere Progression der Erkrankung dar.

Ursachen des erhöhten Knochenumbaus

Die genauen Ursachen des erhöhten Knochenumbaus in der Frühphase der Arthrose sind bislang noch nicht geklärt. Di-

verse Mechanismen können dafür infrage kommen, unter anderem zelluläres Signalling als Folge von Mikrotraumata, Angiogenese durch angiogenetische Faktoren oder „bone-cartilage cross-talk“ über subchondrale Poren.

Zelluläres Signalling

Bei Knorpeldegeneration sind bestimmte Proteine, u. a. „transforming growth factor β “ (TGF β), „insulin-like growth factor“ (IGF), Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6) und Prostaglandin E_2 , erhöht. Alle diese Proteine sind aber auch am Knochenumbau beteiligt. Experimentelle Studien zeigten, dass Osteoblasten aus Gewebeproben aus arthrotischen Gelenken bis zu 6-fach höhere Konzentrationen von IL-6 und Prostaglandin E_2 verglichen zu physiologischem Gewebe exprimieren [11, 12].

Eine Hypothese zur Entstehung der Arthrose besagt, dass repetitive Krafteinwirkungen im Bereich des Gelenks zu Mikrotraumen im subchondralen Knochen führen, die wiederum einen Knochenumbau stimulieren. Diese Mikrotraumen aktivieren Osteozyten, die wiederum in weiterer Folge RANKL produzieren [11, 12].

Angiogenese

Die Angiogenese ist mit einem erhöhten Knochenumbau assoziiert. Die Vaskularisation wird durch die Stimulation von angiogenetischen Faktoren, wie beispielsweise VEGF, ausgelöst. Durch die Angiogenese kommt es zu einer Einsprossung von Gefäßen in die tiefen Schichten des artikulären Knorpels. Bei Patienten mit Arthrose sind angiogenetische Faktoren vermehrt in der Synovialflüssigkeit zu finden [13].

● Knochenumbau in der Spätphase der Arthrose

Subchondrale Sklerosierung

Radiologische und histopathologische Studien von Knochengewebe bei fortgeschrittener Arthrose zeigten eine signifikante Zunahme der Knochendichte und des Knochenvolumens im subchondralen Knochen (Abb. 1C) [14]. In verschiedenen klinischen Studien konnte eine 15%ige Zunahme der Knochenmineraldichte (BMD) und des Knochenvolumens (Zunahme von ca. 30 %) bei Patienten mit Arthrose verglichen zur Normalpopulation gezeigt werden [15]. Die mechanischen Konsequenzen der subchondralen Sklerosierung sind jedoch nicht gänzlich geklärt.

Histomorphometrische und chemische Untersuchungen an Gewebeproben von Patienten mit Arthrose zeigten ein größeres Knochenvolumen, jedoch eine geringe Mineralisation verglichen zu Gewebeproben aus gesunden Gelenken [16]. Dieses Paradoxon kann durch den Unterschied in der apparenten Knochendichte (Knochenmasse : totale Gewebemasse), die anhand von Röntgenbildern sowie DEXA gemessen werden kann, und der Materialdichte (Knochendichte : Knochenvolumen), die mechanisch an Gewebeproben gemessen wird, erklärt werden. Die apparente Knochendichte wird sich erhöhen, sofern sich die fraktionelle Knochendichte erhöht (Knochenvolumen : Gewebevolumen). Andererseits jedoch, sofern der Knochen gering mineralisiert ist, wird sich die Materialdichte reduzieren und die mechanische Steifigkeit („stiffness“)

wird verglichen zu normal mineralisierten Knochenverhältnissen geringer sein [5].

Änderungen im Gleichgewicht des Knochenumbaus

Die Spätphase der Arthrose ist durch vier Einzelprozesse gekennzeichnet: (1) reduzierter Knochenstoffwechsel, (2) subchondrale Sklerosierung, (3) Verdichtung bzw. Verdickung des kalzifizierten Knorpels und (4) Ausdünnung der Trabekel [17]. Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es zu einer Reduktion der Knochenresorption, jedoch bei unveränderter Frequenz der Knochenformation, die somit überwiegt [18]. Diese Mechanismen sind nicht gänzlich geklärt. Regulatoren der Osteoblasten-Differenzierung scheinen dabei eine Rolle zu spielen [19]. Osteocalcin, ein Marker des Knochenaufbaus, ist normalerweise im höheren Alter erniedrigt, bei Patienten mit Arthrose sind Serum-Osteocalcin-Spiegel jedoch erhöht [20].

Experimentell induzierte subchondrale Knochen-sklerosierung

Experimentell kann eine subchondrale Sklerosierung durch die Einbringung von metallischen Zylindern in den subchondralen Knochen induziert werden [21]. Diese Intervention führt zur zunehmenden Festigkeit bzw. Steifheit („stiffness“) des Knochens. In weiterer Folge führt dies zu Stresskonzentrationen an den Rändern des metallischen Zylinders. Eine „Finite-elemente“-Analyse dieses Experimentmodells zeigt eine Zunahme der Stresskonzentrationen um 50 % in den tieferen Schichten des Knorpels. Könnte man davon ausgehen, dass die subchondrale Sklerosierung und die damit assoziierten Stresskonzentrationen alleinige Ursache und Motor der Arthrose wären, dann würde ein solches Modell die Knorpeldegeneration induzieren. Diese Hypothese konnte jedoch in diesem experimentellen Modell nicht bestätigt werden. Daher unterstützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass die erhöhte Knochenumbaurate und die Angiogenese wesentliche Faktoren für Verlauf der Arthrose sind [21].

● Medikamente, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, als potenzielle „disease-modifying osteoarthritis drugs“ (DMOADs)

Ein „disease-modifying osteoarthritis drug“ (DMOAD) ist ein Wirkstoff mit dem Potenzial, die Symptome und die Progression der Erkrankung zu reduzieren bzw. die Funktion zu verbessern [22].

Als potenzielle Medikamente dieser Gruppe kommen auch Präparate infrage, die zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden, wie beispielsweise antiresorptive sowie osteoanabole Substanzen oder Substanzen mit dualen Mechanismus [22].

Bisphosphonate

In klinischen Studien konnte ein positiver Effekt der Anwendung von Bisphosphonaten auf die Arthrose gezeigt werden. Dieser Effekt leitet sich von der Wirkung der Bisphosphonate

auf den subchondralen Knochen ab, der die Induktion des Knochenumbaus und die Bildung von Osteophyten unterdrückt sowie die Angiogenese im kalzifizierten Knorpel reduziert [23].

Eine Phase-II-Studie mit Risedronat zeigte vielversprechende Ergebnisse. Endpunkt war eine nativ-radiologisch nachgewiesene Reduktion der Höhe des Gelenkspaltes bei der Gonarthrose [24]. Dieser Effekt konnte jedoch in der darauf folgenden Phase-III-Studie nicht bestätigt werden: Weder änderte sich die Höhe des Gelenkspaltes noch besserten sich die klinischen Symptome signifikant [25].

In experimentellen Studien konnte ein chondroprotektiver Effekt bzw. ein Effekt auf den subchondralen Knochen mittels Zoledronsäure gezeigt werden [68]. Zudem konnte in einer anderen klinischen Studie gezeigt werden, dass die einjährige Anwendung von Zoledronsäure zur Reduktion der Knochenmarksödeme und der Schmerzsymptomatik bei Patienten mit Gonarthrose führt [26]. Aufgrund dieser Ergebnisse werden Bisphosphonate wie Zoledronsäure als potenzielle DMOADs gehandelt, da sie einerseits Effekte auf klinische Symptome und andererseits Einfluss auf strukturelle Charakteristika zeigen.

Strontiumranelat

Die Anwendung von Strontiumranelat bei Patienten mit Osteoporose hat im Rahmen klinischer Studien positive Effekte auf die Marker der Knorpeldegeneration sowie auf die klinische Symptomatik und die radiologischen Zeichen der Arthrose bei Patienten mit Facettengelenksarthrosen gezeigt [27]. Eine doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie über 3 Jahre an Patienten mit Gonarthrose zeigte einen chondroprotektiven Effekt von Strontiumranelat sowie eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, die mit dem „Western Ontario and McMaster“- (WOMAC) Score erfasst wurde [28].

Östrogen und SERMs

Die beiden Östrogenrezeptoren α und β wurden in physiologischem Knorpel sowie in Gewebeproben von Arthrose gefunden [29]. Es gibt starke Evidenz für den positiven Effekt von Östrogen auf den Gelenkknorpel, den subchondralen Knochen und die Synovia [30]. Östrogen scheint den Umbau des subchondralen Knochens zu reduzieren. In experimentellen Studien konnte eine Knorpeldegeneration durch Ovariectomie oder Östrogenmangel ausgelöst werden [29]. Im Rahmen klinischer Studien zeigten sich positive Effekte durch die Anwendung von Östrogen auf den Verlauf der Arthrose in verschiedenen anatomischen Regionen der Gelenke. Die Ergebnisse der „Women's Health Initiative“- (WHI) Studie zeigten, dass Östrogen die Symptome der Arthrose reduzieren kann [31]. SERMs, Tamoxifen oder Raloxifen zeigten in Bezug auf den subchondralen Knochen und seinen Umbau ähnliche Effekte wie Östrogen [30].

Parathormon

Der positive Effekt von Parathormon (PTH) auf den Knorpel bzw. den subchondralen Knochen scheint paradox, da PTH theoretisch eine Verdickung des subchondralen Knochens induziert und damit auch mit einer erhöhten Stressinduktion des darüberliegenden Knorpels assoziiert ist. Die Anwendung von

PTH(1-34) führte zu einer Reduktion der Differenzierung von artikulären Chondrozyten *in vitro* und reduzierte die Progression der Knorpeldegeneration [32]. In einem experimentellen Modell mit einer Kombination von Ovariectomie, Menispektomie und Transektion des vorderen Kreuzbandes zeigte sich eine reduzierte Knorpeldegeneration durch die Anwendung einer intermittierenden PTH(1-34)-Gabe. Den positiven Effekt auf den Knorpel erklären sich die Autoren durch strukturelle Änderungen der subchondralen Knochenmikrostruktur [33].

● OPG/RANK/RANKL-System

Das OPG/RANK/RANKL-System ist ein besonders gut untersuchtes Regulationssystem im Knochenumbau und der Knochenhomöostase [34]. Diese regulatorischen Proteine werden jedoch auch von gesunden Chondrozyten und Chondrozyten bei der Arthrose exprimiert. Es zeigte sich, dass der erhöhte Spiegel von OPG in der Synovialflüssigkeit und ein erhöhtes RANKL/OPG-Verhältnis im Serum mit dem Schweregrad der Erkrankung bei Patienten mit primärer Gonarthrose korrelieren [35].

In einem Mausmodell, bei dem eine sekundäre Arthrose durch eine mediale Menispektomie induziert wurde, verhinderte die Verabreichung von OPG eine Knorpeldegeneration *in vivo*. Dieser Effekt wurde der verbesserten subchondralen Knochenqualität zugeschrieben. OPG erhöht das Knochenvolumen und reduziert die trabekuläre Separation der subchondralen Knochenmikrostruktur [36]. In einem Kaninchenmodell der Arthrose wurde gezeigt, dass erhöhter Knochenumbau mit einer reduzierten OPG-Expression in Verbindung stand und dass eine erhöhte RANKL-Expression zu einem erhöhten OPG/RANKL-Verhältnis führt [37].

● Schlussfolgerungen

Unterschiedliche experimentelle sowie klinische Studien zeigten eine Assoziation zwischen Veränderungen des subchondralen Knochens und degenerativen Prozessen des hyalinen Gelenkknorpels. Daher werden diese beiden Gewebetypen als funktionelle Einheit gesehen. Insbesondere ergeben sich daher potenzielle neue Zielstrukturen für Medikamente, die üblicherweise in der Therapie der Osteoporose zur Anwendung kommen. Jedoch sind weitere Studien erforderlich, um Lücken im Wissen über die Pathogenese der Arthrose zu schließen, aber auch um eventuell zukünftige Medikamente, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, für die Prävention und Therapie der Arthrose einsetzen zu können.

● Relevanz für die Praxis

Der Gelenkknorpel und der darunterliegende subchondrale Knochen werden als funktionale Einheit gesehen. Mechanische oder biologische Veränderungen des subchondralen Knochens beeinflussen die Integrität des Knorpels und *vice versa*. Daraus ergeben sich aus osteologischer Sicht potenzielle neue Zielstrukturen zur Therapie der Arthrose. Als potenzielle Medikamente kommen auch Präparate infrage, die zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden, wie beispielsweise antiresorptive Substanzen, osteoanabole Substanzen oder Substanzen mit dualen Mechanismus.

● Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ* 2006; 332: 639–42.
- Creamer P, Hochberg M. Osteoarthritis. *Lancet* 1997; 350: 503–8.
- Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 5–15.
- Reginster JY. The prevalence and burden of arthritis. *Rheumatology* 2002; 41 (Suppl 1): 3–6.
- Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 665–73.
- Goldring SR, Goldring MB. Bone and cartilage in osteoarthritis: is what's best for one good or bad for the other? *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 143.
- Amir G, Pirie CJ, Rashad S, et al. Remodelling of subchondral bone in osteoarthritis: a histomorphometric study. *J Clin Pathol* 1992; 45: 990–2.
- Intema F, Sniekers YH, Weinans H, et al. Similarities and discrepancies in subchondral bone structure in two differently induced canine models of osteoarthritis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1650–7.
- Sniekers YH, Intema F, Lafeber FP, et al. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 20.
- Reichenbach S, Guermazi A, Niu J, et al. Prevalence of bone attrition on knee radiographs and MRI in a community-based cohort. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 1005–10.
- Mansell JP, Collins C, Bailey AJ. Bone, not cartilage, should be the major focus in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheum* 2007; 3: 306–7.
- Massicotte F, Lajeunesse D, Benderdour M, et al. Can. altered production of interleukin-1 β , interleukin-6, transforming growth factor- β , and prostaglandin E2 by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 491–500.
- Brown RA, Tomlinson IW, Hill CR, et al. Relationship of angiogenesis factor in synovial fluid to various joint diseases. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 301–7.
- Fazzalari N, Parkinson IH. Fractal properties of subchondral cancellous bone in severe osteoarthritis of the hip. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 632–40.
- Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, et al. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1671–80.
- Grynblas M, Alpert B, Katz I, et al. Subchondral bone in osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 20–6.
- Karsdal MA, Leeming DJ, Dam EB, et al. Should subchondral bone turnover be targeted when treating osteoarthritis? *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 638–46.
- Kumarasinghe DD, Perilli E, Tsangari H, et al. Critical molecular regulators, histomorphometric indices and their correlations in the trabecular bone in primary hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 1337–44.
- Hopwood B, Tsykin A, Findlay DM, et al. Microarray gene expression profiling of osteoarthritic bone suggests altered bone remodelling, WNT and transforming growth factor-beta/bone morphogenic protein signalling. *Arthritis Res Ther* 1997; 9: R100.
- Kuliwaba JS, Findlay DM, Atkins GJ, et al. Enhanced expression of osteocalcin mRNA in human osteoarthritic trabecular bone of the proximal femur is associated with decreased expression of interleukin-6 and interleukin-11 mRNA. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 332–41.
- Radin EL, Burr DB, Fyhrie D, et al. Characteristics of Joint Loading as it Applies to Osteoarthritis. In: Mow VC, Ratcliffe A, Woo SLY (eds). *Biomechanics of Diarthrodial Joints*. 1st ed. Springer, New York, 1990; 437–51.
- Castañeda S, Roman-Blas JA, Largo R, et al. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment. *Biochem Pharmacol* 2012; 83: 315–23.
- Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1193–206.
- Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garner P, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3494–507.
- Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC, et al. Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial [ISRCTN01928173]. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R625–R633.
- Laslett LL, Doré DA, Quinn SJ, et al. Zoledronic acid reduces knee pain and bone marrow lesions over 1 year: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1322–8.
- Bruyere O, Delferriere D, Roux C, et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 335–9.
- Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 179–86.
- Richette P, Corvol M, Bardin T. Estrogens, cartilage and osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 257–62.
- Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, et al. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R241.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, et al. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3194–204.
- Chang JK, Chang LH, Hung SH, et al. Parathyroid hormone 1-34 inhibits terminal differentiation of human articular chondrocytes and osteoarthritis progression in rats. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3049–60.
- Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 1228–36.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
- Pilichou A, Papassotiropoulos I, Michalakakou K, et al. High levels of synovial fluid osteoprotegerin (OPG) and increased serum ratio of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) to OPG correlate with disease severity in patients with primary knee osteoarthritis. *Clin Biochem* 2008; 41: 746–9.
- Kadri A, Ea HK, Bazille C, et al. Osteoprotegerin inhibits cartilage degradation through an effect on trabecular bone in murine experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2379–86.
- Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R152.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)