

Biochemie und Pathobiochemie des hyalinen Gelenkknorpels

Luppa, D.

Institut für Sportmedizin der Universität Leipzig (Leiter: Prof. Dr. med. M. Busse)

Zusammenfassung

Der hyaline Gelenkknorpel ist der stör anfälligste Baustein innerhalb des Bewegungssystems des Menschen. Seine mechanischen Eigenschaften stehen in direkter Beziehung zum Wassergehalt und zur Wasserverteilung innerhalb des Knorpelgewebes, die von der Struktur der extrazellulären Matrix abhängig sind und sich dem äußeren Belastungsdruck anpassen. Damit gelingt es dem Knorpel, sein Volumen konstant zu halten. Der Schwellendruck in jedem Knorpelareal ergibt sich aus der Summe des Hydratationswasserdrucks des an die Proteoglykane gebundenen Wassers und des osmotischen Drucks abzüglich des entgegengerichteten Spannungsdrucks des kollagenen Netzwerks. Die Anpassungsfähigkeit jeder der drei Druckkomponenten unterliegt eigenen Gesetzmäßigkeiten und zeigt charakteristische Veränderungen im Alternsgang. Strukturell bedingte Einschränkungen bei einer der Komponenten infolge ungünstiger genetischer Disposition oder degenerativer Prozesse können durch entsprechende Reaktionen der anderen ausgeglichen werden. In diesem Fall bleibt der Knorpel normal belastbar, aber die Grenzen der Belastungsverträglichkeit sind enger. Bei Überschreitung der Anpassungsgrenzen kommt es zur Schrumpfung oder Schwellung des Knorpelgewebes mit Einschränkungen in der Belastbarkeit. Damit wird die Entwicklung degenerativer Veränderungen begünstigt bzw. ein bereits vorliegender Schaden verstärkt. Für die Ver- und Entsorgung der Chondrozyten ist die Gelenkbewegung und der Wechsel von Be- und Entlastung lebensnotwendig. Die Chondrozyten bestimmen die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix über die Regulation von Synthese und Abbau. Sie besitzen Rezeptoren, die neben der Belastung die osmotischen Druckverhältnisse und die extrazellulären Ionenkonzentrationen registrieren. Verhängnisvoll sind Senkung des pH-Wertes und zur Kompression des Knorpelgewebes führende Überbelastungen, wenn danach keine ausreichend langen Erholungszeiten gewährt werden. Die Chondrozyten verstärken unter diesen Bedingungen den hydrolytischen Abbau der Matrix und bewirken so eine Einengung der Grenzen der Belastungsverträglichkeit.

Schlüsselwörter: Belastbarkeit, Gelenkknorpel, Chondrozytenstoffwechsel, Proteoglykane, Kollagene

Einleitung

Das Problem des ambivalenten Charakters körperlicher Belastungen innerhalb einer im übrigen zur Bewegungsarmut tendierenden Lebensweise einerseits und ständig steigender Trainingsbelastungen im Spitzensport andererseits wird insbesondere an den Binde- und Stützgeweben deutlich. Sowohl defizitäre als auch Überbelastungen begünstigen degenerative Veränderungen, deren Entwicklung durch genetische, hormonelle und ernährungsbedingte Faktoren modifiziert wird. Der Erfolg der Prävention wie der Therapie und Rehabilitation von Abnutzungserscheinungen hängt in hohem Maße davon ab, inwieweit es gelingt, die Belastungsanforderungen so zu gestalten, daß die individuellen Grenzen der Anpassungsfähigkeit zwar erreicht, jedoch nicht überschritten werden. Voraussetzung dafür ist eine für den Einzelfall gültige und möglichst sichere Einschätzung der Belastungsverträglichkeit der einzelnen Bauelemente des Stütz- und Bewegungssystems, die individuell sehr unterschiedlich sein kann. Eine solche Einschätzung ist für die Bindegewebe bedeutend schwieriger zu geben als beispielsweise für die Muskulatur, deren jeweiliger Funktionszustand nicht nur subjektiv, sondern auch objektiv leichter zu erfassen ist. Aus der Vielzahl der bekannten morphologischen, physiologischen und biochemischen Befunde lassen sich kausale Zusammenhänge zu den im Binde- und Stützgewebe bei unterschiedlichen Belastungen ablaufenden Adaptationsprozessen sowie zu den ebenfalls belastungsbedingt verursachten degenerativen Veränderungen ableiten, aus denen verallgemeinerungsfähige Modellvorstellungen als Grundlage individueller Belastungsempfehlungen für die klinische Praxis entwickelt werden können. Als Ausgangspunkt derartiger Überlegungen kann die Erfahrung dienen, daß der Knorpel in der Regel das schwächste und empfindlichste Glied im Bewegungssystem des Menschen darstellt, entweder als hyaliner Knorpel in den Gelenken oder als Faserknorpel in den Menisken und Zwischenwirbelscheiben. Er ist relativ stör anfällig und verfügt über keine nennenswerte Potenz zur strukturellen Regeneration, d. h. zur Reparatur von Defekten.

Dafür gibt es vor allem 3 Gründe:

1. Der Knorpel besitzt keine Innervierung. Die Konsequenz besteht darin, daß weder Schmerz noch Ermüdung noch das Erreichen der Belastbarkeitsgrenzen wahrgenommen werden können. Signale zum Schutz vor Überlastung bleiben aus.

2. Der Knorpel hat keine Blutversorgung. Daher können Sauerstoff und Nährstoffe nur über lange Diffusionsstrecken zu den Knorpelzellen gelangen und Stoffwechselschlacken müssen über den gleichen relativ langen Weg entfernt werden.

3. Die Knorpelzellen sind normalerweise nicht teilungsfähig. Da der Knorpel relativ zellarm ist (der Zellanteil liegt altersabhängig zwischen 2 und 8 %), wird von jedem Chondrozyten eine hohe Leistung bei der Produktion extrazellulärer Substanzen erwartet. Beim Untergang einzelner Zellen erhöhen sich die Anforderungen an die verbliebenen.

Im Folgenden soll an Hand der Wechselwirkungen zwischen der molekularen Struktur und der Funktion des hyalinen Gelenkknorpels versucht werden, die Möglichkeiten und Grenzen der Anpassungen an unterschiedliche Belastungen modellhaft und verallgemeinerungsfähig darzustellen. Die überwiegend auf epigenetischer Ebene erfolgende Umsetzung der Belastungsreize in morphologisch erkennbare Veränderungen unterliegt den Regulationsprinzipien des Knorpelstoffwechsels (Abb. 1).

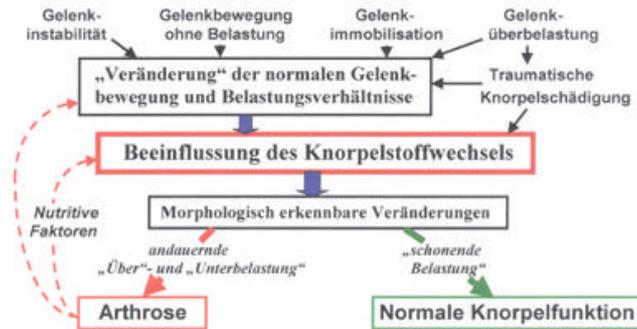


Abbildung 1 Die zentrale Rolle des Knorpelstoffwechsels bei der Anpassung des hyalinen Gelenkknorpels an Belastungen und bei der Entstehung degenerativer Veränderungen.

1. Knorpelstruktur und Wassergehalt

Im Unterschied zu Sehnen, Knochen und anderen Binde- und Stützgewebsarten lassen sich die mechanischen Eigenschaften des Knorpels nur indirekt aus seiner molekularen Struktur ableiten. Dagegen besteht ein direkter Bezug zum Wassergehalt und zur Wasserverteilung. Diese beiden Faktoren entscheiden über die Funktionstüchtigkeit und das Schicksal des Knorpelgewebes. Der Wassergehalt des Knorpels wird durch die extrazellulären Strukturen – die sogenannte Matrix – bestimmt. In sie sind die wenigen Chondrozyten eingebettet. Die gegenwärtigen detaillierten Kenntnisse zur molekularen Struktur der extrazellulären Matrix erlauben konkrete Vorstellungen von der Wasserbindungsfähigkeit des Knorpels. Die Matrix wird von dem netzwerkartigen Gerüst kollagener Fasern und der die Zwischenräume ausfüllenden Grundsubstanz, die von den Kollagenen zusammengehalten wird, gebildet (Abb.2).

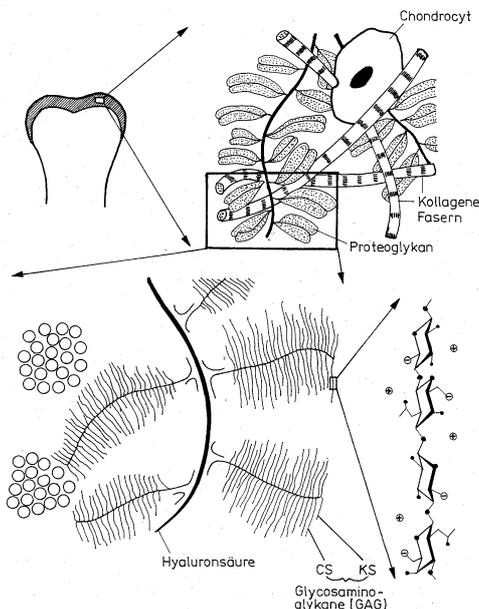


Abbildung 2 Schematische Darstellung der molekularen Organisation des hyalinen Gelenkknorpels.

Die Proteoglykane

Die extrazelluläre Grundsubstanz besteht aus den hochmolekularen Proteoglykanen [16]. Dies sind riesige Molekülaggregate – am besten untersucht ist das Aggrecan [2,3] - mit einer zentralen Kohlenhydratkette, der Hyaluronsäure. Daran sind unter Beteiligung der Linkproteine die eigentlichen Proteoglykaneinheiten gebunden. Sie bestehen aus jeweils einem Proteinstrang – dem Coreprotein -, an dem über hundert Kohlenhydratseitenketten aus sich wiederholenden Disaccharideinheiten gebunden sind. Die Struktur gleicht einer Flaschenbürste (Abb. 3).



Abbildung 3 Anschauliche Vorstellung zur Struktur einer Proteoglykaneinheit sowie ihrer Veränderungen im Alter oder infolge degenerativer Prozesse.

Die Kohlenhydratseitenketten – die Glykosaminoglykane - besitzen negativ geladene Gruppen, die positive Gegenionen vom Verlassen des Knorpels zurückhalten. Die Glykosaminoglykane binden auf Grund ihres polaren Charakters Wasser. Die „Flaschenbürsten“ sind also von einer dicken Wasserhülle umgeben. Die Größe der Wasserhülle hängt ab von der Anzahl, der Länge und dem Typ der Glykosaminoglykanketten. Im hyalinen Gelenkknorpel kommen vorrangig zwei Haupttypen vor: Chondroitinsulfate und Keratansulfate [5]. Die Ladungsdichte ist unterschiedlich (Tab. 1). Chondroitinsulfatketten besitzen mehr Ladungen und sind außerdem länger. Sie können also mehr Wasser binden als Keratansulfate.

Disaccharideinheit	-COO ⁻	-SO ₃ ⁻	Summe
Hyaluronsäure	1	0	1
Keratansulfat	0	1,2-1,3	1,2-1,3
Chondroitin-4-sulfat	1	1	2
Chondroitin-6-sulfat	1	1	2

Tabelle 1 Anzahl der ionisierten Gruppen pro Disaccharideinheit für die vorrangig im hyalinen Gelenkknorpel vorkommenden Glykosaminoglykane bei pH 7,0.

Mit zunehmendem Alter verringert sich die Ladungsdichte und damit die Wasserbindungsfähigkeit der Proteoglykane in charakteristischer Weise (Tab. 2). Die genetische Determination betrifft primär die Struktur der Coreproteine. Im Alternsgang werden diese kürzer und ihre Zusammensetzung verschiebt sich in Richtung der basischen und aromatischen Aminosäuren. Damit sinkt die Bindungsfähigkeit am zentralen Hyaluronsäurestrang und die Packungsdichte der Proteoglykanmonomeren nimmt allmählich ab [17,18]. Die markanteste strukturelle Modifizierung im Alternsgang läßt sich jedoch innerhalb der Kohlenhydratseitenketten nachweisen. Von ihr sind alle Knorpelgewebe des Organismus betroffen. Die Relation zwischen den beiden Haupttypen der Glykosaminoglykane verlagert sich in Richtung der weniger geladenen und zudem kürzeren Keratansulfate [4]. Dieser Prozeß beginnt bereits nach der Geburt und die Veränderungen sind in der ersten Lebenshälfte am größten.

Proteoglykan-Monomere:	
Synthesekapazität für Coreproteine	↓
Länge der Coreproteine (z.T. Verlust der Hyaluronsäure-Bindungsregion)	↓
Chondroitinsulfat/Keratansulfat-Quotient	↓
Molmasse	↓
Proteoglykan-Aggregate:	
Anzahl der Monomeren	↓
Dichte der Monomeren	↓
Wasserbindungskapazität	
	↓

Tabelle 2 Altersbedingte Veränderungen Proteoglykane.

Anpassungen an Belastungen erfolgen auf epigenetischer Ebene ebenfalls sowohl über die Anteiligkeit der beiden Glykosaminoglykantypen als auch über Länge und Zahl der Ketten. Auf metabolischer Ebene ist eine schnelle Beeinflussung der Wasserhülle über die Veränderung des Dissoziationsgrades der negativ geladenen Gruppen denkbar. Bei pH-Senkung, beispielsweise infolge Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte wie Lactat, ist die Dissoziation vermindert und die Wasserbindungsfähigkeit nimmt ab.

Die Kollagene

Zusammengehalten werden die Proteoglykane durch das kollagene Netzwerk. Sie werden dabei wie ein Schwamm auf ca. 1/7 des Volumens komprimiert. Die Kollagene sind heterogener aufgebaut als die Proteoglykane. Von den derzeit bekannten 14 Kollagentypen kommt im Gelenkknorpel vorrangig der Typ II vor, in dem sich die Proteinketten zopfartig zu einer Tripelhelix durch intermolekulare H-Brücken zusammenfügen [10]. In der Tripelhelix ist kein Platz für lange Aminosäureseitenketten. Jede dritte Aminosäure ist Glycin. Die Aminosäuren Prolin und Lysin werden vor dem Einbau größtenteils hydroxyliert. Einschränkungen in der Hydroxylierung können kongenital, aber auch nutritiv bedingt sein, da Ascorbinsäure und Kupfer als Kofaktoren erforderlich sind. Zwischen den Tripelhelices bilden Typ-IX-Kollagene Quervernetzungen, so daß ein stabiles Gerüst entsteht. Defizite in der Quervernetzung sind für bestimmte Bindegeweberkrankungen charakteristisch. Die Peptidbindungen der Kollagene sind im Inneren der Tripelhelix geschützt und von den üblichen Proteasen mit Ausnahme der Kollagenasen schwer angreifbar. Von außen werden die Kollagene durch die Proteoglykane geschützt. Bei Proteoglykanabbau kommt es zur Demaskierung der Kollagenfibrillen, und die ihrer natürlichen Schutzhülle beraubten Kollagene sind dann dem Angriff der Proteasen ausgesetzt.

Im Alternsgang erfolgt zunehmende Degradation der Kollagene (Tab. 3). Die Abnahme des kollagenen Faserdrucks ermöglicht ein Quellen des Proteoglykanschwammes durch Wasseraufnahme. Die Folge ist Verlust an Härte und Elastizität des Knorpels. Damit wird die Knorpeloberfläche rau, so daß Reibungswiderstände und Abrieb exponentiell steigen und zum Zerreißen der Fibrillen führen können.

Synthese löslicher Kollagene	↓
Konzentration löslicher Kollagene	↓
Abbau unlöslicher Kollagene	↓
Konzentration unlöslicher Kollagene	↓
Turnover der Kollagene	↓
Halbwertszeit	↑
Kollagener Faserdruck	↓

Tabelle 3 Altersbedingte Veränderungen des kollagenen Netzwerks.

Die Kompensationsversuche der Chondrozyten, die Matrixverluste mit einer bis zum fünffachen gesteigerten Proteoglykan- und Kollagensynthese auszugleichen, bleiben frustan. Nach neueren Vorstellungen beginnen sich die Chondrozyten im osteoarthrotischen Knorpel durch den Verlust ihrer Matrix und unter dem Einfluß wachstumsregulatorischer Zytokine zu teilen unter Bildung von sogenannten „Brutkapseln“. Die Destruktion der Matrix ist an tiefen Fissuren im Knorpel erkennbar. Es kommt in der Folge zu Nekrosen der Knorpelzellen und schließlich zum kompletten Abrieb bis auf den Knochen. Der subchondrale Knochen ist bereits im Frühstadium überfordert durch die ungedämpft übertragenen Stöße, so daß seine Trabekel brechen. Während der Reparationsprozesse wird im Röntgenbild intensive Kallusbildung des Knochens beobachtet, später kommt es zur Auswachsung von Granulationsgewebe aus dem Markraum des Knochens, das sich teilweise in chondroides Narbengewebe umwandelt und partiell die Funktion des zerstörten Knorpels übernimmt. Eine begleitende Entzündung der Synovialmembran, durch Knorpelabrieb induziert, kann zu bindegewebigen Überwucherungen des Knorpels führen.

2. Wassergehalt und Kompensation des Belastungsdrucks

Einem von außen auf den Knorpel wirkenden Druck muß jedes Knorpelareal einen adäquaten Schwelldruck entgegensetzen. Dieser Schwelldruck P_{schwell} wird bestimmt durch den Hydratationswasserdruck P_{hydr} des an die Proteoglykane gebundenen und nicht austauschbaren Wassers plus den osmotischen Druck P_{osm} abzüglich des entgegengerichteten Spannungsdrucks P_{koll} des kollagenen Netzwerks, das den Knorpel zusammenhält (Abb. 4). Bei dem von außen wirkenden Druck P_{extern} ist nur die mechanische Komponente zu berücksichtigen. Der hydrostatische Druckanteil kann sich aufgrund der hydraulischen Durchlässigkeit der Knorpelbegrenzung auch im Inneren des Knorpels ausbreiten und wird dadurch teilweise oder völlig kompensiert.

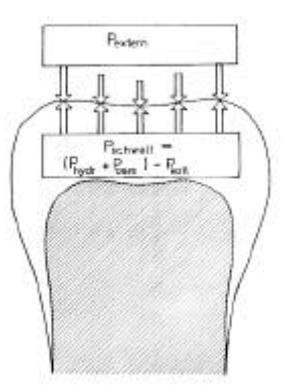


Abbildung 4 Schematische Darstellung der Druckverhältnisse an der Oberfläche des hyalinen Gelenkknorpels.

Im funktionstüchtigen Knorpel werden sich die Summen von externem Druck plus Spannungsdruck des Kollagens einerseits und Hydratationswasserdruck plus osmotischem Druck andererseits die Waage halten [9]:

$$P_{\text{extern}} = P_{\text{schwell}} = (P_{\text{hydr}} + P_{\text{osm}}) - P_{\text{koll}}$$

Prinzipiell spiegelt diese Gleichung sowohl die physiologischen Anpassungen des Knorpels als auch die Situation bei Über- oder Unterbelastung wider. Eine belastungsbedingte Erhöhung des externen Drucks erwidert der Knorpel mit Erhöhung des Hydratationswasserdrucks und osmotischen Drucks und Nachlassen des kollagenen Spannungsdrucks. Die Höhe des maximal kompensierbaren Belastungsdrucks wird durch die Anpassungsbreite aller drei Drücke und damit durch die Funktionsfähigkeit aller extrazellulären Strukturen bestimmt. Sich wiederholende Anforderungen, die innerhalb der Anpassungsgrenzen liegen, erweitern über epigenetisch regulierte Strukturveränderungen die Toleranzbreite. Da die Größe des Schwellendrucks durch die Relation zwischen den Einzeldrücken und nicht allein durch die absoluten Beträge der Einzeldrücke bestimmt wird, kann der Knorpel bei strukturell bedingten Abweichungen bei einem der drei Parameter, beispielsweise aufgrund normaler Altersprozesse oder ungünstiger genetischer Disposition, durchaus normal belastbar sein oder bleiben, wenn sich die anderen beiden Größen entsprechend verändern. In diesem Fall liegen jedoch die Grenzen der Anpassungsfähigkeit beim Wechsel des externen Druckes enger, da die Druckanteile nicht beliebig variieren können.

Beim vorgeschädigten Knorpel ist die Reaktionsbreite der einzelnen Druckkomponenten verringert. Es können nur noch relativ geringe Drücke kompensiert werden. Der Knorpel schrumpft oder schwillt (Abb. 5). Vorher gut tolerierte Belastungen sind jetzt als Überbelastungen einzustufen und führen bei häufiger Wiederholung zur irreversiblen Schrumpfung des Knorpels [12,19]. Bereits eine geringe Abnahme der Knorpelhöhe verringert den Spielraum der Druckkomponenten und ist mit

weiterer Einengung der aktuellen Anpassungsfähigkeit verbunden. Damit beginnt der Circulus vitiosus, der den Bereich zwischen Über- und Unterbelastung immer weiter einengt.

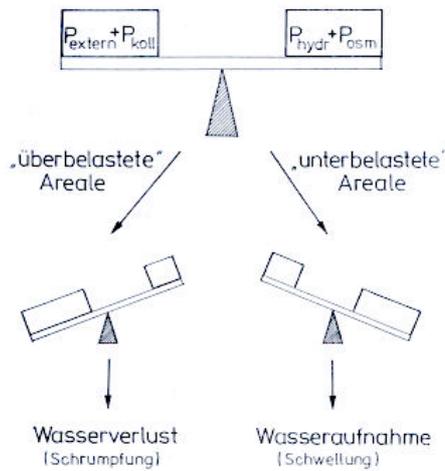


Abbildung 5 Druckverhältnisse in den Arealen des hyalinen Gelenkknorpels bei Überschreiten der Grenzen der Anpassungsfähigkeit der beteiligten Druckkomponenten.

3. Wasserverteilung und -bewegung

Im Organismus gibt es kein spezielles Transportsystem für Wasser. Sofern das Wasser nicht an Molekülstrukturen gebunden ist, verteilt es sich entsprechend den osmotischen und hydrostatischen Druckverhältnissen. Somit setzt sich der Wasser-gehalt des Knorpels aus dem osmotisch bedingten Wasseranteil und dem an die Proteoglykane gebundenen Wasser, das nicht osmotisch beeinflussbar ist, zusammen. Der osmotisch bedingte Wasseranteil wird durch zwei voneinander abhängige Größen bestimmt, einerseits durch die Permeabilität der Grenzflächen und andererseits durch die Konzentration nicht permeabler, also osmotisch wirksamer Teilchen. Die Begrenzungen des Knorpels werden durch ein besonders kräftiges Netzwerk kollagener Fasern gebildet. Von der Intaktheit dieses Netzwerks hängt nicht nur die mechanische Stabilität des gesamten Knorpels, sondern auch der osmotisch bedingte Wassergehalt ab. Steigt die Permeabilität der Grenzflächen, beispielsweise aufgrund kleinster Verletzungen der Knorpeloberfläche, so wird der Austritt auch größerer Moleküle aus dem Knorpel möglich und die Teilchenkonzentration verringert sich. Als Folge sinkt der osmotisch bedingte Wassergehalt.

Die Teilchenkonzentration im extrazellulären Raum des Knorpels ist immer größer als in der Synovialflüssigkeit und von vielen Faktoren abhängig. Die nicht permeablen negativ geladenen Proteoglykane vergrößern die Teilchenkonzentration, indem sie Gegenionen vom Verlassen des Knorpels zurückhalten. Der Einfluß der Ladungskonzentration der Proteoglykane kann mit Hilfe der Gibbs-Donnan-Beziehung quantitativ näherungsweise berechnet werden [7]. Abnahme der Ladungsdichte bei pH-Erniedrigung führt nicht nur zur Verringerung der Anionen, sondern auch der Gegenionen, insbesondere der Natrien. Der osmotische Druck im Knorpel sinkt und damit sein Anteil am Schwellendruck.

Im Alternsgang verändert sich die extrazelluläre Konzentration nicht permeabler Teilchen, die den osmotischen Druck bestimmt, in charakteristischer Weise. Im mittleren Lebensabschnitt sind eher Erhöhungen zu verzeichnen. Danach läßt die Kapazität der Proteinbiosynthese und der Nachbildung extrazellulärer Substanz deutlich nach. Aber auch die erhöhte Permeabilität der Grenzflächen im Alter führt zu einer verminderten Beitragsfähigkeit der osmotischen Druckkomponente bei der Kompensation des Belastungsdrucks (Tab. 4).

30.-50. Lebensjahr:	
Konzentration nicht kollagener Proteine (Glykoproteine)	↑
Konzentration nicht permeabler enzymatischer Abbauprodukte (MG >400)	↑
Ladungskonzentration der Proteoglykane	↑
Osmotischer Druck	↑
>50. Lebensjahr:	
Kapazität der Proteinsynthese	↓
Konzentration permeabler Abbauprodukte	↑
Permeabilität der semipermeablen Schichten	↑
Osmotischer Druck	↓

Tabelle 4 Altersbedingte Veränderungen der Druckverhältnisse innerhalb des Knorpelgewebes.

Neben seiner Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Schwellendrucks spielt das extrazelluläre Wasser die entscheidende Rolle als Transportmedium für Sauerstoff, Nährstoffe und Stoffwechselprodukte zu bzw. von den Chondrozyten. Die Anforderungen sind hoch, denn jeder Chondrozyt ist für die ständige Resynthese extrazellulärer Substanzen in einem relativ großen Bereich zuständig. Ohne Wasserbewegung sind die Diffusionszeiten enorm lang. Bei einer angenommenen Konzentrationsdifferenz von 10 mmol/l – das tatsächliche Konzentrationsgefälle für O₂ oder Glukose ist niedriger – würden weniger als 0,1 $\mu\text{mol}/\text{cm}^2$ und min die in 1 mm Tiefe liegenden Chondrozyten erreichen. Andererseits würden von den in 1 mm Tiefe gebildeten Lactatmengen nach über 1 Stunde nicht mehr als 25 % den Knorpel verlassen haben. Nur durch die Bewegung des Gelenks und den Wechsel von Be- und Entlastung werden ausreichende Diffusionsgeschwindigkeiten erreicht [8]. Ein Abfall des pH-Wertes durch mangelhafte Ver- und Entsorgung des Knorpels begünstigt nicht nur den hydrolytischen Abbau der extrazellulären Matrix [13], sondern verringert über die Ladungskonzentration der Proteoglykane alle drei Druckkomponenten (Abb. 6). Die Proteoglykane sind entscheidend, da auf sie 75-85 % der osmotischen Druckkomponente zurückgeführt werden können [9]. Aber ihnen steht nicht der gesamte extrazelluläre Raum zur Verfügung. Aufgrund ihrer Größe sind sie nicht in der Lage, in den von kollagenen Fasern besetzten intrafibrillären Raum einzudringen. Innerhalb dieses Raums verteilen sich ausschließlich kleine Moleküle und es liegt ein weiteres osmotisch wirksames System innerhalb des Knorpels selbst vor. Eine Verringerung der Ladungskonzentration der Proteoglykane führt zur Wasserbewegung in den von Kollagenen besetzten intrafibrillären Raum und vergrößert damit den Abstand zwischen den kollagenen Fasern. Dabei lockert sich das kollagene Netzwerk und der kollagene Spannungsdruck sinkt. Daher muß es bei pH-Abfall nicht unbedingt zur Schrumpfung des Knorpelgewebes kommen. Der mäßig belastete Knorpel erhält sein Volumen, aber seine Anpassungsfähigkeit an höhere Belastungen ist insgesamt vermindert.

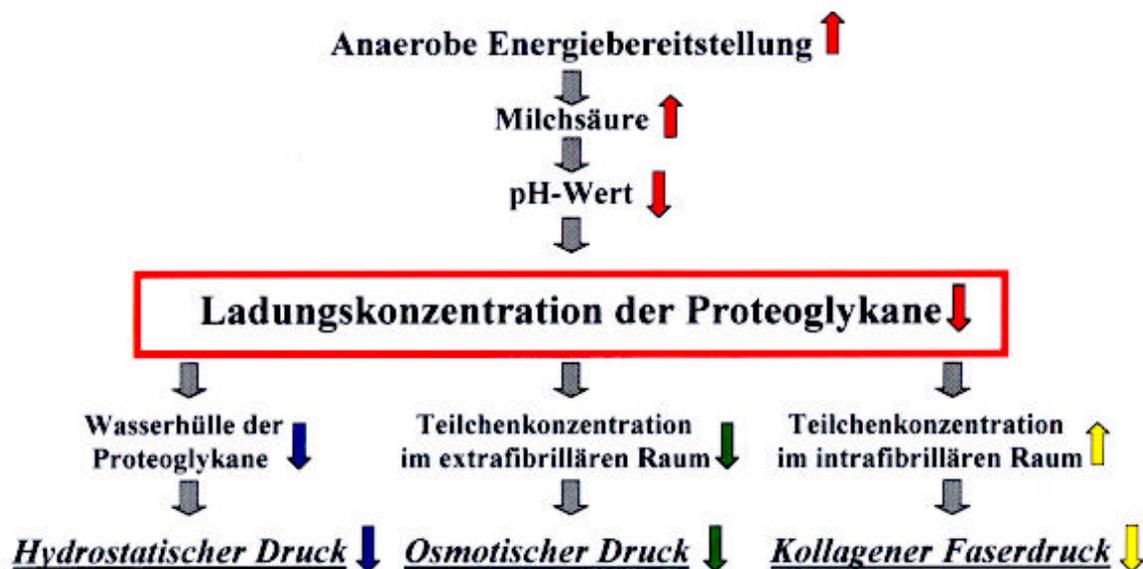


Abbildung 6 Einfluß mangelhafter Ver- und Entsorgung der Chondrozyten auf den Schwelldruck des Knorpels.

4. Regulation des Wassergehalts durch die Chondrozyten

Jeder Chondrozyt ist für einen Bereich der extrazellulären Matrix verantwortlich, der das Mehrfache seines Volumens beträgt. Die vom Chondrozytenstoffwechsel zu erbringenden Leistungen werden deutlich, wenn man die Halbwertszeiten der Matrixbausteine betrachtet, die bei den Proteoglykanen im Bereich von Tagen bis Wochen, bei den Kollagenen zwischen einem und zehn Monaten liegen. Für die Synthese eines einzigen Proteoglykanaggregates werden neben 10000 Glukose- und 2000 Aminosäuremolekülen als Bausteine noch etwa 4000 ATP benötigt, deren Resynthese auf überwiegend anaerobem Wege aufgrund der auch bei optimalen Diffusionsbedingungen unzureichenden Glukoseverfügbarkeit nicht im erforderlichen Umfang erfolgen kann.

Der Chondrozyt organisiert aber nicht nur den Aufbau, sondern reguliert über die Freisetzung lysosomaler Proteinase auch den Abbau der extrazellulären Matrix [14]. Die dabei anfallenden Glykosaminoglykanbruchstücke kann er wieder verwenden, sofern sie nicht den Knorpel verlassen haben (Abb. 7).

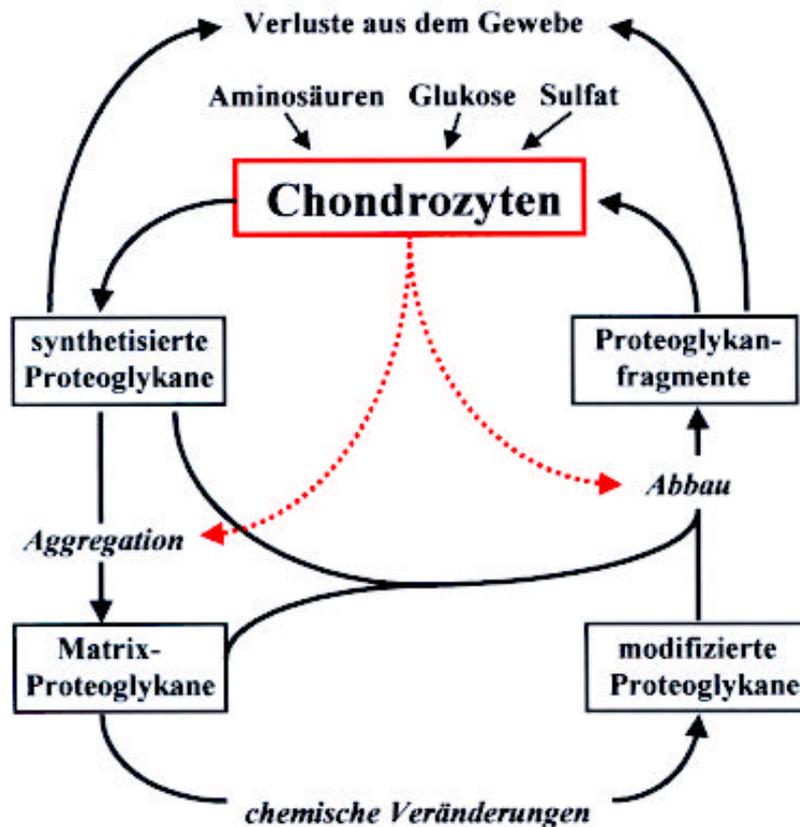


Abbildung 7 Zentrale Rolle der Chondrozyten beim Turnover der Proteoglykane.

Die Ladungskonzentrationen der Proteoglykane und die osmotischen Drücke variieren innerhalb des Knorpelgewebes. Jeder Chondrozyt befindet sich daher praktisch in einer anderen Umgebung. Innerhalb der Zwischenwirbelscheiben, die experimentell leichter zugänglich sind als der hyaline Gelenkknorpel wurden Na-Konzentrationen bis 400 mmol/l, osmotische Drücke bis 500 mosmol/l und pH-Werte bis 6,5 gemessen. Der Chondrozyt muß in dieser Umgebung, weit entfernt vom nächsten Blutgefäß, nicht nur überleben, sondern auch beachtliche Syntheseleistungen vollbringen. Die Syntheserate wird durch das Nährstoffangebot limitiert. Bei ausreichender Versorgung paßt sie sich den jeweiligen Belastungsverhältnissen an. Als Rezeptoren für die Stoffwechselregulation wirken die Integrine, die die Belastungssignale aus der extrazellulären Matrix auf das Cytoskelett übertragen [1]. Auch wenn die Mechanismen der Signaltransduktion zwischen externer Belastung und zellulärer Antwortreaktion noch weitgehend ungeklärt sind, kann davon ausgegangen werden, daß auch den Veränderungen der Ionenkonzentrationen und der osmotischen Druckverhältnisse eine Schlüsselrolle zukommt [20].

Auf mäßige und kurzzeitige externe Druckbelastungen, die zu keiner wesentlichen Verringerung der Knorpelhöhe führen, antwortet der Chondrozyt erwartungsgemäß mit einer Steigerung der Proteoglykansynthese aufgrund des mechanischen Reizes und des geringen Anstiegs des osmotischen Drucks. Hohe und langdauernde Druckbelastungen bewirken dagegen paradoxerweise eine Verminderung des Bestandes an extrazellulärer Substanz und verschlechtern die Belastungsverträglichkeit [15]. Offensichtlich können Druckbelastungen zwei gegensätzliche Effekte auf den Chondrozytenstoffwechsel ausüben. Welcher Effekt letzten Endes überwiegt, ist von Höhe und Dauer der Druckbelastung abhängig (Abb. 8). Experimentell wurde bei geringen Erhöhungen des osmotischen Drucks eine Stimulierung der Proteoglykansynthese gefunden. Dagegen bewirkt ein Anstieg des osmotischen Drucks über 400 mosmol/l in der Umgebung des Chondrozyten eine Hemmung der Proteoglykansynthese. Durch die damit erreichte Senkung des Hydratationswasserdrucks soll eine osmotisch bedingte Schwellung des Knorpels verhindert werden. Senkung des pH-Wertes veranlaßt darüber hinaus den Chondrozyten zum Proteoglykanabbau durch Freisetzung hydrolytischer Enzyme, die im sauren Milieu aktiviert werden.

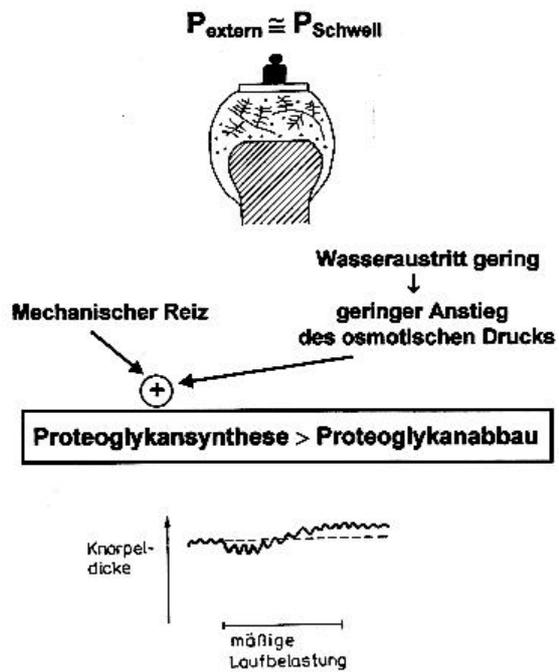


Abbildung 8 a Schematische Darstellung des Einflusses mäßiger (dynamischer) Belastungen auf das Gleichgewicht zwischen Aufbau und Abbau der Proteoglykane innerhalb der extrazellulären Matrix des Knorpelgewebes.

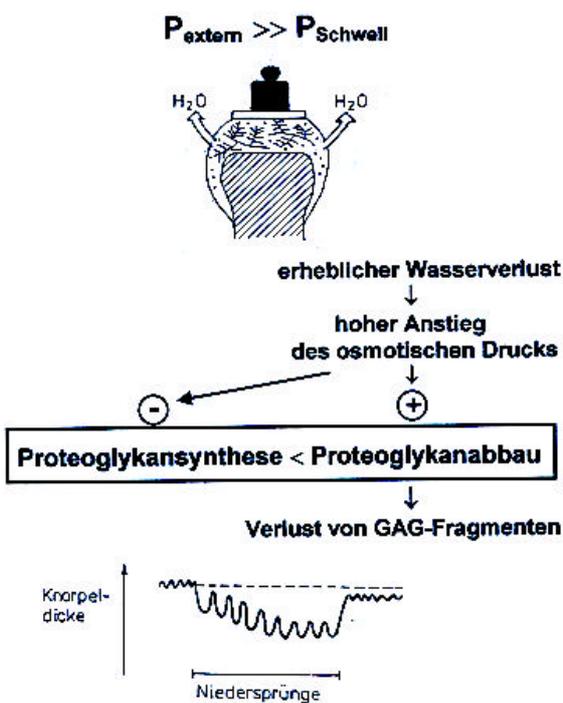


Abbildung 8 b Schematische Darstellung des Einflusses hoher (statischer) Belastungen auf das Gleichgewicht zwischen Aufbau und Abbau der Proteoglykane innerhalb der extrazellulären Matrix des Knorpelgewebes.

Bei langanhaltenden hohen Drücken gelangt der Chondrozyt in ein Regulationsdilemma. Anstatt den zur Kompensation des Belastungsdrucks erforderlichen höheren Schwellendruck durch vermehrte Proteoglykansynthese zu sichern, versucht der Chondrozyt jetzt vorrangig den osmotischen Druckanstieg auszugleichen und aktiviert den Abbau von Proteoglykanen. Dadurch kann nach Entlastung und Rückdiffusion des ausgepreßten Wassers die ursprüngliche Knorpelhöhe nicht wieder erreicht werden und nachfolgende Belastungen werden schlechter toleriert. Auf diese Weise gelangt der Knorpel bei kurz aufeinanderfolgenden und langdauernden statischen Belastungen in einen Circulus vitiosus, der nur durch ausreichend lange Erholungszeiten verhindert werden kann.

Bei Schädigung des Knorpels infolge von Überlastungen wird in der Umgebung geschädigter Chondrozyten zusätzlich der hydrolytische Abbau der extrazellulären Matrix aktiviert. Die dabei entstehenden Proteoglykanbruchstücke, die den Knorpel nicht verlassen können, vergrößern die Teilchenzahl und damit den osmotischen Druck innerhalb des Knorpels. Eine zeitweilige Schwellung würde die nachlassende Anpassungsfähigkeit zunächst verdecken, aber gleichzeitig zu einer unerwünschten Gegenregulation führen.

Diese Vorstellungen gelten prinzipiell auch bei Unterbelastungen. Durch den Wegfall der stimulierenden mechanischen Reize dominiert der Proteoglykanabbau, um eine Schwellung des Knorpelgewebes zu verhindern. Bei Rückkehr zu normalen Belastungsbedingungen wird die Einengung der Belastbarkeitsgrenzen erkennbar.

Die erforderlichen Erholungszeiten nach Über- oder Unterbelastung sind individuell stark unterschiedlich und verlängern sich im Alter erheblich. Erschwerend wirkt, daß mit dem belastungsbedingten Wasseraustritt auch niedermolekulare Glykosaminoglykanfragmente den Knorpel verlassen und damit dem Chondrozyten als Bausteine nicht mehr unmittelbar zur Verfügung stehen. Der Prozeß der Regeneration kann daher je nach vorangegangener Belastung mehrere Tage in Anspruch nehmen. Er läßt sich durch dynamische Belastungen auf niedrigem Niveau beschleunigen.

Schlußbemerkungen

Im Mittelpunkt der Prävention und Therapie degenerativer Gelenkerkrankungen steht die Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Funktionstüchtigkeit der extrazellulären Strukturen des hyalinen Gelenkknorpels und damit eines durch den Wassergehalt im Knorpelgewebe erzeugten Schwellendrucks, der die von außen wirkenden Drücke zu kompensieren vermag. Sowohl bei den Prozessen der Anpassung an unterschiedliche Belastungen als auch in der Pathogenese arthrotischer Veränderungen spielen die Chondrozyten die entscheidende Rolle. Über eine Vielzahl mechanischer, chemischer, immunologischer und endokriner Faktoren, deren Wirkungsmechanismen noch weitgehend unaufgeklärt sind, können die genetisch festgelegten und individuell erheblich variierenden Antwortreaktionen auf Belastungen modifiziert werden. Eine zuverlässige Funktionsdiagnostik des Knorpels zur Beurteilung der individuellen genetisch bedingten Voraussetzungen und des jeweiligen epigenetisch gesteuerten Adaptationszustandes mit dem Ziel der Früherkennung und Verhinderung der multifaktoriell verursachten Arthrosen ist derzeit mit nichtinvasiven und gewebeschonenden Verfahren kaum möglich. Gegenwärtig hat die Untersuchung der Synovialflüssigkeit zum Nachweis von Cytokinen, Proteinasen oder Bruchstücken des Matrixabbaus die größte Bedeutung. Sie ist aber erst beim Auftreten von Symptomen degenerativer Knorpelschäden sinnvoll. Marker der Arthrose, insbesondere Antikörper gegen Glykoproteine aus Membranen untergegangener Chondrozyten und Bruchstücke von Matrixmolekülen, sind im Serum nachweisbar. Daraus abgeleitete quantitative Interpretationen sind jedoch noch relativ unsicher [6,11]. Da die diagnostischen Möglichkeiten der aufwendigen bildgebenden Verfahren in bezug auf zuverlässige und konkrete Aussagen über die Belastungsverträglichkeit begrenzt sind, besteht für die Trainingspraxis die vorrangige Aufgabe derzeit darin, aus der Kenntnis der Ursachen und der Pathogenese degenerativer Veränderungen mögliche Fehlbelastungen zu erkennen und konsequent zu vermeiden. Eine Prävention von Abnutzungs- und Verschleißerscheinungen hängt davon ab, inwieweit es gelingt, die Belastungsanforderungen so zu gestalten, daß der notwendige Zeitbedarf für eine optimale Anpassung des Knorpels gesichert ist und die Belastbarkeitsgrenzen nicht überschritten werden. Zu beachten wäre weiterhin, daß ein Gelenk aus unterschiedlichen Bindegewebsstrukturen, wie Knorpel, Knochen, Synovia, Kapsel- und Bandapparat, aufgebaut ist und eine funktionelle Einheit darstellt. Metabolische Störungen in einem Kompartiment betreffen immer übergreifend benachbarte Strukturen und gefährden die Gesamtfunktion. Insbesondere gilt dies für die Synovialflüssigkeit, deren Menge, Konzentration, Viskosität und Elastizität sich den jeweiligen Druck- und Scherbedingungen anpaßt. Veränderungen in der Synovialflüssigkeit können das Gleichgewicht zwischen Anabolismus und Katabolismus so beeinflussen, daß der Knorpel geschädigt wird. Ursächlich können dabei immunmodulatorische Vorgänge über Zytokine bei Autoimmunprozessen, der Einstrom von Plasmaproteinen wie Immunglobulinen und Fibrinogen, der Aktivitätsanstieg von Proteasen und anderen lysosomalen Enzymen bei Entzündungen sowie Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine und schließlich freie Radikale beteiligt sein. Krankheitsbilder, wie das der chronischen Polyarthrit, liefern dafür Beispiele.

Literatur

1. Carey DJ (1991) Biological functions of proteoglycans: use of specific inhibitors of proteoglycan synthesis. *Mol. Cell. Biochem.* 104:21-28
2. Hardingham TE, Fosang AJ, Dudhia J (1992) Aggrecan, the chondroitin sulfate/keratan sulfate proteoglycan from cartilage. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (eds) *Articular cartilage and osteoarthritis*. Raven Press, New York:5-20
3. Iozzo RV (1998) Matrix proteoglycans: From molecular design to cellular function. *Annu. Rev. Biochem.* 67:609-652
4. Kuijper R, van de Stadt RJ, van Kampen GPJ, de Koning MHMT, van de Voorde-Vissers E, van der Korst JK (1986) Heterogeneity of proteoglycans extracted before and after collagenase treatment of human articular cartilage. II. Variations in composition with age and tissue source. *Arthritis Rheum.* 29:1248-1255
5. Lohmander LS (1988) Proteoglycans of joint cartilage. Structure, function, turnover and role as markers of joint disease. *Bailliere's Clin. Rheumatol.* 2:37-62
6. Lohmander LS (1992) Molecular markers of cartilage turnover. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (eds) *Articular cartilage and osteoarthritis*. Raven Press, New York:653-667
7. Lippa D (1992) Physikalisch-chemische Grundlagen eines Modells zur Funktion der extrazellulären Strukturen des Gelenkknorpels bei Belastungen. In: Pieper KS, Schmidt H (eds) *Bewegungsapparat und Sport. Probleme der Belastbarkeit des Stütz- und Bewegungssystems*. Academia, Sankt Augustin:14-24
8. Lippa D (1994) Der Einfluß von Bewegung und Belastung auf die Funktion des hyalinen Gelenkknorpels. *Leipziger Sportwiss. Beitr.* 35:45-53
9. Maroudas A, Mizrahi J, Katz EP, Wachtel EJ, Soudry M (1986) Physicochemical properties and functional behavior of normal and osteoarthritic human cartilage. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Hascall VC (eds) *Articular cartilage biochemistry*. Raven Press, New York:311-329
10. Mayne R (1998) Cartilage collagens. *Arthritis Rheum.* 32:241-246
11. Mollenhauer J, Müller N, Thonar EJMA (1990) Neue Ansätze zur Labordiagnostik der Osteoarthrose. *Ortopädie* 19:28-35
12. Mow VC, Holmes MH, Lai, WM (1984) Fluid transport and mechanical properties of articular cartilage: a review. *J. Biomech.* 17: 377-394
13. Paul B, Gentkow U (1986) Laktatanstieg im Cavum articulare – Wegbereiter degenerativer Knorpelschäden. *Medizin und Sport* 26:208 – 211
14. Roughley PJ, Mort JS (1986) Ageing and the aggregating proteoglycans of human articular cartilage. *Clin. Science* 71:337-344
15. Sah RLY, Grodzinsky AJ, Plaas AHK, Sandy JD (1992) Effects of static and dynamic compression on matrix metabolism in cartilage explants In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (eds) *Articular cartilage and osteoarthritis*. Raven Press, New York:373-392
16. Stuhlsatz HW (1987) Zur Struktur der Proteoglykane aus hyalinem Knorpel und der Zwischenwirbelscheibe. In: Dettmer N, Lindner J (eds) *Zell- und Gewebekulturmodelle in der Pathobiochemie der Bindegewebserkrankungen*. PCS, Basel:75-77
17. Thonar EJMA, Björnsson S, Kuettner KE (1986) Age-related changes in cartilage proteoglycans. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Hascall VC (eds) *Articular cartilage biochemistry*. Raven Press, New York:273-287
18. Thonar EJMA, Kuettner KE (1987) Biochemical basis of age-related changes in proteoglycans. In: White TN, Mecham RP (eds) *Biology of proteoglycans*. Academic Press, Orlando:211-246
19. Torzilli, PA (1984) Mechanical response of articular cartilage to an oscillating load. *Mech. Res. Commun.* 11:75-82
20. Urban J, Hall A (1992) Physical modifiers of cartilage metabolism. In: Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (eds) *Articular cartilage and osteoarthritis*. Raven Press, New York:393-406

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Dietmar Lippa
Institut für Sportmedizin der Universität Leipzig
Jahnallee 59, D-04109 Leipzig
e-mail: lippa@rz.uni-leipzig.de Fax: -49341-9731649; Tel.: -49341-9731665