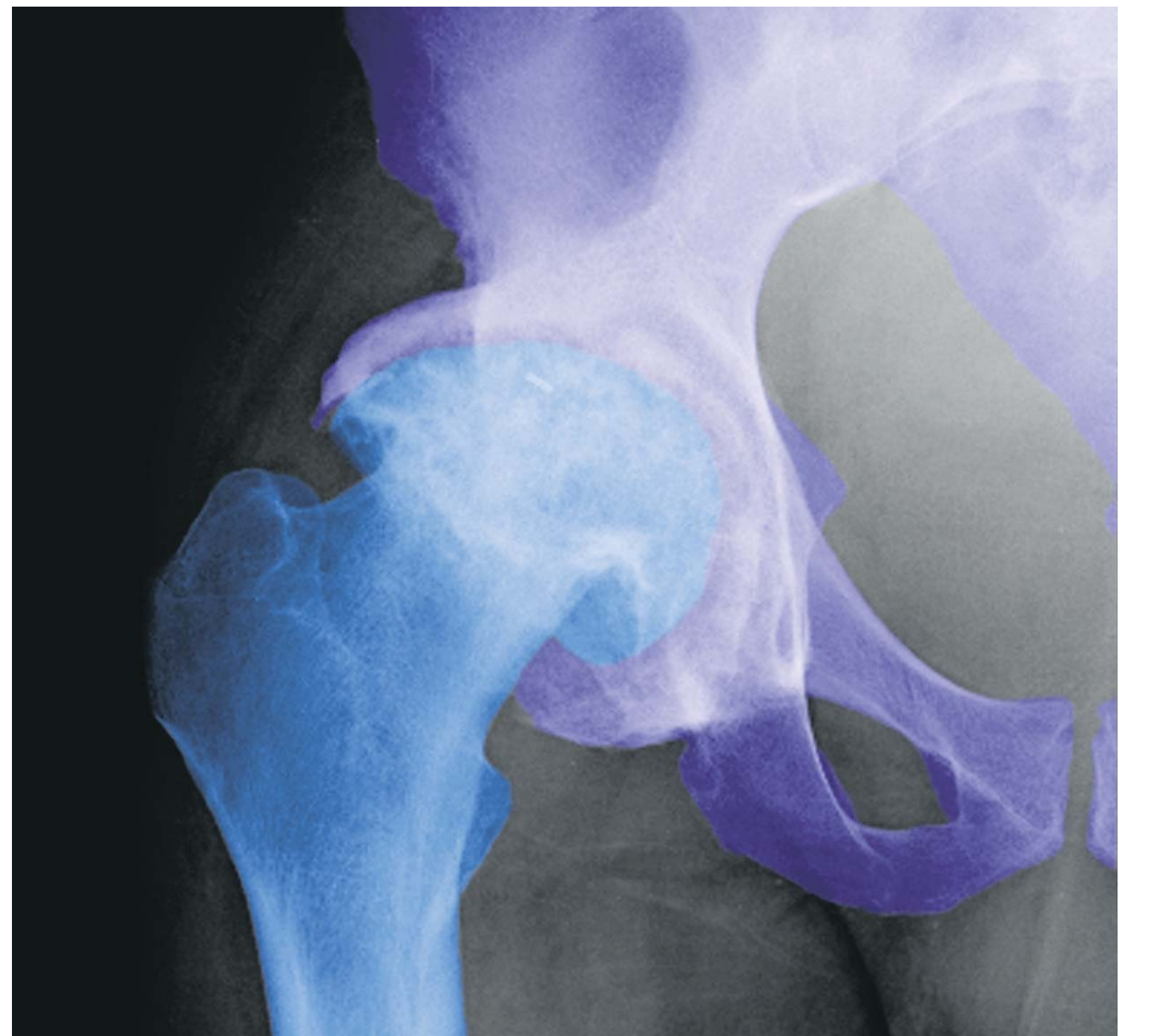




Muskeln und Bänder im Knie federn die Schritte ab. Der Knorpel wirkt dabei wie ein ausgleichendes Wasserkissen.



Viel Gewicht müssen sie nicht tragen, trotzdem sind die Gelenke an den Fingerenden und am Daumengrund häufig betroffen.



Die Hüfte muss besondere Belastungen aushalten, und mit dem Alter wächst das Arthrosrisiko. Ist der Verschleiß zu groß, kann ein künstliches Gelenk Ersatz bieten.



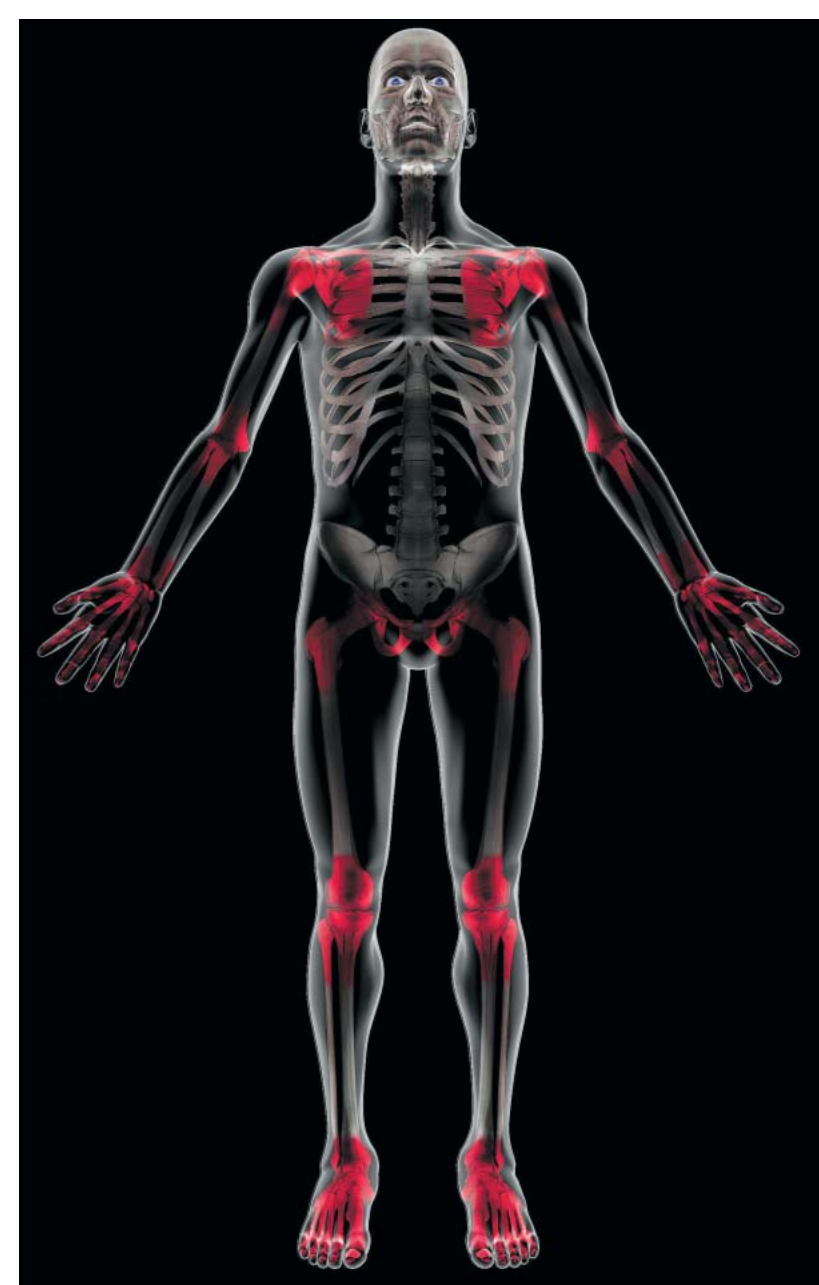
Schmerzende Stellen bei der Fußarthrose

Foto: Afp Images (1), Maurizio (1), Getty (1)

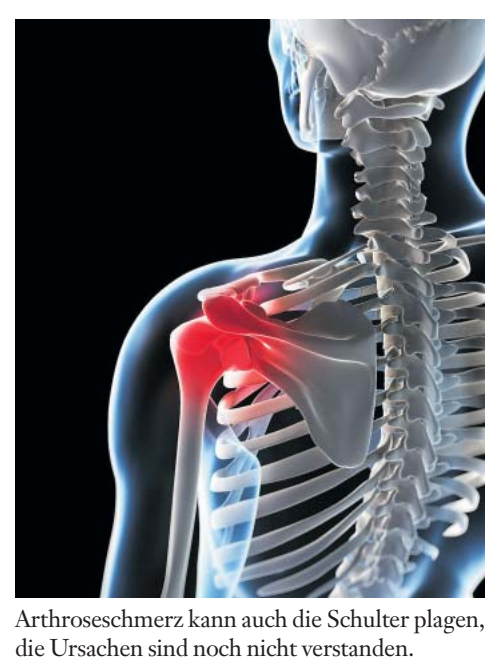
Mehr als drei Stunden, 42.195 Kilometer kreuz und quer durch Bostons Straßen laufen, rund 35 000 Schritte, jeder einzelne mit dem Gewicht des dreifachen Körpergewichts auf dem Gelenk – kann das dem Knie noch guttun? Ein Radiologen-Team um Ashley Williams vom Beth Israel Deaconess Medical Center im Nordosten der Vereinigten Staaten wollte es vor elf Jahren genauer wissen. Die Ärzte baten sieben Marathonläuferinnen in den Magnetresonanztomographen, den MRT. Am Tag vor dem Rennen, einen Tag danach und jeweils eine und sechs Wochen später wurden die Probanden durchleuchtet. Und tatsächlich schien der Übergang der Gelenkflächen während des Rennens zu schrumpfen. Eine Woche später hatte der Knorpel aber schon wieder an Masse zugenommen. Nach sechs Wochen sah es genauso aus wie zuvor.

Die vergessene Volkskrankheit

In Deutschland leiden rund 35 Millionen Menschen unter Arthrose. Bisher gibt es keine Medikamente, mit denen sich der Verschleiß in den Gelenken stoppen ließe. Offenbar fehlt es nicht nur am Wissen, sondern auch am Interesse, das in absehbarer Zeit zu ändern. Von Michael Brendler



Eine Arthrose kann praktisch alle Gelenke des Körpers treffen: Wirbel, Hüfte, Knie, Sprunggelenk, Fuß- und Zehngelenke, Schulter, Hand- und Fingergelenke.



Arthroseschmerz kann auch die Schulter plagen, die Ursachen sind noch nicht verstanden.



Welche Grenzen für das Sprunggelenk beim Sport gelten, ist bis heute unklar.

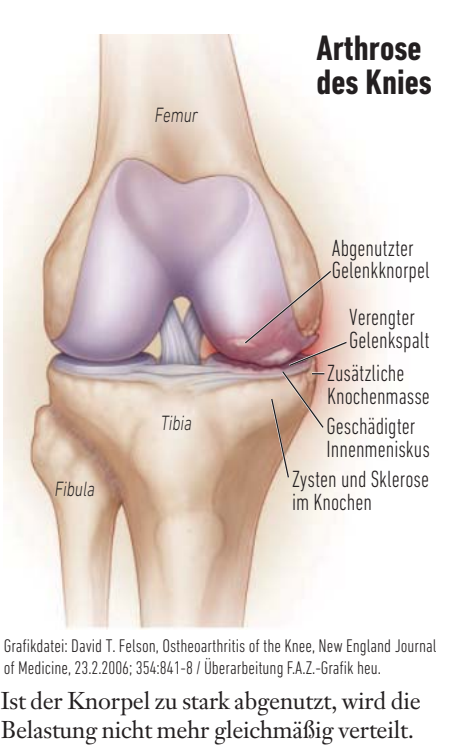
die Grenze liegt, ab der ein Sport für das Gelenk zu viel wird, kann im Moment niemand sagen“, erklärt Thomas Pap.

Ende der 1990er Jahre versuchte die amerikanische Rheumatologin Nancy E. Lane, diese Grenze auszuloten. Neun Jahre lang nahm die Direktorin des Zentrums für Muskel- und Skelettkrankheiten an der University of California die betagten Mitglieder eines kalifornischen Laufclubs unter die Lupe und verglich ihre Beschwerden und Röntgenbilder mit denen weniger ambitionierter Altersgenossen. Egal ob Knie-, Hüft- oder Wirbelgelenk – sie fand keinen Unterschied. Auch andere Studien deuten darauf hin, dass weniger gelenkbelastende Sportarten wie Joggen, Skilanglauf, Radfahren oder Schwimmen für Freizeitsportler unbedenklich sind. Vorausgesetzt, man überreißt es nicht. Überforderte und ermüdete Muskeln fallen irgendwann als Stoßdämpfer aus, damit begründet Felix Eckstein seine These: Die dann ungebremsste Belastung werde dem gesunden Knorpel unter Umständen zu viel. „Je untrainierter man in eine außergewöhnliche Belastung wie einen Marathonlauf hineingeht, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, dass man seinen Gelenken nichts Gutes tut.“

Verletzungsanfällige Disziplinen wie Fußball oder Abfahrtski müssen dagegen als Risikospportarten gelten. Das liegt zum einen daran, dass schwere Verletzungen häufig mit akuten Knorpelschäden einhergehen. Zum anderen hat es damit zu tun, dass sich nach einem Riss des vorderen Kreuzbandes oder einer Meniskusverletzung die Binnenumhüllung des Gelenks verändert; Bewegungen verlaufen holpriger und instabiler. Allerdings gilt auch in solchen Fällen: Manche Verletzungen kommen mit einem unbehandelten Kreuzbandriss erstaunlich gut zurecht.

Dabei spielen die individuellen Erbinformationen eine Rolle. Ihr Anteil an der Krankheitsgenese wird – abhängig vom jeweiligen Gelenk – auf 40 bis 60 Prozent geschätzt. Auf welche Weise sie Einfluss nehmen, liegt aber noch weitgehend im Dunkeln. Einmal abgesehen von den seltenen Erbkrankheiten, bei denen die Kinder schon mit weichem und brüchigem Knorpel auf die Welt kommen.

Besonders die Gelenke an den Fingern und am Daumengrund scheinen unter dem Einfluss der Gene zu stehen: Obwohl hier eigentlich keine großen Kräfte walten, verschleifen sie überraschend häufig. Ursache könnten unter anderem kleine, angeborene, zunächst unbemerkt bleibende Verformungen der Gelenkoberflächen sein, sogenannte präarthrotische Deformationen. Das jedenfalls vermutet Henning Madry, der den Lehrstuhl für Experimentelle Orthopädie und Arthrosenforschung an der Universität des Saarlandes innehat. Auch bestimmte Formvarianten der Kniesehne, bei denen die beiden Gelenkflächen



Größtenteils David T. Felson, Orthopaedics of the Knee, New England Journal of Medicine, 332:2006-2046 (1-1) Übersetzung 1/2, Grafik: W.

Ist der Knorpel zu stark abgenutzt, wird die Belastung nicht mehr gleichmäßig verteilt.

Angesichts all dieser Unsicherheiten wundert es kaum, dass Pharmaunternehmen bei ihrer Suche nach Medikamenten bisher vor allem Rückschläge erlebt haben. Zumindest wenn es um Wirkstoffe ging, die nicht nur die Symptome lindern sollten. Entweder fielen die Medikamente in den Studien wegen ihrer Nebenwirkungen durch, oder sie verschwanden mangels überzeugender Effekte wieder in der Versenkung. Zuletzt musste die Firma Les Laboratoires Servier einen Rückschlag hinnehmen, als sie vor zwei Jahren den Zulassungsantrag für ihr Osteoporphosmittel Stromitron Ranelate zurückzog. Die unklaren Vorteile des Medikaments seien bei der Arthrose nicht in der Lage, die gegebenen Risiken aufzuwiegen, so hatte das Fachkollegium der europäischen Arzneimittelbehörde EMA zuvor geurteilt.

Der vorerst letzte hoffnungsvolle Kandidat ist der Wachstumsfaktor Sprifermin der Firma Merck Serono. In einer ersten Vergleichsstudie deutete sich an, dass er vielleicht in der Lage sein könnte, den Zerstörungsprozess zu bremsen. Aber dies gelang nur in bestimmten Teilen des Gelenks. Das Ergebnis einer zweiten, größeren Studie wird laut Hersteller in diesem Jahr erwartet.

Im Jahr 2009 präsentierte Thomas Pap seinen eigenen Hoffnungsträger in Nature Medicine. Zumindest bei Mäusen, berichtete er damals, konnte sein Antikörper den Gelenkprozess stoppen. Er richtet sich gegen ein Molekül auf der Chondrozyten-Oberfläche, Syndecan-4 genannt, das sogenannte Matryloproteinasen aktiviert. Und diese Enzyme zerstören wiederum die Knorpelsubstanz. Der Versuch, sie direkt anzugreifen und zu hemmen, war in Studien gescheitert, weil unerwünschte Nebenwirkungen auftraten. Pap glaubt nun, diese Probleme über den von ihm gewählten Umweg verhindern zu können.

Seinem Ziel, daraus ein Produkt zu entwickeln, ist er in den vergangenen sieben Jahren allerdings nicht näher gekommen. Verhandlungen mit interessierten Pharmaunternehmen seien an den Konditionen gescheitert. Um entsprechende staatliche Unterstützung, sagt der Wissenschaftler, habe er sich vergeblich bemüht: „Was die öffentliche Forschungsförderung angeht, ist die Arthrose die am stiefmütterlichsten behandelte Volkskrankheit überhaupt.“ Dieser Meinung ist auch Georg Duda, denn die Arthroseexperten sehen sich im Hintertreffen: Von den 700 Millionen Euro, welche die Bundesregierung jährlich in die Erforschung von Volkskrankheiten investiert, fließt knapp ein Prozent in ihr Gebiet. Dabei liefern gerade die noch immer klaffenden Wissenslücken genügend Argumente für ein größeres Engagement. Welche Rolle nun auch immer Immunsystem, Knochen und Gelenkhaut für die Arthrosenstehung spielen – sie bieten viele potentielle Ansatzpunkte für eine erfolgreiche Therapie.

Eine Matrix für die Zellen

Schön, wenn Knorpel nachwachsen würde. Selbst im Labor gelingt das nicht so einfach.

Über mangelnde Aufmerksamkeit kann sich Ivan Martin nicht beklagen. Sobald irgendwo in Europa eine Zeitung über seine Forschungsberichte, erzählt der Biogenieur, spiegelt sich das in seinem Postfach wider. Zu Hunderten erreichen ihn dann die Zuschriften verworfener Patienten. Manche rufen auch an, um zu erfahren, wann denn der Professor vom Department Biomedizin des Universitätsspitals Basel endlich mit seiner tollsten Technologie ihre Krankheit heilen könnte. Schätzungsweise jeder zwölftö Europäer jenseits der 50 leidet unter einer schmerzhaften Gelenkathrose. Deshalb wecken Schlagzeilen aus der Schweiz wie „Völlig neue Möglichkeiten in der Behandlung von Knorpelschäden“ oder „Knorpel-Zellen aus der Nase reparieren Kniegelenk“ große Hoffnungen. Tatsächlich klingt es spektakulär, was Martin 2014 in Science Translational Medicine darlegte: Mit Knorpelzellen aus der Nase, die im Reagenzglas vermehrt worden waren, hatte sein Team die Löcher im Gelenküberzug von sieben Patienten gestopft. Inzwischen sind es schon zehn Probanden, und nach zwei Jahren, versichert Martin, erscheinen das Transplantat im Magnetresonanztomographen stabil und sei nicht von gesundem Nachbarertrag zu unterscheiden. „Trotzdem hält der Biogenieur wenig von den euphorischen Medienberichten: Noch sei nicht mehr bewiesen, als dass sich die Zellen prinzipiell als Gelenkknorpel-Ersatz eignen und nicht abgestoßen werden. Nicht mehr und nicht weniger.“

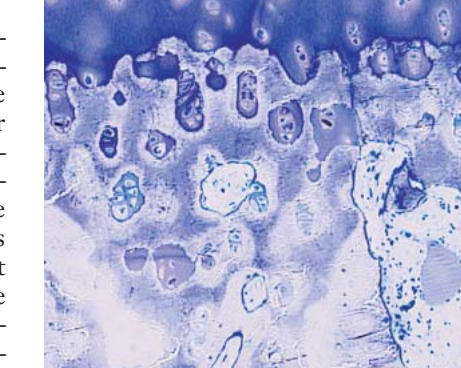
In den vergangenen 100 Jahren übten sich nicht alle Mediziner in vorsichtiger Zurückhaltung, wenn sie die Chance sahen, neue Wunderdinge gegen Arthrose zu versprechen – und an Patienten auszuprobieren. Im Zweifel ließ sich viel Geld damit verdienen. So bewies bereits der Chirurg Henri Judet Anfang des 20. Jahrhunderts Risikofreude. Er ersetzte den zerstörten Knorpel oder auch das ganze Gelenk durch entsprechendes Material von Toten – ohne bleibenden Erfolg.

1959 versuchte der Orthopäde Kenneth Pridie sein Glück: Er bohrte in die beschädigten Zonen hinein, um Stammzellen aus dem Knochenmark den Weg ins Gelenk zu eröffnen. Sie sollten helfen, den Schaden zu beseitigen. Die Knorpelzellen können kaum Reparaturdienste leisten, weil ihre Vermehrungsfähigkeit eingeschränkt ist. Während ein Schnitt oder Riss der Haut nach ein paar Tagen verschunden ist, bleibt

eine solche Verletzung im gefäß- und nervenfreien Gelenkknorpel oft bestehen und wird womöglich Ausgangspunkt einer Arthrose. Den Patienten des Briten ging es vorübergehend besser, allerdings hatte sich nur ein minderwertiger Ersatz gebildet, kein hochwertiger Knorpel.

Inzwischen hat man das Verfahren modifiziert, es kommt heute als sogenannte Mikrofrakturierung oder Mikrodrilling zum Einsatz. Allerdings lösen sich diese Flickchen nach etwa drei Jahren langsam auf, und der Gelenkverschleiß schreitet voran. „Zudem sind gerade bei Menschen jenseits der 50 die Erfolgsraten deutlich niedriger, weil ihre Stammzellen nicht mehr fit genug sind“, erklärt Ernst Hunziker vom Department für Klinische Forschung an der Universität Bern. Für die Arthrosetherapie ist die Operation deshalb kaum geeignet. Auch die in den 1990er Jahren beliebte Mosaikplastik steht in der Kritik: Aus weniger benutzten Gelenkabschnitten werden kleine Knorpel-Knochen-Säulen herausgestanzt, um damit abgenutzte Bereiche zu ergänzen. „Wissenschaftlich hat man das Verfahren nie sauber getestet“, sagt Hunziker.

Eine andere populäre Arthrosetherapie wurde 2002 sogar als unwirksam entlarvt. Damals zeigte der amerikanische Orthopäde Bruce Moseley, dass es für das Befinden des Patienten keinen Unterschied macht, ob der Arzt den kaputten Knorpel per Schlüssellochchirurgie zurechtputzt oder er nur so tut als ob. Diese Schlüssellochchirurgie hielt sich dennoch, ähnlich einträglich wie die Hyaluronsäure-Therapie. Als natürlicher Bestandteil von Knorpel und Gelenksflüssigkeit soll dieses Glikosaminoglykan Schmerzen lindern, das Gelenkschmerzen und das Fortschreiten der Erkrankung bremsen, so jedenfalls die Idee. Deshalb wurde das Mittel 2015 mindestens 43 000 Mal von deutschen Apotheken abgegeben und ins Gelenk gespritzt. Den Patienten kostet der Behandlungszyklus in der Regel 150 bis 200 Euro. Dabei sei das Medikament spätestens nach 48 Stunden bereits aus dem Gelenk verschwunden, meint David Felson, der die Abteilung für Klinisch-Epidemiologische Forschung an der Universitätsklinik Boston leitet und zu den weltweit führenden Arthrosenforschern zählt. „Die wirklich guten wissenschaftlichen Studien sprechen dazu, dem seien auch die eigenen Patienten sehr zufrieden. Das überrascht nicht. Schließlich üben die Injektionen an sich schon einen Placebo-Effekt aus. Erst recht, wenn sie viel kosten. Das gilt auch für die Hyaluronsäure-Therapie. Aber



Knorpel unterem Mikroskop Foto: I. Martin

zusätzlich besteht ein wenn auch sehr geringes Risiko: Durch eine Gelenkspritze können Bakterien ins Knie gelangen und es unter Umständen völlig zerstören. Das tritt in einem von 3000 oder von 102 000 Fällen auf – je nachdem, welchem Experten man glaubt. Nach dreißig Jahren in der Orthopädie ist Andreas Imhoff vorsichtig geworden, wenn Revolutionen in der Knorpeltherapie versprochen werden. Er selbst gehörte einst zu den Pionieren, die die sogenannte Autologe Chondrozyten-Transplantation, kurz ACT, nach Deutschland importierten. Im Labor werden dafür Knorpelzellen der Patienten vermehrt, um ihnen zumindest kleinere Löcher im Gelenküberzug zu stoppen. „Damals haben wir noch davon geträumt, irgendwann auch größere Defekte, vielleicht sogar Arthrosen, zu behandeln“, sagt Imhoff, inzwischen erkrankter. Das Verfahren ist zwar etabliert und wird rund 2000 Mal im Jahr in Deutschland angewendet, aber Imhoff flickt selbst kleinere Löcher nur unter optimalen Bedingungen: gesunde Bänder, gesunde Menisken, gerade Beine. Die bringen junge Sportler mit. Die Knorpelzellen von älteren Patienten hätten sich als wenig fortpflanzungsfähig erwiesen. „Noch sind wir weit davon entfernt, einen voll funktionsfähigen Gelenkknorpel zu erzeugen“, sagt Imhoff. Noch zwei Jahre nach der Transplantation sei der Knorpel deutlich weicher als die Umgebung. Vier von fünf Patienten könne er helfen, aber wahrscheinlich nur mit ein paar Jahren Zeitgewinn, bevor der Verschleißprozess weiter voranschreitet.

Mit Nasenknorpelzellen könnte das anders werden, hofft Ivan Martin. Ihr Potential erkannte er, als er einem britischen Kollegen half, sie zu züchten: Diese Chondrozyten-Sorte vermehre sich nicht nur viel besser als andere, sondern sei in Kultur auch in der Lage, gute Knorpelsubstanz zu bilden, sagt er. Ein entscheidender Vorteil, meint Martin: In dieser Matrix seien die Zellen nach der Verpflanzung ins Gelenk besser geschützt. Trotzdem hegt Ernst Hunziker Zweifel: Der Nasenknorpel sei viel zu weich für Gelenke, warum sollten sich dessen Eigenschaften dort ändern? Martin Martin. Ein Einsatz in Gelenke mit Arthrose sei bislang nicht mehr als eine ungewisse Hoffnung. Michael Brendler