

Arthrofibrose nach Knie-TEP: Eine „Stress-Erkrankung“ des Kniegelenkes? - Klinik, biochemisch-molekularbiologisches Erklärungsmodell, Therapie, Forschungsaktivitäten –

Dr. med. Philipp Traut, Praxis für orthopädische Beratung und Begutachtung, Bad Oeynhausen
Dr. rer. nat. Isabel Faust, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Herz- und Diabeteszentrum
Nordrhein-Westfalen, Bad Oeynhausen

(5. Deutscher Arthrosekongress, 3.– 4. Juli 2015, Leipzig)

Einleitung:

Die Prävalenz der Arthrofibrose nach Knie-Endoprothetik ist mit 5-10 % relativ hoch und somit ursächlich an der Unzufriedenheit dieser Patientengruppe von circa 20 % beteiligt (Gollwitzer, 2006). Bei den jüngeren Patienten unter 55 Jahren liegt die Unzufriedenheitsrate sogar bei 35% (Julin et al, 2010).

Postoperativ treten bei dieser Komplikation früh vermehrte Schmerzen und Bewegungsdefizite auf, denen man mit Intensivierung der Physiotherapie, CPM-Schiene, Schmerzkatheter und häufig auch mit Narkosemobilisationen begegnet, um die sogenannten "Verklebungen" zu lösen und dem Qualitätsstandard von E/F 0-0-90 zu genügen.

Die biochemischen und molekular-biologischen Prozesse der Wundheilung und der Genese der Fibrosierung finden regelhaft wenig Beachtung, da ein Krankheitsmodell und ein laborchemischer Biomarker für diese Komplikation bisher noch nicht in der orthopädisch/unfallchirurgischen Literatur vorgestellt wurde.

Aus der Fibrose-Forschung ist bekannt, dass auch mechanischer und emotionaler Stress über Zytokine und direkte Stimulation die Myofibroblasten (aktivierter Fibroblast) zur Produktion der extrazellulären Matrix (ECM) und der Xylosyltransferase (XT) anregt, die physiologische Apoptose der Myofibroblasten (Zelltod) verhindert sowie die MMP's (ECM-Abbau) blockiert (Faust 2014, Hinz 2010).

Mechanischer Stress:

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 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.

Durch mechanischen Stress (CPM-Schiene, Dehnübungen mit Ausschaltung der Schmerzhemmung) wird latentes TGF- β 1 in das aktive Zytokin umgewandelt und verhindert dadurch den natürlichen Zelltod der aktivierten Myofibroblasten, die dann weiter ECM und XT produzieren. Dies führt zur Vermehrung des Narbengewebes.

In einer aktuellen Studie (Faust 2014) 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.

Aus diesen Zellen wird das Zytokin PDGF freigesetzt, das neben dem Zytokin TGF- β 1 den physiologischen Zelltod der aktivierten Myofibroblasten hemmt. Außerdem behindern diese Wachstumsfaktoren den Abbau der ECM (Fibrose) durch Blockierung der MMPs (Metalloproteinasen).

Emotionaler Stress:

Ebenso wie bei anderen fibrotischen Erkrankungen, z. B. TTC (Tako-Tsubo-Kardiomyopathie) spielt der emotionale Stress eine wichtige Rolle (Szardien 2013). 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 und einer erhöhten Sympathikusaktivität.

Dies ist klinisch an einer Vielzahl von vegetativen Symptomen (Schlafstörungen, Schwitzen, Muskelverspannungen u.a.) zu erkennen.

Durch die Katecholamine werden die Fibroblasten auch direkt aktiviert, da bei diesen Zellen Beta-2-adrenerge Rezeptoren nachgewiesen wurden (Arranguiz-Urroz 2010). Eine vermehrte ECM- und XT-Produktion ist die Folge. Am Beispiel der TTC ist aber auch nachweisbar, dass eine Fibrose wieder reversibel ist. Die normale Organfunktion kann wieder erreicht werden, wenn für eine Abnahme der profibrotischen Faktoren (Zytokine) gesorgt wird.

Kausale Therapie:

Durch Unterlassen der postisometrischen 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) sowie reflextherapeutischen und osteopathische Behandlungen können die molekularbiologischen und biochemischen Prozesse zugunsten eines Fibrose-Abbaus positiv beeinflusst werden.

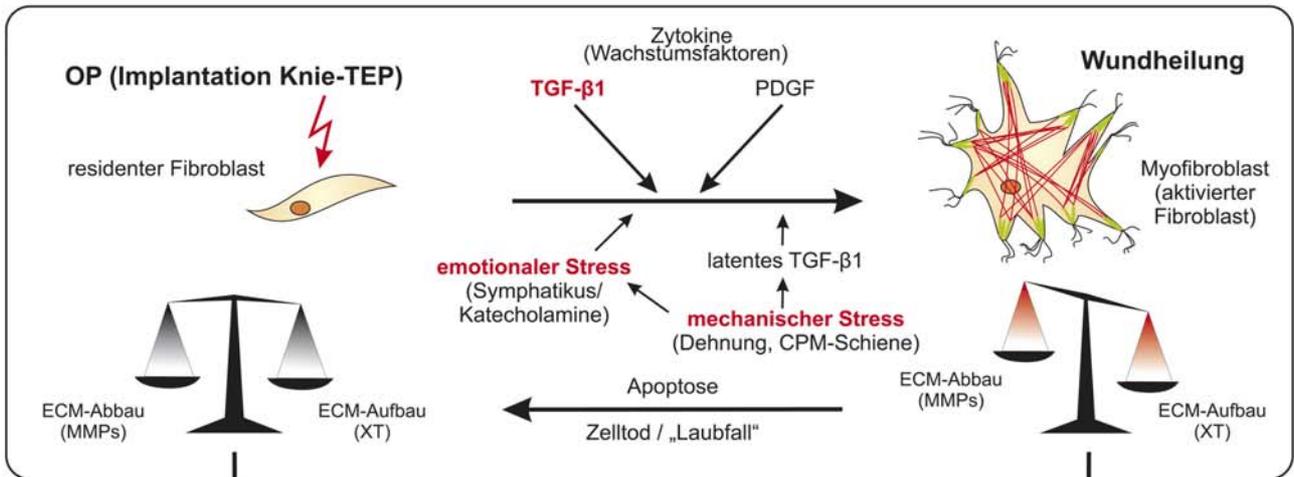
Aktuelle Forschungsaktivitäten:

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 schnellen 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 nach einer ambulanten oder stationären Rehabilitation zu beobachten ist, könnte dadurch verhindert werden (Krainz 2012).

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, Krenn, Knabbe, Faust und Traut), (Krenn 2014).

Hypothetisches Arthrofibrose-Modell nach Faust und Traut

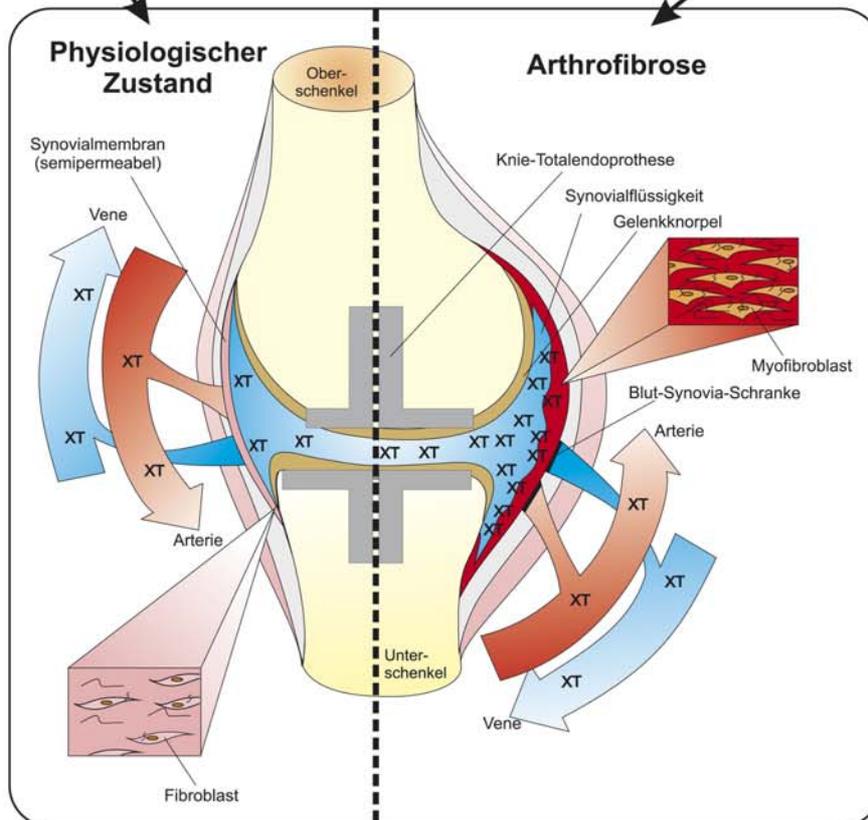


Balance XT / MMP's,
ECM Auf-/ Abbau

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

Erhöhte XT-Aktivität
und Matrixsynthese

Fibrosierung



ECM: extrazelluläre Matrix
MMPs: Matrixmetalloproteinasen
XT: Xylosyltransferase

modifiziert nach Faust, 2014

Literatur:

Gollwitzer, H., R. Burgkart, P. Diehl, R. Gradinger, und V. Bühren (2006): Therapie der Arthrofibrose nach Kniegelenkendoprothetik: Orthopäde 2006; 35: 143-152

Julin, J., E. Jämsen, T. Puolakka, Y. Konttinen, and T. Moilanen (2010): Younger age increases the risk of early prosthesis failure following primary total knee replacement for osteoarthritis: Acta Orthopaedica 2010; 81 (4): 413-419

Faust, I., Ph. Traut, F. Nolting, J. Petschallies, E. Neumann, E. Kunisch, J. Kuhn, C. Knabbe D. Hendig (2014): Arthrofibrotic remodelling after knee replacement therapy is locally mediated by human xylosyltransferase-I (zur Veröffentlichung eingereicht)

Hinz, B. (2010): The myofibroblast: Paradigma for a mechanically active cell, Journal of Biomechanics (2010); 43: 146-155

Sarrazy, V., F. Billet, L. Micallef, B. Coulomb and A. Desmouliere (2011). Mechanisms of pathological scarring: role of myofibroblasts and current developments. Wound Repair Regen 19; Suppl 1: s10-15

Szardien, S., H. Möllmann, M. Willmer, C. Liebetrau, S. Voss, C Troidl, J. Hoffmann, J. Rixe, A. Elsässer, C.W. Hamm und H. Nef (2013): Molecular basic of disturbed extracellular matrix homeostasis in stress cardiomyopathy, Int J Cardiol; 168(2): 1685-8

Arranguiz-Urroz, P., J. Canales, M. Copaja, R. Troncoso, J.M. Vicencio, C. Carrillo, H. Lara, S. Levandero and G. Diaz-Araya (2011): Beta-2-adrenergic rezeptor regulates cardiac fibroblast autophagy and collagen degradation, Biochimica et Biophysica Acta 1812, 23-31

Krainz, A., P. Reddemann, M. Salzmann, T. Waas, N. Barmada und T. Hennecke (2012): Auswertung des KTEP-Registers der Orthopädischen Abteilung des Naemi-Wilke-Stiftes in Guben. Vortrag auf dem 11. Orthopädie-Symposium Guben (nicht veröffentlichte Daten)

Krenn, V., L. Morawietz, G. Perinoc, H. Kienapfel, R. Ascherl, G.J. Hassenpflug, M. Thomsen, P. Thomas, M. Huber, D. Kendoff, D. Baumhoer, M.G. Krukemeyer, S. Natum, F. Boettner, J. Zustin, B. Kölbl, W. Rüther, J.P. Kretzer, A. Tiemann, A. Trampus, L. Frommelt, R. Tichilow, S. Söder, S. Müller, J. Parvizi, U. Illgner, T. Gehrke (2014): Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. Pathology – Research and Practice 210 (2014) 774-786