



- **FACT SHEET No. 3**

## **Biochemische Gelenkmarker für Knorpel, Knochen, Knorpelabbau, Knochenumbau und Entzündung**

**Karine Louati, MD und Francis Berenbaum, MD, PhD**

Das Gelenk setzt sich aus drei wesentlichen Kompartimenten zusammen: Knochen, Gelenkknorpel und Gelenkinnenhaut. Alle drei Elemente können von rheumatischen Erkrankungen, wie Arthrose oder rheumatoide Arthritis, betroffen sein. Arthrose ist eine Krankheit des gesamten Gelenks, die durch eine Bildung von Osteophyten, subchondrale Sklerose, Abbau des Gelenkknorpels und Alterationen der Gelenkinnenhaut (Entzündung, Wucherung und Verdickung der Gelenkinnenhaut) gekennzeichnet ist.

Zytokine, Enzyme und extrazelluläre Matrixbestandteile, wie Vorstufen oder Abbauprodukte von Kollagen und Proteoglykan, sind mögliche biochemische Marker für diese Gewebe, die in der Forschung eingesetzt werden. Ihre Konzentrationen stehen mit dem Gewebestoffwechsel in Zusammenhang und können im Blut, Urin oder in der Synovia gemessen werden. In der klinischen Praxis gelten Entzündungsmarker für gewöhnlich als gut korreliert mit Synovitis. Die Marker für den Knorpelabbau haben eine mäßige bis gute Relation zu den klinischen und radiologischen Variablen bei Arthrose, während die Marker für Knochenstoffwechsel bei Gelenkerkrankungen nicht so wirksam sind als bei Osteoporose, dies wahrscheinlich aufgrund der Größe des Knochenkompartiments[1-3].



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

**Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.**

## Knorpel

Knorpel sind ein nicht-vaskularisiertes Gewebe, bestehend aus Chondrozyten und extrazellulärer Matrix (ECM). Letztere wiederum setzt sich hauptsächlich aus Kollagen (überwiegend Kollagen Typ II), kleinen nicht-kollagenen Proteinen (Aggrecan, ein Proteoglykan mit hohem Molekulargewicht und einem oligomeren Matrixprotein des Knorpels (COMP) zusammen. Diese Zusammensetzung wird strikt durch Chondrozyten als Reaktion auf Veränderungen in ihrer chemischen und mechanischen Umwelt geregelt. Der Knorpelumsatz wird durch eine Balance aus katabolischen und anabolischen Prozessen aufrechterhalten, außer im pathologischen Zustand, in dem der Abbau die Bildung übersteigt, was zu einem Verlust von Knorpelmatrix führt.

Einige Marker aus der Knorpelmatrix können quantifiziert werden: Enzymimmunoassay für abgesonderte Marker, Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für DNA-Expression[4]

- ECM-Komponenten:
  - Erhöhung des Kollagens Typ II im Serum sowie im Urin und des Prokollagen-Typ IIA-aminoterminalen-Propeptids (PIIANP) im Serum für Knorpelsynthese
  - Kollagen-Typ II-C-Telopeptid (CTX-II) im Urin, Kollagen-Typ II-N-terminales-Propeptid (PIINP), oligomeres Knorpelmatrixprotein-Link-Protein (COMP-Link-Protein) im Serum und Aggrecan-Fragmente für Knorpelabbau
- Matrixabbauende Enzyme:
  - proteolytische Enzyme: Metalloproteasen (MMPs), wie MMP-3, MMP-9 und MMP-13
  - Aggrecanasen, wie ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin-like Motifs): ADAMTS-4 oder ADAMTS-5

## Knochen

Der Knochen ist ein Gewebe, das sich hauptsächlich aus Osteoblasten (knochenaufbauende Zellen), Osteoklasten (knochenabbauende Zellen) und ruhenden Zellen namens Osteozyten zusammensetzt. Diese Zellen sind in eine mineralisierte organische Matrix eingebettet, bestehend aus Kollagen (überwiegend Kollagen Typ I), Proteoglykanen, wie Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat, und anorganischen Komponenten, wie Hydroxylapatit. Der Knochenumbau findet ständig in einer Balance aus Bildung und Abbau statt. Der sich mit Knorpel in Berührung befindliche Knochen (subchondrale Knochen) verändert sich bei Arthrose und zeigt eine subchondrale Knochensklerose und Osteophyten.



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

**Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.**

- Marker für die Knochenbildung sind Osteocalcin im Serum, knochenspezifische alkalische Phosphate im Serum und Propeptide von Kollagen Typ I (Prokollagen-Typ I-N-terminales-Propeptid (PINP) und Prokollagen-Typ I-C-terminales-Propeptid (PICP)).
- Marker für den Abbau sind primär verschiedene Fragmente von Kollagen Typ I (CTX-I) im Urin und im Serum, Kollagen-Typ I-N-Telopeptid (NTX-I) und Prokollagen-Typ I-C-terminalem-Propeptid (ICTP)[3].

### Entzündung

Synovitis tritt häufig in Zusammenhang mit Arthrose auf. Dabei handelt es sich um eine Wucherung der Synovialzellen und eine Hypertrophie des Gewebes. Die Synovialzellen setzen Entzündungsmediatoren und matrixabbauende Enzyme in der Gelenkhöhle frei. Ihre Aktivierung ist den Entzündungsmediatoren und Knorpelmatrixmolekülen untergeordnet, wobei das Synovialgewebe danach im Feedback-Zyklus einen progredienten Gelenkabbau vorantreibt.[1]

Die biochemischen Entzündungsmarker sind:

- Akute-Phase-Proteine: C-reaktives Protein (CRP) im Serum und Erythrozytensedimentationsrate (ESR)
- Entzündungsmediatoren: Prostanoid-Cyclooxygenase-Enzym (Prostanoid-COX-Enzym), Prostaglandin E2 (PGE2), PGD2, PGF2a, Thromboxan und PGI2[2]
- Zirkulierende oder lokale Zytokine: Interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-17, IL-18, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) und Chemokine, wie CC-Chemokin-Ligand (CCL5) und IL-8[5]
- Stickstoffmonoxid[6]
- Abbauprodukte der Gelenkinnenhaut: Hyaluronan oder Hyaluronsäure (HA)

Wenngleich zahlreiche Biomarker für das Gelenk als mögliche Instrumente zur Frühdiagnose und/oder Prognose von Arthritis aufgeführt werden, ist deren Anwendung in der klinischen Praxis nach wie vor eine Herausforderung, sodass die meisten nur in der Forschung eingesetzt werden.

### Referenzen

1. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. Lancet 2015
2. Lee AS, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, van Wijnen AJ, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. Gene 2013;527:440-7.



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

**Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.**

3. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011;377:2115-26.
4. Bay-Jensen AC, Sondergaard BC, Christiansen C, Karsdal MA, Madsen SH, Qvist P. Biochemical markers of joint tissue turnover. Assay Drug Dev Technol 2010;8:118-24.
5. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2015;23:22-30.
6. Goldring MB, Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. Clin Orthop Relat Res 2004:S37-46.

### Über die Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP)<sup>®</sup>

Die "International Association for the Study of Pain (IASP)" ist das führende internationale professionelle Forum für Wissenschaft, Praxis und Ausbildung auf dem Gebiet der Schmerztherapie. [Die Mitgliedschaft ist möglich für alle Fachkräfte](#), die im Bereich der Forschung, Lehre, Diagnose oder Behandlung von Schmerzen beteiligt sind. Die IASP hat mehr als 7.000 Mitglieder aus 133 Ländern, 90 nationale Sektionen und 20 Special Interest Groups.

Treten Sie der IASP teil und nehmen Sie gerne auch am [16. Weltkongress](#) der IASP vom 26.-30. September 2016 in Yohohama (Japan) teil.

**Im Rahmen des weltweiten "Global Year against Pain" bietet die IASP eine Reihe von 20 Faktenblättern an, die in diesem Jahr spezifische Themen von Gelenkschmerzen abdecken. Diese Unterlagen wurden in mehrere Sprachen übersetzt und stehen zum kostenlosen Download zur Verfügung. Besuchen Sie [www.iasp-pain.org/globalyear](http://www.iasp-pain.org/globalyear) für weitere Informationen.**



© 2016 Internationale Gesellschaft zum Studium des Schmerzes. Alle Rechte vorbehalten.

**Die IASP ist das führende internationale Netzwerk von Wissenschaftlern, Klinikern, niedergelassenen Schmerztherapeuten, Gesundheitsdienstleistern und politischen Entscheidungsträgern im Bereich der Schmerztherapie. Ihr Ziel ist es, weltweit das Wissen, die Forschung und Therapie im Bereich des Schmerzes auszubauen und somit einer Verbesserung der Schmerzversorgung zu dienen.**