

Dr. med. André Leumann¹, Dr. med. Monika Horisberger¹, Prof. Dr. med. Dr. phil. Victor Valderrabano¹

¹ Orthopädische Universitätsklinik, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

Mechano-biologische Verknüpfung: The joint as an organ-Konzept

Zusammenfassung

Das Konzept «joint as an organ» betrachtet das Gelenk als eigenes Organ, in dem die verschiedenen Gewebe (Knorpel, Knochen, Muskel, Sehne, Ligamente, Synovia) in einem Steady state sind. Die Regelgrösse ist dabei die Gelenksbiomechanik (Krafttransfer). Kommt es zu einer Störung des Steady states, führt dies zu Adaptationen in allen Gewebe. Diese Prozesse und deren Relevanz in der Sportorthopädie werden in diesem Artikel mit Beispielen besprochen.

Summary

The concept «joint as an organ» explains the joint function as an organ and the interaction of its different tissues (Cartilage, Bone, Muscle, Tendons, Ligaments, Synovia). The joint biomechanics (load transfer) are the process variable and responsible for the steady state and its adaptations. Disturbance of steady state, its adaptive processes, and its implications for sports orthopaedics are discussed in this article based on examples.

Schweizerische Zeitschrift für «Sportmedizin und Sporttraumatologie» 59 (4), 161–164, 2011

Für das Verständnis und die Therapie von Gelenkspathologien ist es wichtig, nicht das einzelne Gewebe (z.B. ein Knorpelschaden) isoliert zu betrachten, sondern das Gelenk als Funktionseinheit. Dieses Konzept wird als «Joint as an Organ»-Concept bezeichnet. Dies gilt genauso für akute Verletzungen (z.B. VKB-Ruptur) wie auch chronische Pathologien (z.B. posttraumatische Arthrose).

Gelenkshomöostase

Aus der Physiologie kennen wir den Begriff der Homöostase seit Langem. Homöostase ist die Tendenz eines Organismus oder Systems (z.B. ein Organ), einen ausgeglichenen und konstanten inneren Zustand aufrechtzuerhalten. Befindet sich ein System im Gleichgewicht, so spricht man vom Steady state. Der Ist-Wert und der Soll-Wert sind dann identisch. Kommt es zu einer Divergenz beider Werte, gleicht sich das Regelsystem dem Sollwert an. Auch das Gelenk befindet sich in einer Homöostase. Die Regelgrösse für den Steady state ist dabei der Krafttransfer, welchem das Gelenk ausgesetzt ist. Zum Gelenk zählen dabei im engeren Sinne folgende Gewebe: Knorpel, Knochen, Sehnen, Ligamente, Synovia und die Muskulatur (Abb. 1). Die Anpassung an einen Steady state erfolgt dabei durch Adaptationen in Form und Funktion der einzelnen Gewebe: Hypertrophie – Atrophie, Hyperplasie – Hypoplasie, sowie spezifische Reaktionen einzelner Gewebe (Knochen: Sklerose – Osteopenie; Muskel: Zunahme des kontraktilen Materials – fettige Degeneration; Sehne/Ligamente: Zunahme an Kollagenfasern und Cross-link der Kollagenfasern – hyaline Degeneration). Somit gibt die Biomechanik Form und Funktion vor. Die einzelnen Gewebe passen sich im Sinne der Gelenkshomöostase der Belastung an. Damit kann man das Gelenk als Organ bezeichnen.

Adaptationskaskade

Die Adaptationskaskade bei gestörtem Steady state beginnt bei intrazellulären Rezeptoren, welche einen mechanischen Reiz

(Druck, Zug) in ein chemisches Signal umsetzen. So konnte eine ganz aktuelle Studie nachweisen, dass bei Kompression von Knorpelzellen intrazelluläre Calcium Sparks ausgelöst werden (Han et al., 2011). Ca^{2+} -Ionen sind eines der wichtigsten intrazellulären Signalmoleküle. Die intrazellulären Signale führen zu einer veränderten Transkription (DNA->RNA) und Translation (RNA->Proteinprodukt) und somit zu einer erhöhten oder verringerten Produktion der relevanten Genprodukte, die zur Adaptation an die neue biomechanische Belastung und das Erreichen eines neuen Steady state notwendig sind. Letztendlich führt dies zu einer veränderten biomechanischen Qualität des Gewebes. Aktuell liegt ein Schwerpunkt der internationalen Forschung auf der Erforschung des Zellmetabolismus der verschiedenen Gewebe. Dabei wird bei den meisten Studien die mRNA einzelner Enzyme gemessen, also der Anteil der RNA, welcher tatsächlich in einer Proteinproduktion resultiert. Es werden dabei anabole und katabole Faktoren unterschieden (Tab. 1). Und um den gesamten Ablauf noch komplizierter zu gestalten, sind viele synergistische und antagonistische Effekte der einzelnen Faktoren aufeinander

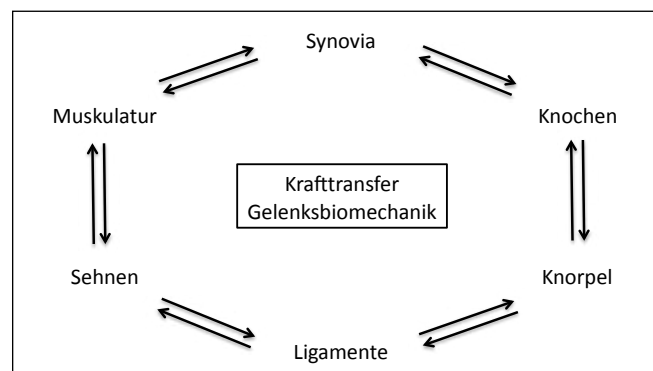


Abbildung 1: Muskuloskelettale Gewebe: Es besteht eine Interaktion zwischen allen muskuloskelettalen Gewebe. Die Gelenksbiomechanik stellt dabei in der Gelenkshomöostase die Regelgrösse dar.

Anabole Enzyme	Katabole Enzyme
Collagen-1/3	Matrix Metalloproteinase-1/3/13 (MMP-1/3/13)
TIMP's (Tissue inhibitors of MMP)	COX-2
TGF- β	Cathepsin K (CATH K)
Biglycan	Interleukin-1
Fibular GF	TNF- α
Bone Morphogenic Protein-2/-7 (BMP-2/-7)	
Platelet derived Growth Factor (PDGF)	

Table 1: Ein Auszug über wichtige anabole und katabole Enzyme im Bewegungsapparat.

bekannt. Selbstverständlich finden sich gewebetypische Adaptationsmuster, jedoch sind die Grundgerüste und Hauptfaktoren erstaunlich konstant. Eine der wichtigsten Erkenntnisse für den Sportorthopäden ist die Tatsache, dass diese Prozesse in den einzelnen Gewebe unterschiedlich schnell ablaufen. Während sich die Muskulatur innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen anpassen kann, braucht Sehnen- oder Knorpelgewebe Wochen bis Monate für die Adaptation.

Adaptationsprozesse

Die Adaptation des Knochens an die Belastung wurde bereits im 19. Jahrhundert von Wolff beschrieben (*Das Gesetz der Transformation des Knochens*, 1892). Bei anderen Geweben kommt man diesen Prozessen erst in den letzten Jahren auf die Spur. Eine entscheidende Tatsache ist, dass man diese Anpassungsprozesse für jedes Gewebe nachweisen kann, auch Knorpel, Meniskus oder Sehnen, obwohl diese noch bis vor Kurzem als avital beschrieben wurden. Bei diesen Geweben ist die Prävention von Verletzungen und Spätschäden (Arthrose, Tendinopathien usw.) schwierig und vielleicht gerade deshalb besonders wichtig.

Die Muskulatur ist der Hauptakteur am Gelenk. Durch eine Muskelkontraktion (konzentrisch, exzentrisch, oder isometrisch) erfolgt ein Kraft- und Druckaufbau im Gelenk (Herzog et al., 2003). Diese physiologische Kraftbelastung des Gelenks muss abgegrenzt werden von pathologischen Kraftbelastungen wie z.B. einem Trauma oder Impact Loading.

Als Beispiel dieser Adaptationsprozesse soll hier der Zusammenhang von Muskelaktivität und Sehnenewebe ausgeführt werden (Abb. 2). Dabei müssen die zellulären Mechanismen nach einmaliger Belastung, mehrmals repetitiver Belastung und chronischer Belastung unterschieden werden. Wobei letzte einen neuen Steady state darstellt und damit den Endpunkt eines Adaptationsprozesses. Bei einmaliger Belastung mit Knieextensionstraining (70% der Maximalkraft) fanden Sullivan et al. (2009) eine Reduktion der mRNA der Patellarsehne von anabolen (Collagen-1, Collagen3) und katabolen (z.B. Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3), TNF alpha) Enzymen (Hart et Achari, 2011). 4h nach dem Training waren diese Werte bereits wieder normalisiert. Im längeren Verlauf nach einem ähnlichen Training fanden Miller et al. (2005), dass es 24h nach dem Training zur höchsten Konzentration an anabolen Faktoren kam, während dem sich die katabolen Faktoren reduziert hatten. Ohne weiteren Trainings-Input reduzieren sich danach die mRNA-Level wieder auf die Ausgangsnormwerte. In dieser Phase kommt es also bei repetitiven biomechanischen Reizen zu einer zwischenzeitlichen Netto-Synthese von Sehnenmaterial. Das Gewebe passt sich der neuen Belastungssituation an, indem ein neuer Steady state hergestellt wird. Ist dieser erreicht, pendelt sich Synthese und Abbau von Gewebe neu ein. Bei vermehrtem Training ist sind dabei sowohl die mRNA Level der anabolen wie auch katabolen

Faktoren erhöht. Dies konnte Archambault et al. (2001) zeigen, der die Wadenmuskulatur von Kaninchen täglich während 11 Wochen stimulierte und in der Achillessehne erhöhte mRNA Expression von anabolen (Collagen III) und katabolen (MMPs) nachwies. Die Anpassungsreaktion findet natürlich nicht nur in der Sehne, sondern auch im trainierten Muskel und den anderen am Gelenk beteiligten Geweben statt. Heinemeier et al. (2007) konnten nachweisen, dass die Veränderung der mRNA Level in der Muskulatur deutlich schneller und ausgeprägter auftreten.

Kaum erstaunlich, auch wenn deutlich weniger gut erforscht, dass der Effekt umgekehrt in ähnlicher Weise spielt. Durch eine Reduktion der Muskelaktivität kommt es zu einer Down-Regulation der mRNA-Expression. Wir konnten in einer eigenen Studie an Kaninchen zeigen, dass durch eine Quadriceps-Muskelschwächung, produziert durch repetitive Botulinum Toxin A-Injektionen (Botox), es nach 6 Monaten zu einer Down-Regulation von anabolen und katabolen Faktoren kam und sich ein neuer, tieferer Steady state eingependelt hat (Leumann et al. 2011). Interessanterweise fand sich dabei kein Unterschied in der Anpassung an den neuen Steady state zwischen der Patellarsehne, die direkt mit dem Quadricepsmuskel eine Muskel-Sehneinheit bildet, und anderen Geweben, wie Innen- und Aussenmeniskus, oder Innen- und Aussenband. Dies unterstützt das «Joint as an Organ»-Konzept, welches die gesamte Gelenks-Homöostase in den Mittelpunkt rückt.

Auch wenn viele dieser Erkenntnisse am Tiermodell gewonnen wurden, so finden sich gerade im Sport viele Beispiele, wo eine Adaptation von Gewebe auf die Belastung beschrieben wurde. Couppé et al. (2008) konnten bei Elite-Badminton-Spielern zeigen, dass die Patellarsehne des führenden Beines signifikant dicker ist, als das Bein, welches hinten positioniert ist.

Intensiv untersucht wurde das Verhalten von Knorpel bei Langstreckenläufern. Nach einer Laufbelastung fanden sich sowohl reduzierte Knorpelvolumina (minus 2,5–6%), als auch veränderte funktionelle Knorpelwerte (in T2 mapping und dGEMRIC) (Boocock et al. 2009). Nach einem Marathonlauf bleiben diese Werte bis über 3 Monate verändert, bevor sie sich normalisieren (Luke et al. 2011). Trotzdem konnten Krampla et al. (2008) auch in einer 10 Jahresverlaufsstudie kein erhöhtes Risiko für Knorpelschäden nachweisen. Viel mehr konnten Racunica et al. (2007) nachweisen, dass sportlich aktive Personen ein grösseres Knorpelvolumen im Kniegelenk haben als inaktive. Dies ist insofern spannend, da dem Knorpel trotz intensiver Bemühungen um eine Knorpelzelltransplantation wenig regenerative Kapazität zugesagt wird.

Der Zusammenhang von Biomechanik, Muskelaktivität und Knorpel wird noch spannender, wenn wir die Langzeiteffekte bei Arthrose betrachten. Eine Gelenksdegeneration führt zu einer Muskelatrophie, zu einem Kraftverlust, aber auch zu einer veränderten Muskelfunktion (z.B. veränderte EMG-Aktivitätsmuster) (Valderrabano et al., 2006). Umgekehrt wissen wir aus dem Ka-

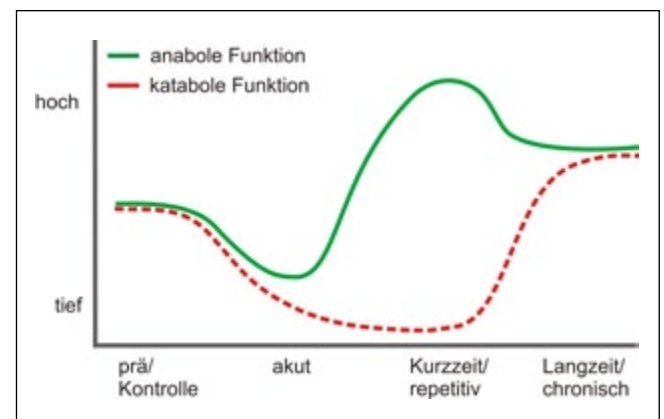


Abbildung 2: Verhältnis von anabolen zu katabolen Faktoren bei Sehnenewebe auf Be- und Entlastung.

ninchenmodell, dass eine alleinige Muskelatrophie die Ursache für eine Knorpeldegeneration sein kann. Youssouf-Reehan et al. (2009) haben dies histologisch am Kniegelenk nachgewiesen.

Beispiele aus der Sportorthopädie

Diese Befunde haben verschiedene Implikationen auf die Prävention und Behandlung von Verletzungen.

I) Unterschiedliche Adaptationsgeschwindigkeit der Gewebe

Die typische Situation einer anabolen Veränderung der Gelenkshomöostase ist diejenige einer raschen Trainingssteigerung. Währenddem sich die Muskulatur sehr rasch an eine Trainingssteigerung anpasst, passen sich die anderen Gewebe sehr viel langsamer an. Reizergüsse, Periostitiden, und Tendinitiden finden sich häufig und werden von vielen Athleten bagatellisiert. «Die Beschwerden müssen wegtrainiert werden», ist eine häufig gehörte Aussage von Athleten. Kommt es jedoch zu einer Stressfraktur oder Tendinopathie, ist der Trainingsausfall plötzlich beträchtlich und eine dosierte Trainingsanpassung wäre vielleicht vernünftiger gewesen.

II) Downregulation eines Steady states

Interessant wird es bei einer katabolen Veränderung der Gelenkshomöostase. Diese ist nämlich sehr viel häufiger, als wir sie wahrnehmen. Eine OSG-Distorsion führt zu einer Schwächung der funktionellen Gelenkstabilität (Tropp et al., 1985). Es kommt zu einer Schwächung der Pronatoren (Tropp et al., 1986). Dies führt zu einem neuen, schwächeren Steady state. Dadurch werden zum Beispiel auch die Ligamente schwächer. Naheliegenderweise wird darum das Heilungspotenzial der Ligamente reduziert. Vielleicht liegt hier ein Grund darin, dass 20–40% aller schweren OSG-Distorsionen eine chronische OSG-Instabilität mit einer persistenten ligamentären Insuffizienz entwickeln.

Auch nach Knieverletzungen, insbesondere vorderer Kreuzbandruptur, bleibt ein sensorisches Defizit bestehen. Tsepsi et al. (2006) konnten auch 56 Monate nach VKB-Ruptur noch eine signifikante Muskelschwäche nachweisen. Somit ist davon auszugehen, dass auch die übrigen Gewebe eine schwächere Struktur aufweisen als vor der Verletzung.

Muskelschwäche als Auslöser einer Downregulation kann nicht nur durch eine persistierende Muskelschwäche nach Verletzung, sondern auch durch viele andere Faktoren ausgelöst werden wie muskuläre Dysbalance, arthrogene Muskelinhibition, neuromuskuläre Dysfunktion oder den natürlichen Alterungsprozess. Als Resultat dieser chronischen Muskelschwäche kommt es zu einer Downregulation von Matrix- und Zellregulativen Molekülen. Diese selektive Abnahme wiederum verändert die Biomechanik der Gewebe. Widerstandskraft, Reiss- und Ausreißkräfte werden reduziert und die Gewebsadaptations- und Regenerationskapazität nimmt ab, was wiederum die Verletzungsschwelle senkt.

III) Überlastungsverletzungen in der Rehabilitation

Dieses Zusammenspiel aller Gewebe und Strukturen an einem Steady state könnte auch eine Erklärung dafür sein, warum das Risiko für Überlastungsverletzungen in der Rehabilitationsphase sehr hoch ist. So beschreiben Walden et al. (2006), dass Fußballspieler ein erhöhtes Risiko für eine Überlastungsverletzung im ersten Jahr nach VKB-Ruptur aufweisen. Er untersuchte im Jahr 2001 310 schwedische Profi-Fußballer und fand für diejenigen mit einer VKB-Ruptur für das Rehabilitationsjahr ein 4,8-fach erhöhtes Risiko für Überlastungsverletzungen insgesamt. Dieses Risiko erhöht sich auf den Faktor 7,9, wenn man nur das betroffene Kniegelenk anschaut. Walden et al. betonen, wie wichtig die Rehabilitation und eine dosierte Rückführung vom Rehabilitationsende ins Training bis in den Wettkampf ist. Wir finden diese persistierende Muskelschwäche jedoch nicht nur bei Kreuzband-

rupturen, sondern auch bei Achillessehnenrupturen, bei OSG- oder Gonarthrose, oder nach Muskelfaserrissen.

IV) Umfassende Behandlung bei komplexen Verletzungen

Die häufigsten Verletzungen in der Sportorthopädie sind Gelenkverletzungen. Damit ist auch gesagt, dass sich die Behandlung nicht auf ein (Kardinal-)Gewebe beschränken kann, sondern alle Gelenkfaktoren mitberücksichtigt werden müssen. Beispielshaft sei hier das Modell der osteochondralen Talusläsion erwähnt. Wie bereits auf dem MRI (Abb. 3) ersichtlich, sind neben Knorpel (lokal, joint-wide) und Knochen (subchondral, bone bruise) auch die Synovia (Erguss, Synovitis) und die Ligamente (chronische Rotationsinstabilität) mitbetroffen. Durch die OSG-Instabilität kommt es auch zu einer Mitbeteiligung der Muskel-Sehneinheit (v.a. Peronealmuskulatur und -sehne). Somit erscheint es naheliegend, dass ein erfolgreicher Therapieansatz nicht alleine auf einer Knorpeltherapie beruhen kann.

Konklusion

Das Konzept «joint as an organ» betrachtet das Gelenk und die daran beteiligten Gewebe als ein Organ, welches sich in einer Homöostase befindet. Der Motor dahinter ist die Biomechanik. Eine Veränderung der biomechanischen Gelenkbelastung im positiven (z.B. Training) wie auch im negativen Sinne (z.B. Verletzung) führt zu einer Störung des Steady states. Ein Anpassungsprozess läuft dabei gelenksweit ab, das heisst, alle gelenkbeteiligten Gewebe, Knorpel, Knochen, Ligamente, Sehnen, Synovia, Muskel, passen sich an. Dieses Konzept empfiehlt sich vor allem für das Verständnis, die Behandlung und Prävention von komplexen Verletzungen.

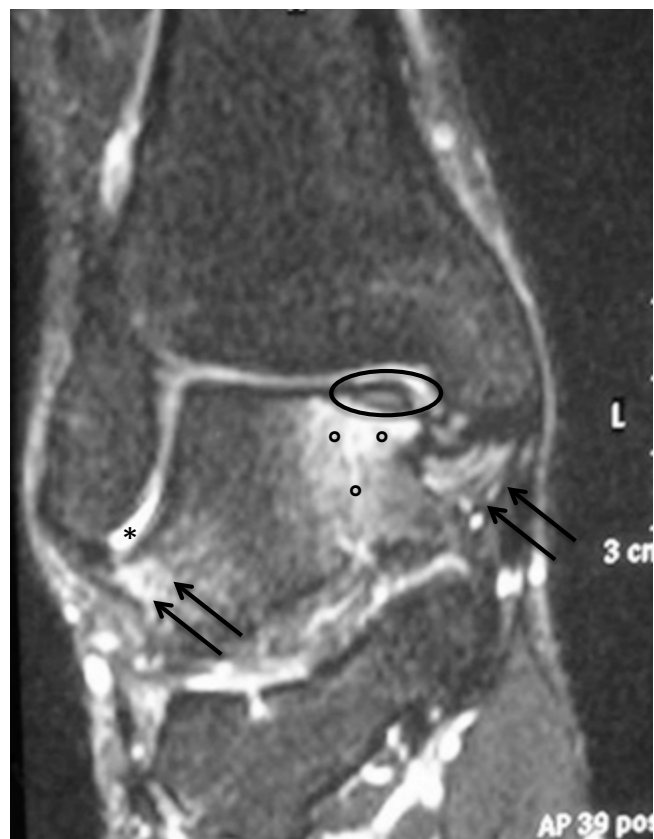


Abbildung 3: Osteochondrale Läsion am Talus. Folgende Gewebe sind mitbeteiligt: Knorpel mit einem Knorpelfragment und Unterbrechung der Grenzlamelle (Kreis), Knochen mit subchondralem Bone Bruise (*), Synovia mit Erguss und Synovitis (*), Ligamente mit Insuffizienz und Avulsionsverletzung (Pfeile).

Korrespondenzadresse:

Dr. André Leumann, Oberarzt Sportorthopädie, Orthopädische Universitätsklinik, Behandlungszentrum Bewegungsapparat, Universitätsspital Basel, Spitalstrasse 21, 4031 Basel, Schweiz, E-Mail: aleumann@uhbs.ch, Tel. +41 61 265 25 25, Fax +41 61 265 78 29

Literatur:

- Archambault J.M., Hart D.A., Herzog W. (2001): Response of rabbit Achilles tendon to chronic repetitive loading. *Connect Tissue Res.* 42: 12–23.
- Boocock M., McNair P., Cicuttini F., Stuart A., Sinclair T. (2009): The short-term effects of running on the deformation of knee articular cartilage and its relationship to biomechanical loads of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 17: 883–890.
- Couppé C., Kongsgaard M., Aagaard P., Hansen P., Bojsen-Møller J., Kjaer M., Magnusson S.P. (2008): Habitual loading results in tendon hypertrophy and increased stiffness of the human patellar tendon. *J Appl Physiol.* 105: 805–810.
- Han S.K., Wouters W., Clark A., Herzog W. (2011): Mechanically induced calcium signaling in chondrocytes in situ. *J Orthop Res.* Epub ahead of print. PMID: 21882238.
- Hart D.A., Achari Y. (2010): Alterations to cell metabolism in connective tissues of the knee after ovariectomy in a rabbit model: are there implications for the post-menopausal athlete? *Br J Sports Med.* 44: 867–871.
- Heinemeier K.M., Olesen J.L., Haddad F., Langberg H., Kjaer M., Baldwin K.M., Schierling P. (2007): Expression of collagen and related growth factors in rat tendon and skeletal muscle in response to specific contraction types. *J Physiol.* 582: 1303–1316.
- Herzog W., Longino D., Clark A. (2003): The role of muscles in joint adaptation and degeneration. *Langenbecks Arch Surg.* 388: 305–315.
- Krampla W.W., Newrkla S.P., Kroener A.H., Hruby W.F. (2008): Changes on magnetic resonance tomography in knee joints of marathon runners: a 10-year longitudinal study. 37: 619–626.
- Luke A.C., Stehling C., Stahl R., Li X., Kay T., Takamoto S., Ma B., Majumdar S., Link T. (2010): High-field magnetic resonance imaging assessment of articular cartilage before and after marathon running: does long-distance running lead to cartilage damage? *Am J Sports Med.* 38: 2273–2280.
- Miller B.F., Olesen J.L., Hansen M., Dossing S., Cramer R.M., Welling R.J., Langberg H., Flyvbjerg A., Kjaer M., Babraj J.A., Smith K., Rennie M.J. (2005): Coordinated collagen and muscle protein synthesis in human patella tendon and quadriceps muscle after exercise. *J Physiol.* 567: 1021–1033.
- Racunica T.L., Teichtahl A.J., Wang Y., Wluka A.E., English D.R., Giles G.G., O'Sullivan R., Cicuttini F.M. (2007): Effect of physical activity on articular knee joint structures in community-based adults. *Arthritis Rheum.* 57: 1261–1268.
- Rehann Youssef A., Longino D., Seerattan R., Leonard T., Herzog W. (2009): Muscle weakness causes joint degeneration in rabbits. *Osteoarthritis Cartilage.* 17: 1228–1235.
- Sullivan B.E., Carroll C.C., Jemiolo B., Trappe S.W., Magnusson S.P., Dossing S., Kjaer M., Trappe T.A. (2009): Effect of acute exercise and sex on human patellar tendon structural and regulatory mRNA expression. *J Appl Physiol.* 106: 468–475.
- Valderrabano V., Nigg B.M., Von Tscharnner V., Frank C.B., Hintermann B. (2007): J. Leonard Goldner Award 2006. Total ankle replacement in ankle osteoarthritis: an analysis of muscle rehabilitation. *Foot Ankle Int.* 28: 281–291.
- Tropp H. (1986): Pronator muscle weakness in functional instability of the ankle joint. *Int J Sports Med.* 7: 291–294.
- Tropp H., Odenrick P., Gillquist J. (1985): Stabilometry recordings in functional and mechanical instability of the ankle joint. *Int J Sports Med.* 6: 180–182.
- Tsepsi E., Vagenas G., Ristanis S., Geourgoulis A.D. (2006): Thigh muscle weakness in ACL-deficient knees persist without structured rehabilitation. *Clin Orthop Relat Res.* 450: 211–218.
- Walden M., Hägglund M., Ekstrand J. (2006): High risk of new knee injury in elite footballers with previous anterior cruciate ligament injury. *Br J Sports Med.* 40: 158–162.