

Michael Hoffmann
Christian Hornung
Dr. med.

Die Korrelation arthrotischer Veränderungsprozesse zwischen magnetresonanztomographischer und histologischer Diagnostik unter Therapie mit Glukosaminsulfaten. Eine tierexperimentelle Studie mit dem Modell nach Pond und Nuki.

Michael Hoffmann:

Geboren am 12.06.1976 in Essen/Werden

Reifeprüfung am 07.06.1996 in Timmendorfer Strand

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis SS 2003

Physikum am 13.03.1999 an der Ruprecht Karls Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Bergen (Norwegen)/Heidelberg (Deutschland)

Staatsexamen am 06.11.2003 an der Universität Heidelberg

Christian Hornung:

Geboren am 14.10.1976 in Stuttgart-Bad Cannstatt

Reifeprüfung am 21.06.1996 in Bad Wimpfen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis WS 2003/2004

Physikum am 20.03.2000 an der Ruprecht Karls Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr Heidelberg

Staatsexamen am 28.04.2004 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Orthopädie

Doktorvater: Herr Prof. Dr. med H. J. Gerner

In der Literatur existieren mehrere Modelle, die qualitative und quantitative radiologische Strukturveränderungen progredienter Arthrosephasen dokumentieren. Eine qualitative und quantitative Korrelation zwischen radiologischen und histologischen Merkmalen früher arthrotischer Strukturveränderungen existiert bisher nicht.

Die Literatur dokumentiert zahlreiche tierexperimentelle Versuchsmodelle zur Untersuchung einer manifesten Arthrose. Frühstadien degenerativer Strukturveränderungen konnten im Tierexperiment bisher nicht vollständig aufgeschlüsselt werden.

Das Ziel dieser tierexperimentellen Studie bestand darin, frühe arthrotische Strukturveränderungen im Sinne einer Arthrose zu induzieren. Tierexperimentell wurde an 32 Beagles unter Verwendung des Pond-Nuki-Modells (Durchtrennung und [partielle] Resektion des vorderen Kreuzbandes) in einem Zeitintervall von 57 Tagen frühe Arthrosephasen erzeugt. Das Pond-Nuki-Modell ist inzwischen in vielen morphologischen Studien zur experimentellen Arthroseinduktion erfolgreich eingesetzt worden; ein gezielter Einsatz des Modells zur Erzeugung früh-arthrotischer Degenerationsmerkmale ist in der Literatur nicht hinreichend dokumentiert.

Das in unserer experimentellen Studie verwandte Pond-Nuki-Modell erwies sich als geeignet, früh-arthrotische Strukturveränderungen induzieren zu können. Die Strukturveränderungen zeigten im Kniegelenk interkompartimentelle Unterschiede hinsichtlich des Schweregrades. Diese Veränderungen konnten magnetresonanztomographisch und histologisch auf quantitati-

ver und qualitativer Ebene erfaßt werden. Zur Kontrolle wurde das linke, nicht operierte Kniegelenk herangezogen, das keine pathologischen Strukturveränderungen aufwies.

Qualitativ zeigten Tiere mit schweren arthrotischen Veränderungen diese auch im histologischen Schnittbild und vice versa.

Die quantitative Auswertung erfolgte auf Grundlage des MRT-Arthrose-Scores, der im Rahmen der vorliegenden Studie entwickelt wurde. Zur quantitativen histologischen Auswertung wurde der durch zahlreiche Studien validierte Mankin-Score herangezogen. Eine signifikante Korrelation zwischen dem magnetresonanztomographischen und histologischen Befund konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ($r = [-.006; .516]$).

In der Literatur existieren mehrere tierexperimentelle Studien, die den Einfluß peroral und intraartikulär applizierter Glukosaminsulfate auf progrediente arthrotische Strukturveränderungen dokumentieren.

Auswirkungen der Glukosaminsulfate auf frühe arthrotische Degenerationsphasen im Tierexperiment wurden in der Literatur bisher nicht dokumentiert. In der vorliegenden Studie wurden placebo-kontrolliert Strukturveränderungen im Rahmen einer intraartikulären und peroralen Glukosaminsulfattherapie in frühen Arthrosephasen ausgewertet. Die Substanz ist derzeit für die klinische Anwendung am Menschen in Deutschland nicht zugelassen.

Der Untersuchungszeitraum peroral und intraartikulär applizierter Glukosaminsulfate bzw. Placebosubstanz betrug 57 Tage.

Die MRT-Diagnostik wurde in vivo durchgeführt. In vitro erfolgte die Gelenkkonservierung in toto, die CT- und Röntgen-Diagnostik sowie die makroskopische Befundung. Zur histologischen Auswertung wurden fünf Gelenkkompartimente herangezogen. Die Akquisition des magnetresonanztomographischen und histologischen Datensatzes erfolgte auf qualitativer und quantitativer Ebene. Auf Grundlage der quantitativen Ergebnisse erfolgte die statistische Auswertung.

Die qualitativen und quantitativen MRT-Ergebnisse zeigten Unterschiede zwischen den Tieren der Verum- und Placebo-Gruppe. Qualitativ konnten Knorpelerosionen, Achsenfehlstellungen und Knochenödeme diagnostiziert werden. Die Tiere der intraartikulären Therapiegruppen zeigten unter Kontrastmittelgabe massive Ergußareale. Qualitativ wiesen die Tiere des Placebo-Kollektivs massive arthrotische Degenerationszeichen auf. Arthrotische Strukturveränderungen traten im Verum-Kollektiv zahlen- und schweregradmäßig reduzierter auf. Die Tiere der intraartikulären-Verum-Therapiegruppe zeigten quali- und quantitativ geringere arthrotische Strukturveränderungen im Vergleich zu denen des peroral-verum-therapierten Kollektivs.

Die quantitativ-statistische Analyse unter Verwendung des entwickelten MRT-Arthrose-Scores zeigte reduzierte arthrotische Veränderungen der Therapiegruppe im Vergleich zu den Tieren der Placebo-Gruppe. Eine statistische Signifikanz konnte weder für das perorale ($p = 0,87$) noch für das intraartikuläre ($p = 0,60$) Versuchskollektiv nachgewiesen werden. Die arthrotischen Strukturveränderungen ließen interkompartimentell variierende Ausprägungen erkennen. Daß die Tiere der intraartikulären-Verum-Therapiegruppe im Vergleich zu den Tieren der peroralen-Verum-Gruppe geringere pathologische Strukturveränderungen aufzeigten, konnte quantitativ durch den MRT-Arthrose-Score bestätigt werden. Eine signifikante Korrelation konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,92$). Die Verum-Placebo-Summenscorewerte des intraartikulären Versuchskollektivs zeigten eine breitere Spanne als die der peroralen Therapiegruppe.

Die histologischen Ergebnisse zeigten qualitative und quantitative Unterschiede sowohl gruppenintern zwischen Verum und Placebo als auch zwischen der intraartikulären und peroralen Therapiegruppe.

Im qualitativen Bereich konnte eine deutliche Reduktion arthrotischer Strukturveränderungen der Tiere der Verum-Therapiegruppe nachgewiesen werden. Die Tiere des Placebo-Versuchkollektivs zeigten qualitativ deutliche Degenerationszeichen: Neben z.T. massiven Knorpelerosionen, chromatischen Inhomogenitäten der Safranin-O-Färbung und Pannusgewebsformationen konnten ausgeprägte Clusterformationen diagnostiziert werden. Arthrotische Strukturveränderungen traten im Verum-Kollektiv zahlen- und schweregradmäßig reduzierter auf.

Die Tiere der intraartikulären-Verum-Therapiegruppe zeigten signifikant geringere arthrotische Strukturveränderungen im Vergleich zu denen des peroral-Verum-therapierten Kollektivs ($p=0,002$).

Die quantitative histologische Auswertung erfolgte auf Grundlage des in zahlreichen tierexperimentellen Studien validierten Mankin-Scores.

Sowohl die perorale ($p=0,002$) als auch die intraartikuläre ($p=0,002$) Therapiegruppe wiesen signifikante Unterschiede zwischen Verum- und Placebosubstanz auf. Die Ergebnisse zeigten, daß interkompartimentell unterschiedliche Stadien arthrotischer Strukturveränderungen existieren. Die Tiere der intraartikulären-Verum-Therapiegruppe weisen im Vergleich zu den peroral-Verum-medizierten Tieren signifikant geringere Strukturveränderungen auf ($p=0,002$). Die Verum-Placebo-Summscorewerte des intraartikulären Versuchkollektivs zeigten eine breitere Spanne als die der peroralen Therapiegruppe.

Die pharmakologischen Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen den chondroprotektiven Charakter der Glukosaminsulfate im Rahmen früher arthrotischer Degenerationsprozesse. Sowohl die qualitative als auch die quantitative histologische Auswertung der Präparate zeigten einen positiven Effekt applizierter Glukosaminsulfate. Die Wirkung der intraartikulär applizierten Substanz erschien im Gegensatz zur peroralen im Rahmen des gewählten Versuchszeitraumes und der angewandten Dosierung ausgeprägter. Ein vollständiges Persistieren der arthrotischen Degenerationsprozesse, bzw. eine restitutio ad integrum konnte im Rahmen dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Der pharmakologische Wirkmechanismus der Glukosaminsulfate bleibt weiterhin unklar, so daß er in zukünftigen Studien aufzuschlüsseln ist.

Die histologischen und radiologischen Ergebnisse dieser Studie wurden auf qualitativer und quantitativer Ebene miteinander korreliert. Die quantitative Auswertung erfolgte histologisch durch den Mankin-Score, radiologisch auf Grundlage des im Rahmen unserer Studie entwickelten MRT-Arthrose-Scores. Quantitativ konnte keine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden ($r=[-0,006; 0,516]$).