

Untersuchungen zur Heberden-Arthrose mittels eines histologisch-histochemischen Scores

U. Irlenbusch¹, G. Dominick²

¹ Orthopädische Klinik des Marienstifts Arnstadt

² Orthopädische Praxis Bischofswerda

Zusammenfassung. Fragestellung: Der Start des Arthroprozesses bei der Heberden-Arthrose ist in einer spontanen subchondralen Ossifikation mit reaktiven Tidemarkveränderungen und nachfolgenden horizontalen Knorpelrissen bei intakter Oberfläche zu sehen. Die Untersuchung galt der Frage, ob eine Objektivierung dieser histologischen Besonderheit im Vergleich mit einer Kontrollgruppe möglich ist. **Methodik:** Von 56 Leichen aus dem laufenden Sektionsgut wurden 218 Fingergelenke entnommen. Diese wurden mittels eines histologisch-histochemischen Scores untersucht. **Ergebnisse:** Bei der Heberden-Arthrose weisen die degenerativen Veränderungen der Fingergelenke neben den typischen Sequenzen des Arthroprozesses erhebliche Besonderheiten auf. Diese bestehen in einer spontanen subchondralen Ossifikation mit reaktiven Tidemarkveränderungen, die den Arthroprozeß einleiten. Diese Veränderungen lassen sich im Vergleich mit einer Kontrollgruppe mittels eines semiquantitativen Scores objektivieren. **Schlußfolgerungen:** Im Falle der Heberdenarthrose startet der Arthroprozeß im Bereich der subchondralen Grenzlamelle bei erhaltener Knorpeloberfläche. Da die Heberdenarthrose als spezielle Manifestation der Osteoarthrose an den Fingergelenken im Rahmen der Generalisierten Osteoarthrose zu werten ist, sollte untersucht werden, ob dieser pathogenetische Mechanismus auch an den großen Gelenken zu beobachten ist.

Schlüsselwörter: Heberdenarthrose – Generalisierte Osteoarthrose – Osteoarthrosemodell – Osteoarthrose – Tidemark

Investigations in Heberden's Nodes by a histological score. Questions: In case of Heberden's nodes the osteoarthritis starts with a so called tidemark flaking as a reaction to a subchondral ossification. The question was, if a differentiation in relation to a control group by an objective score is possible. **Methods:** 218 finger joints from 56 cadavers were investigated morphologically (score). **Results:** The osteoarthritis starts with a subchondral ossification. At this time the surface of the cartilage is not destroyed yet. Reactive tidemark flaking is the beginning of the general degradation. In relation to a control group a significant differentiation by a histological score is possible. **Conclusions:** In case of Heberden's nodes the osteoarthritis starts with the subchondral ossification. Because Heberden's nodes are the specific manifestation of the Generalized Osteoarthritis on the distal finger joints, further studies have to assess, if the same pathogenetic mechanism can be seen in osteoarthritis of the large joints.

Key words: Heberden's nodes – Generalized osteoarthritis – osteoarthritis-model – osteoarthritis – tidemark

Einleitung und Fragestellung

In den meisten Ländern der Welt stehen die Gelenkschäden an erster Stelle der Morbiditätsstatistiken und nehmen einen vorrangigen Anteil an der Frühinvalidität ein (Dieppe 1995, Hughes and Dunlop 1995). Aus diesem Grunde gilt der Erforschung der Grundlagen der Osteoarthrose international ein vorrangiges Interesse. Während die kausale Pathogenese noch relativ unklar und widersprüchlich ist, konnten die formal pathogenetischen Abläufe weitgehend aufgeklärt werden. Allerdings wurden

diese Erkenntnisse vorwiegend anhand von tierischen Arthrosemotellen gewonnen, da im Frühstadium die Untersuchung einer humanen Arthrose kaum möglich ist (Mohr und Kirkpatrick 1983). Es erscheint deshalb von großem Interesse, vergleichende Untersuchungen auch an humanen Früharthrosen durchzuführen.

Aus der Kenntnis des klinischen Verlaufs der Fingerpolyarthrose (bei Auftreten von Heberden'schen Knoten an einem Gelenk werden die benachbarten Gelenke in der Regel erst später befallen) ist abzuleiten, daß bei Untersuchung einer ausreichenden Anzahl der leicht zugänglichen Gelenke auch eine Erfassung von Früharthrosen vor Auftreten klinischer und röntgenologischer Symptome möglich ist. Dies sind Kriterien, die z. B. bei der histologischen Untersuchung von humanen Hüftköpfen, die anlässlich ei-

ner Endoprothesenimplantation entnommen wurden, nicht erfüllt werden können. Die Untersuchung der Fingergelenke hat weiterhin den Vorteil, daß aufgrund der Größe ein Überblick über das gesamte Gelenk möglich ist (Lindner u. a. 1979, Wilhelmi u. Mayer 1983).

Für die Heberden-Arthrose wird eine genetische Disposition angenommen, für die ein autosomal-monogener Erbgang bestimmt werden konnte (Stecher 1940, 1946, Stecher et al. 1953, Stecher u. Hauser 1954, Stecher 1957). Danach manifestiert sich die Erkrankung bei Frauen bereits im heterozygoten Zustand entsprechend einem dominanten Erbgang, bei Männern nur im homozygoten Zustand entsprechend einem rezessiven Erbgang. In einer eigenen genealogischen Untersuchung (Irlenbusch, Schüller u. Theile 1998) konnte dieser ungewöhnliche Vererbungsmodus bestätigt werden.

Zahlreiche Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen Heberden-Arthrose und Generalisierter Osteoarthrose (Jones u. a. 1995, Kellgren u. Moore 1952, Kriegel u. a. 1995, Lawrence 1977, Samanta et al. 1993, Loughlin et al. (1994) definieren die Generalisierte Osteoarthrose (GOA) durch das Auftreten von Heberden'schen Knötchen vor dem 60. Lebensjahr und die gleichzeitige Beteiligung von mindestens drei weiteren Gelenkgruppen. Vilkula et al. (1993) berichten über eine enge Korrelation bei der „early onset osteoarthritis“ zwischen familiärer Häufung der Osteoarthrose und einer Mutation am Gen für das Typ-II-Pokollagen (COL 2A1). Willauschus u. a. (1996) sprechen ganz allgemein von einem genetischen Einfluß bei den Systemarthrosen. Verschiedene andere Faktoren werden diskutiert (Bagge et al. 1993, Spector et al. 1991).

Aufgrund der zum Teil widersprüchlichen Aussagen überprüften wir die Existenz einer generalisierten Arthrose-disposition mittels einer umfassenden epidemiologischen, klinischen, genetischen und morphologischen Studie (Irlenbusch, Enders u. Traut 1999, Irlenbusch, Schüller u. Theile 1998, Irlenbusch 1988). Im Rahmen dieser Untersuchung wurden auch die eingangs genannten histologischen Untersuchungen der Fingergelenke durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit dürfen deshalb nicht verallgemeinert, sondern nur auf die Generalisierte Osteoarthrose bzw. Heberden-Arthrose bezogen werden.

Die histologischen Untersuchungen dienten somit zum einen dem Ziel, die bekannten Sequenzen des Arthroseprozesses (insbesondere die Frühstadien) an einer humanen Arthrose zu überprüfen, zum anderen sollten eventuelle Besonderheiten im Rahmen der GOA aufgedeckt und mittels des statistischen Vergleichs mit einer Kontrollgruppe objektiviert werden.

Material und Methodik

Aus dem laufenden Sektionsgut des Instituts für Pathologische Anatomie der Universität Leipzig wurden bei 56 Verstorbenen (30 Männer und 26 Frauen) 224 Endgelenke des 2. bis 5. Fingers entnommen, von denen 218 aufgearbeitet werden konnten. Die standardisierte Untersuchung von 5 Gelenken war nicht möglich, da diese bei der Entnahme zersplitterten.

Die Auswahl der Gelenke erfolgte durch nur einen Untersucher, der über eine etwa 10jährige Berufspraxis und mehr als 5jährige Erfahrungen in einer interdisziplinären rheumatologisch-orthopädischen Sprechstunde verfügte. Auswahlkriterium waren die klinisch diagnostizierbaren Heberden'schen Knötchen.

Von allen Gelenken wurden Köpfchen der Mittelphalangen in Stufenschnitten aufgearbeitet (30 Schnitte im Abstand von 300 µm). Die Stärke des Einzelschnittes betrug 10 µm. Die angewandten Färbungen sind Abb. 1 zu entnehmen (Havelka et al. 1980, Rosenberg 1971).

Eine semiquantitative Beurteilung der Schnitte erfolgte mittels eines von Franz (1979) angegebenen Scores, den wir allerdings für unsere speziellen Fragestellungen modifizierten (Abb. 1). Gewertet wurde jeweils das schwerwiegendste Merkmal. Die Untersuchungen erfolgten an 4 unterschiedlichen Bezirken eines jeden Gelenkes (Abb. 2), um auf diese Weise eine möglichst umfassende Beurteilung zu erreichen. Dieser Teil der Studie erfolgte als Blindversuch, da dem Untersucher lediglich die Registriernummer der Präparate, aber nicht die Diagnose oder der Name des Verstorbenen bekannt waren. Zusätzlich zu dem genannten Score wurden die Ausprägung des Osteophyten, des Pannus und des Ersatzknorpels, der makroskopische Befund und die röntgenologischen Veränderungen (nach Kellgren 1963) erfaßt.

In Abhängigkeit von den untersuchten Parametern kamen folgende statistische Verfahren zur Anwendung: u-Test nach Mann und Whitney, Chi²-Test, Rangkorrelation nach Kendall (+ + + = statistische Sicherheit unter 0,001; + + = unter 0,01, + = unter 0,05; (+) = unter 0,1 – d. h. nicht signifikant).

Ergebnisse

Der Ablauf des Arthroseprozesses läßt alle Stadien erkennen, die im Rahmen der formalen Pathogenese allgemein bekannte Sequenzen des Arthroseprozesses darstellen. Daneben gibt es jedoch einige pathologisch-anatomische Besonderheiten, die im folgenden besprochen werden sollen

Bereits im frühen Erwachsenenalter sind im Bereich des Knorpel-Kapsel-Periost-Überganges Umbauprozesse der osteochondralen Übergangszone zu erkennen. Infolge der gefäßvermittelten enchondralen Ossifikation wird der subchondrale Knochen zu einer relativ dünnen lateralen Kompaktalamelle reduziert, welche mit Faserknorpel überzogen ist (Abb. 4) Bereits in diesem Stadium können große Knochenlakunen auftreten.

Im weiteren Verlauf dehnen sich die Veränderungen in Richtung Tidemark, der Grenzlinie zwischen verkalktem und unverkalktem Knorpel aus, wodurch sich diese in Richtung Gelenkoberfläche verlagert. Sie wird zum einen breiter, zum anderen vergrößert sich die Anzahl ihrer Linien (wir beobachteten maximal 13). Die Reaktion ist lokal begrenzt und an das Voranschreiten der basalen Verkalkung gekoppelt. Über der abgedrängten Tidemark ist regelmäßig ein Proteoglykanverlust zu verzeichnen.

1. Knorpel – Zellstruktur, alle Färbungen	Bewertung	3. Knochenstruktur, alle Färbungen	Bewertung
- normal	0	- normal	0
- Verlust von Zellen superfizial oder Abweichung von der säulenförmigen Anordnung in der Radiärschicht	1	- Markfibrose/Rundzellinfiltrate	3
- Häufung von Zellpaaren	2	- enchondrale Ossifikation um die in die verkalkte Knorpelschicht penetrierten Gefäße	5
- Hyperzellularität	3	- die Tidemark nicht erreichend	7
- Cluster in der Superfizial- oder Intermediärschicht	4	- die Tidemark erreichend	8
- Cluster in der Radiärschicht und/oder vereinzelte aktive Zellen	6	- massive sulchondrale Sklerose und/oder Lacunen	9
- Hypozellularität oder Faserknorpel	7	- Spongiosafrakturen	
- Tidemarkglätze	8		
- Knochenglatze/Eburnisation	9		
2. Knorpel-Matrixstruktur, alle Färbungen		4. Färbbarkeit der Matrix, Safranin-O	
2.1 Hyaliner Knorpel		- normal	0
- normal	0	- umschriebene Erhöhung der Grundsubstanzmischung	1
- Oberflächenirregularitäten	1	- Verlust d. Färbbarkeit d. Superfizialschicht	2
- Fibrillation superfizial	2	- Verlust d. Färbbarkeit d. Intermediärschicht	3
- Fibrillation in der Intermediärschicht und/oder Spaltbildungen bis zur Intermediärschicht	3	- Verlust d. Färbbarkeit d. Radiärschicht	4
- Knorpelverschmälerung	4	- Verlust d. Färbbarkeit d. Basalschicht	5
- Spaltbildungen bis zur Radiärschicht oder Flaking der Superfizialschicht	5		
- fibröse Narbe	7	5. Färbbarkeit der Matrix, Ritter-Oleson	
- Tidemarkglätze	8	- wie 4.	
- Knochenglatze/Eburnisation	9	6. Färbbarkeit der Matrix, Alcian	
2.2 Tidemark		- wie 4.	
- normal	0	7. Histologischer Wert = Wert Zellstruktur + Wert Matrixstruktur + Wert Knochenstruktur	
- Abdrängung im Randgebiet/Aufsplitterung zentral/beginnendes Flaking	3	8. Histochemischer Wert = Wert Färbbarkeit Safranin-O + Wert Färbbarkeit Ritter-Oleson + Wert Färbbarkeit Alcian	
- Tidemarkflaking	5	9. Histologisch-histochemischer Wert = Histologischer Wert + histochemischer Wert	
- Tidemarkglätze	6		
- Knochenglatze/Eburnisation	7		
2.3 Ersatzknorpel			
- kein Ersatzknorpel	0		
- Randosteophyt mit Faserknorpel bis zum Krümmungsscheitel	5		
- Randosteophyt mit faserknorpel über den Krümmungsscheitel hinaus	6		
- Spongiosafrakturen mit Granulationsgewebe	7		
- Spongiosafrakturen mit infiltrativ wachsendem Granulationsgewebe oder Tidemarkglätze	8		
- Knochenglatze/Eburnisation	9		

Abb. 1 Histologisch-histochemischer Score (modifiziert nach Franz 1979)

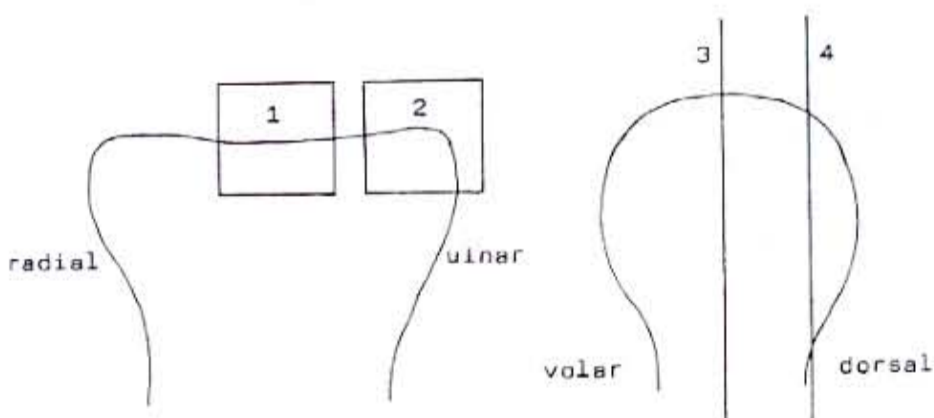


Abb. 2 Darstellung der beurteilten Gelenkabschnitte (1 = Mittelbezirk, 2 = Randbezirk, 3 = Medianschnitt, 4 = Dorsalschnitt)

An den umschriebenen Tidemarkausziehungen treten als nächster Schritt, meist am Krümmungsscheitel beginnend, Kontinuitätsunterbrechungen auf (Tidemark flaking). Diese Defekte können Verbindung zu von der Oberfläche einstrahlenden Einrissen erlangen und so zur Absprengung ganzer Knorpelareale führen (Abb. 5 bis 7).

Der somit initiierte Arthroseprozeß zeigt zunächst ein Überwiegen der reparativen Mechanismen. Aus dem Gebiet des osteokartilaginären Überganges und der Insertionsstelle der Synovialis wächst Faserknorpel über den Defekt. Auch von subchondralen, weiter medial gelegenen Einbrüchen wächst zum Teil vaskularisiertes Granulationsgewebe ein und erlangt Verbindung zu dem von lateral vordringenden Faserknorpel. Über eine chondrale Metaplasie kann schließlich der gesamte Randabschnitt von Faserknorpel bedeckt sein. Dieser bildet unter Funktion zum Teil eine polarisationsmikroskopisch zu beobachtende Arkadenstruktur aus (hier nicht dargestellt). Die genannten Gewebe schließen den Defekt, unterliegen jedoch gleichzeitig einer enchondralen Ossifikation, die zu einer Vergrößerung des Randosteophyten führt (Abb. 8). Unter bestimmten Bedingungen sind die beschriebenen reparativen Mechanismen nicht ausreichend. Der fortschreitende Arthroseprozeß führt dann über die freiliegende Tidemark zum völligen Knorpelabrieb, der Eburnisation.

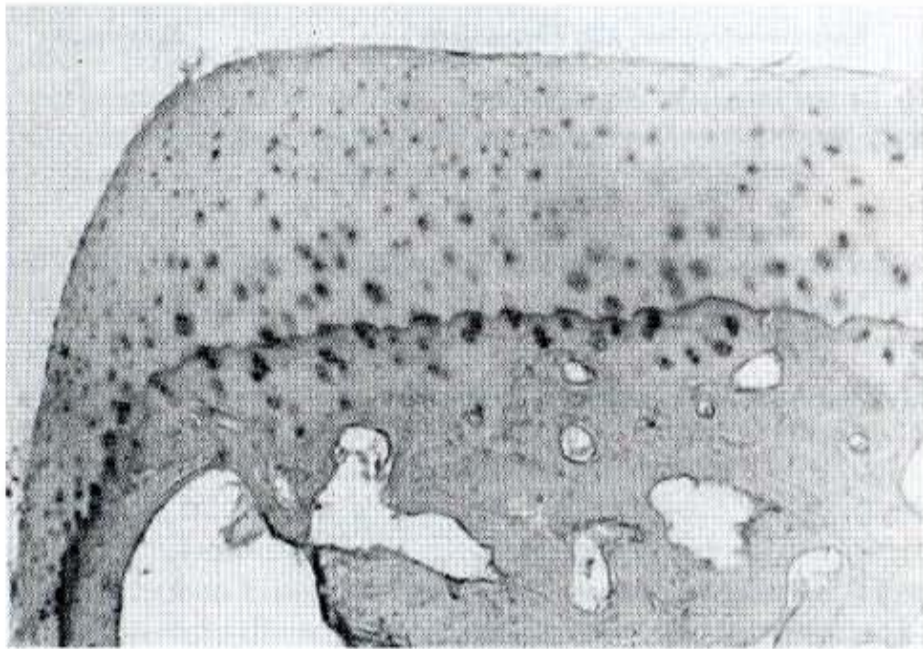


Abb. 3 Normale Knorpelverhältnisse in Randabschnitt. Unversehrte Knorpeloberfläche, normale Konfiguration der Tidemark und der Knochenlamelle, Crossmon, 16fach.

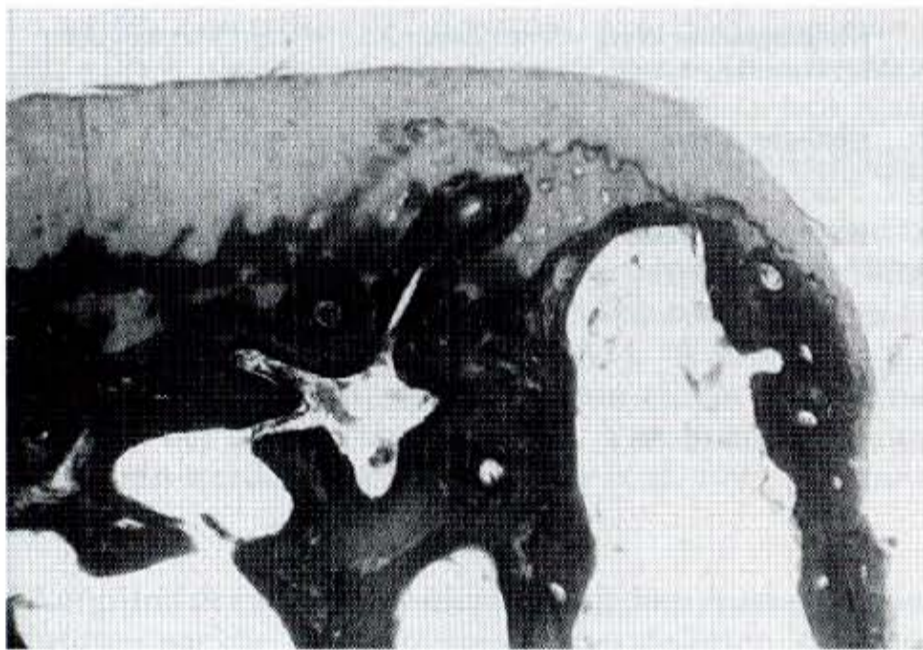
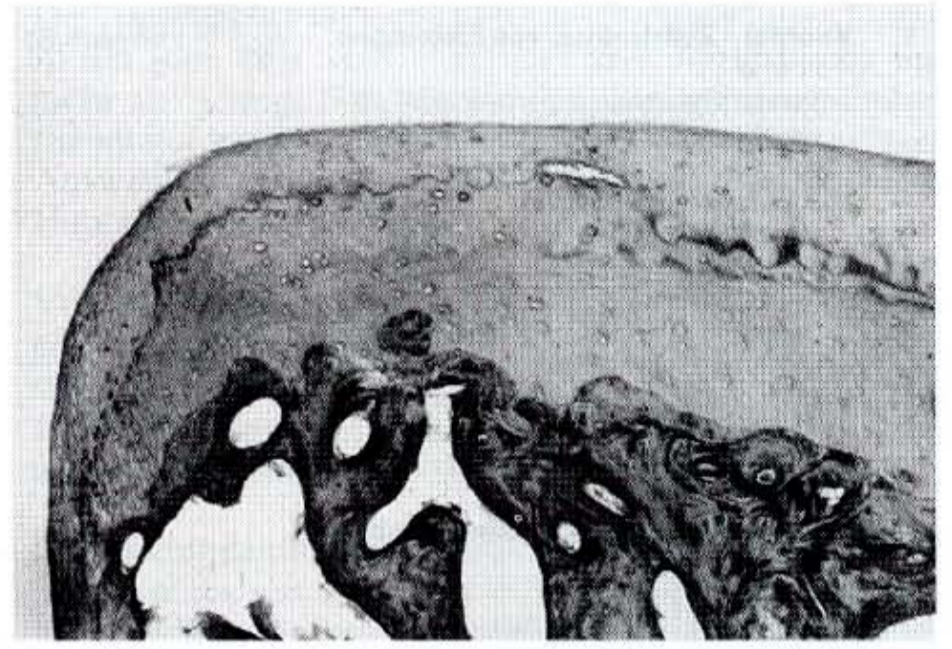


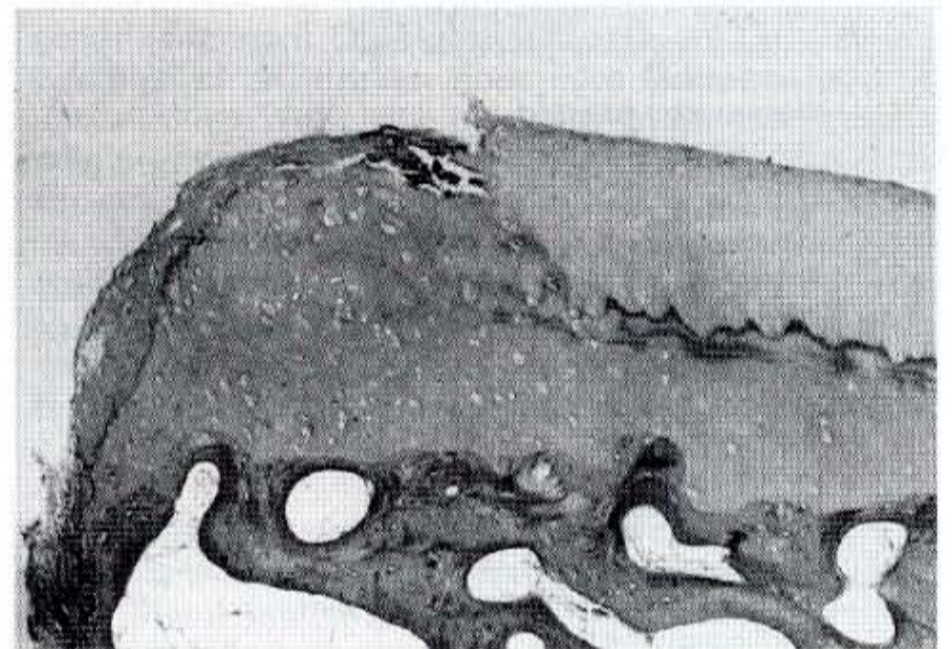
Abb. 4 Der Umbauprozess im Bereich des osteokartilaginären Übergangs hat zur Bildung einer großen Lacune, Verdünnung der Knochenlamelle, Gefäßpenetration in den verkalkten Knorpel und Abdrängung der Tidemark bei noch nahezu unversehrter Knorpeloberfläche geführt. Crossmon, 16fach

Im mittleren Anteil sind sämtliche degenerativen Prozesse seltener und nicht so stark ausgeprägt. Prinzipiell sind aber die gleichen Veränderungen, von der Gefäßpenetration über die enchondrale Ossifikation und das Tidemark flaking bis zur Einsprossung subchondralen Granulationsgewebes zu beobachten.

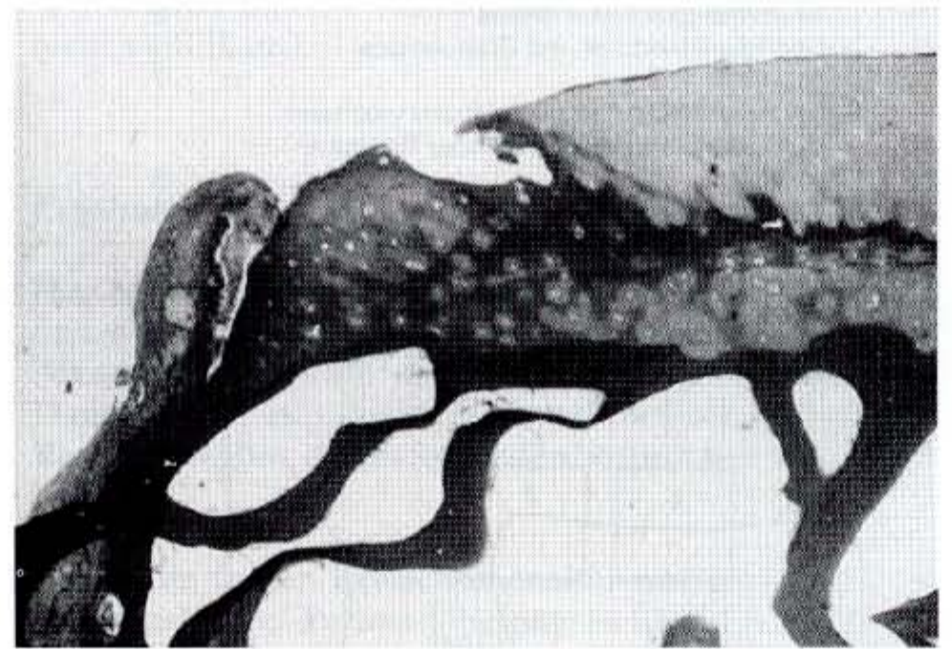
Für den Vergleich von Polyarthrose und Kontrollgruppe mittels des Scores wurden nur die Präparate der Patienten verwendet, die älter als 56 Jahre waren (Tab. 2, „HEB 3“). Auf diese Weise war eine Untersuchung bei annähernd gleichem Altersdurchschnitt möglich. Insgesamt wurden 54 Parameter (Abb. 1) herangezogen, die von jedem der vier bewerteten Gelenkabschnitte (Abb. 2) getrennt erfaßt wurden. Zusätzlich führten wir einen Wert „Gesamtgelenk“ ein, der aus der Summe des histologisch-histochemischen Wertes der genannten vier Abschnitte gebildet wurde. In Tab. 3 sind die Mittelwerte der Parameter, die sich signifikant unterscheiden und einige andere interessante Größen angegeben. Es fällt auf, daß sich die Unter-



5



6



7

Abb. 5-7 Von Abb. 3 zu 5 voranschreitendes Tidemarkflaking, zunächst über dem Krümmungsscheitel bei erhaltener Oberfläche beginnend, dann mit Verbindung zur Oberfläche und eingelagertem nekrotischen Material und schließlich mit frei liegender Tidemark. Crossmon 16fach

schiede fast ausschließlich auf den „Medianschnitt Rand“ beschränkt, wohingegen in den übrigen Arealen nur sporadisch signifikante Differenzen auftreten.

Der Altersgang der Veränderungen wurde mittels des Wertes „Gesamtgelenk“ untersucht. In der Rangkorrelation nach Kendall ergab sich eine strenge Abhängigkeit mit einem Korrelationskoeffizienten $r=0,5618$ bei einer

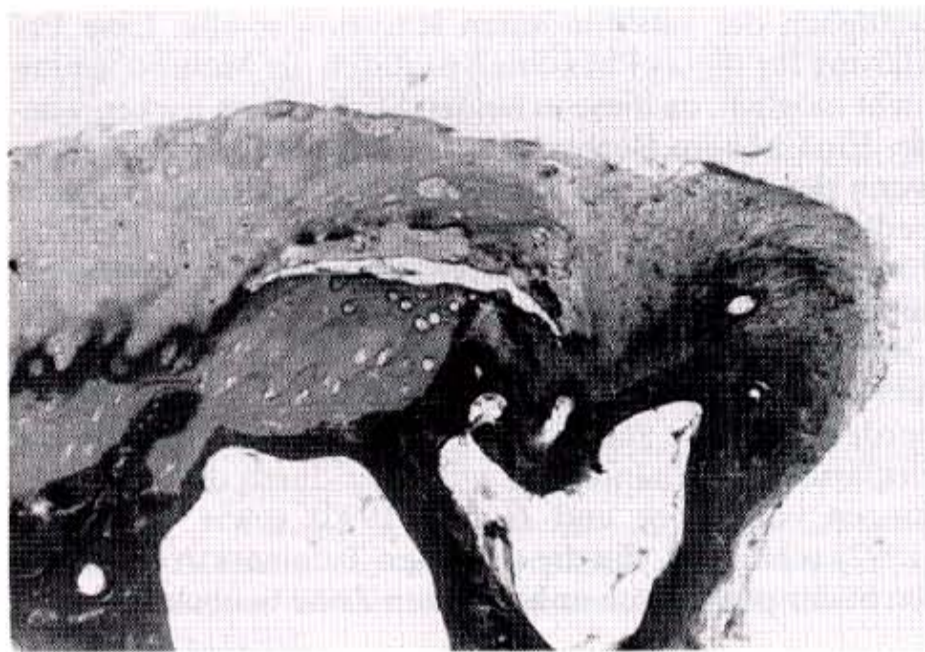


Abb. 8 Vollständig mit Faserknorpel bedeckter Osteophyt, zum großen Teil von einem aus einer subchondralen Zyste wachsenden Faserknorpelpilz stammend. Weiter medial große Lacunen, Gefäßeinsprossung in den verkalkten Knorpel, darüber Abdrängung, Vervielfachung und Flaking der Tidemark. Crossmon 16fach

statistischen Sicherheit von $P=0,001$ ($n=214$). Auf eine ausführliche Darstellung wird an dieser Stelle aus Platzgründen verzichtet.

Aus dem gleichen Grund sind in dieser Arbeit zwei Vergleichsrechnungen nicht enthalten, die eine signifikante Unterscheidung der für den Randosteophyten charakteristischen Merkmale zwischen Heberden-Arthrose und Kontrollgruppe ergaben. Dieses Ergebnis rechtfertigt nach unserer Meinung auch die Klassifizierung der Patienten in unserer epidemiologischen, klinischen und genetischen Studie anhand des einfachen Merkmals „Heberden’sches Knötchen“.

Diskussion

Die Heberden-Arthrose beginnt im Gegensatz zu den allgemein bekannten Sequenzen des Arthroseprozesses nicht mit oberflächlichen Fibrillationen oder einer Grundsubstanzmischung, sondern mit einer gesteigerten Ossifikation im Randbezirk der subchondralen Grenzlamelle.

Diese Veränderungen bedingen ihrerseits eine Abdrängung und Verbreiterung der Tidemark, schließlich kommt es bei völlig intakter Knorpeloberfläche zu horizontalen Einrissen am Übergang von verkalkter zu unverkalkter Zone, die allmählich an Größe zunehmen und zur Zerstörung des hyalinen Knorpels führen. Diese Veränderungen sind so charakteristisch, daß mittels des histologischen-histochemischen Scores eine signifikante Unterscheidung anhand zahlreicher Parameter möglich war. In diesem Zusammenhang sei auf hier nicht wiedergegebene morphometrische Untersuchungen hingewiesen, die die geschilderten Befunde bestätigen.

Radin et al. (1991) kam durch analoge Beobachtungen zu dem Schluß, daß Tidemarkwanderung und horizontale Knorpelrinne der primäre Mechanismus bei der progressiven Knorpelzerstörung sind. Offensichtlich erreichen die Scherkräfte im Bereich des Krümmungsscheitels der Tidemarkabdrängung ein nicht mehr tolerierbares Maß, führen schließlich zum Bruch der Kollagenfasern und damit zu dem beobachteten Tidemark flaking (*Anderson u. a.* 1993). *Wilhelmi* (1983) und *Takahama* (1990) fanden ähnliche Tidemarkveränderungen bei der spontanen Gonarthrose von Mäusen des Stammes C 57 Black. *Havelka et al.* (1980) beobachteten sechs Tidemarklinien über einem Randosteophyten. *Hulth* (1993) beschreibt eine Tidemarkverdoppelung über einem Osteophyten bei Koxarthrose. *Sokoloff* (1993) wertet die Vermehrung der Tidemarklinien als Versuch der Aufrechterhaltung eines „steady state“ unter wechselnden Belastungsbedingungen an der osteochondralen Junction. Auch andere Autoren diskutieren, ob die subchondralen Umbauprozesse Ursache und nicht Folge der Osteoarthrose sind (*Aust u. a.* 1979, *Green et al.* 1979, *Inoue und Kodama* 1977). Dies deckt sich mit Beobachtungen von *Norrdin et al.* (1999), *Oegama et al.* (1997) und *Oettmeier u. a.* (1988), die als Folge der Gefäßpenetration in den verkalkten Knorpel eine Abdrängung der Tidemark und Verdünnung des hyalinen Knorpels feststellten. *Meachim u. Bentley* (1978) sowie *Neusel u. a.* (1992) beobachteten horizontale Knorpelrisse am Patellarknorpel und weisen auf das vulnerable Verhalten der „line of resistance“ hin, das auch bei Traumen zu einer Knorpelablösung führen könnte.

Im Allgemeinen werden die Osteophyten jedoch als sekundäre Spätfolgen bzw. reparative Mechanismen bei der Osteoarthrose angesehen (*Colin* 1990, *Lane et al.* 1977,

Tab. 1 Altersverteilung Personen, n = 56

	Ø-Alter	Standardabw. s	Minimum	Maximum	n
1. Gesamt	59,9	18,2	22	87	56
2. Heberden-Arthrose, gesamt (HEB 1)	68,7	12,4	43	85	23
3. keine Heberden-Arthrose, gesamt (HEB 2)	53,0	19,1	22	87	33
4. keine Heberden-Arthrose, ab 56. Lebensjahr (HEB 3)	69,4	10,1	56	87	15

Tab. 2 Altersverteilung Gelenke, n = 218

	Ø-Alter	Standardabw. s	Minimum	Maximum	n
1. Gesamt	59,3	17,9	22	87	218
2. Heberden-Arthrose, gesamt (HEB 1)	68,5	12,1	43	85	91
3. keine Heberden-Arthrose, gesamt (HEB 2)	51,9	18,4	22	87	127
4. keine Heberden-Arthrose, ab 56. Lebensjahr (HEB 3)	68,4	9,5	56	87	55

Tab. 3 Vergleich der Polyarthrose- mit der Kontrollgruppe, n = 146 (HEB 1/HEB 3). Es wurden nur die wichtigste Beziehungen angegeben (u-Test, für die Parameter „Pannus“ und „Osteophyt“ Chi²-Test)

	Polyarthrose-/Kontrollgruppe		
	\bar{x}	P	\bar{x}
makroskopischer Befund	2,71	+++	2,03
Röntgenstadien	2,09	+	1,63
Pannus	62,80	++	37,20
Osteophyt	61,30	(+)	38,70
Dorsalschnitt, Mitte:			
Ersatzknorpel	1,11	(+)	0,34
Medianschnitt, Rand:			
Zellstruktur	5,83	+++	4,76
Hyal. Knorpel	5,80	+++	4,52
Tidemark	4,81	+	4,43
Ersatzknorpel	4,63	++	3,12
Knochen	7,61	-	7,63
Safranin-O	4,38	++	4,02
Ritter-Oleson	4,33	-	4,15
Alcian	4,33	++	4,05
Histologischer Wert	28,78	++	24,49
Histochemischer Wert	12,95	++	11,89
Histol.-histochem. Wert	41,68	++	36,23
Dorsalschnitt Rand:			
Histochemischer Wert	12,80	(+)	12,28
(Alter)	68,52	-	68,40

Milgram 1983, Mohr u.a 1989, Mohr 1984). Lediglich Miyana (1979) beobachtete ein Osteophytenwachstum vor der Knorpelschädigung. Nach anderen Untersuchungen bedingt die erhöhte Knochendichte eine mechanische Überlastung des Knorpels (Grynopas 1991, Hulth 1993). Deshalb scheinen Patienten mit einem überdurchschnittlichen Knochenmineralgehalt häufiger an einer Koxarthrose zu erkranken (Puhl 1994). Dequeker et al. (1997) fanden multiforme Tidemarkveränderungen als Zeichen für das Voranschreiten der Tidemarkfront und führen dies auf eine erhöhte Knorpelbelastung infolge der verminderten Fähigkeit des subchondralen Knochens zur Schockabsorption zurück.

Nach Untersuchungen von Neusel u. a. (1992) konnte die Bedeutung der basalen Knorpelschicht im Tierexperiment belegt werden, indem der Nachweis gelang, daß durch das Setzen einer Ischämie im subchondralen Knochen alle Sequenzen einer Arthrose am Patellarknorpel erzeugt werden konnten. Die dabei beobachteten Tidemarkveränderungen wurden von den Autoren als neues Konzept zur Ätiopathogenese der Chondromalazie hervorgehoben.

Die Randabschnitte können aber auch Orte der stärksten Belastung darstellen. Es würden dann die über den Knorpel in den Knochen eingeleiteten Kräfte das Wachstum provozieren Nach Böhringer u. a. (1995), Buckland-Wright et al. (1991), Green et al. (1970) und Jane et al. (1977) ist eine vermehrte Belastung mit einer stärkeren Remodellation verbunden. Gegen diese Annahme sprechen aber in unserer Untersuchung die zwischen Polyarthrose und Kontrollgruppe beobachteten signifikanten Unterschiede

bezüglich der subchondralen Knochenlamelle. Eine Erklärung für dieses Phänomen ist durch die Mehrbelastung nicht möglich, da diese in beiden Stichproben wirken würde. Eine höhere Beanspruchung wäre lediglich gegeben, wenn der Knorpel bei der Heberden-Arthrose genetisch bedingt in seinen mechanischen Eigenschaften derartig verändert wäre, daß eine verminderte Streßabsorption resultieren würde. Da folglich eine äußere Ursache für das Osteophytenwachstum nicht zu erkennen war, kommt hier möglicherweise das genetische Moment bei der Heberden-Arthrose zum Tragen. Diese Schlußfolgerung zur Erklärung des Phänomens wird aber durch die Beobachtungen von Clark und Huber (1990) sowie O'Connor (1997) relativiert, die die stärksten Tidemarkirregularitäten in der peripheren unbelasteten Zone beobachteten.

Methodisch ist festzustellen, daß sich die Polyarthrosegruppe aus einer Mischung unterschiedlich degenerativ veränderter Fälle zusammensetzt, da alle an einer Person entnommenen Gelenke untersucht wurden, auch wenn nur ein Gelenk klinisch eine manifeste Heberden-Arthrose aufwies. Bei homogenerer Zusammensetzung der Polyarthrosegruppe ist deshalb mit einer noch höheren Differenzierbarkeit zu rechnen.

Zusammenfassend verstehen wir die Heberden-Arthrose nicht als isolierte Erkrankung, sondern sehen sie lediglich als spezielle Manifestation der Osteoarthrose an den Fingerendgelenken im Rahmen der Generalisierten Osteoarthrose. Ob deshalb die formal pathogenetischen Besonderheiten, d. h. Start des Arthroseprozesses mit subchondralen Umbauprozessen und reaktiver Tidemarkwanderung verallgemeinert bzw. auch auf die großen Gelenke ausgedehnt werden dürfen, sollte in weiteren Untersuchungen kontrolliert werden.

Literatur

- Anderson, D.D., T. D. Brown, E. L. Radin: The influence of basal cartilage calcification on dynamic juxtaarticular stress transmission. Clin. Orthop. Rel. Res. 286 (1992) 298-307
- Aust, G., P. Otte, K. Sinterhauf: Permeabilität der Knochen-/Knorpelgrenze als pathogenetischer Faktor der Osteoarthrose. Vortrag, 9. Europ. Rheumatologenkongreß, Wiesbaden 1979, zit. bei Havelka (1980)
- Bagge E., S. Eden, T. Roden, B. A. Bengtsson: The prevalence of radiographic osteoarthritis is low in elderly patients with growth hormone deficiency. Acta endocrinologica 129/4 (1993) 296-300
- Böhringer M. E., W. F. Beyer, G. Weseloh: Vergleichende Histomorphologie der subchondralen Knochendichte und Gelenkknorpeldicke im Tibiakopf bei humanen Früharthrosen. Z. Orthop. 133 (1995) 291-302
- Buckland-Wright, J. C., D. G. Macfarlane, J. A. Lynch: Osteophytes in the osteoarthritic hand: their incidence, size, distribution and progression. Ann. Rheum. Dis. 50 (1991) 627-630
- Clark, J. M., J. D. Huber: The structure of human subchondral plate. J. Bone Jt. Surg. [Brit.] 72/5 (1990) 866-873
- Colin, J. A.: Osteoarthritis: a review of old myths and current concepts. Skeletal Radiol. 19 (1990) 327-333
- Dequeker, J., L. Mokassa, J. Aerssens, S. Boonen: Bone density and local growth factors in generalized osteoarthritis. Microsc. Res. Tech. 37/4 (1995) 358-371
- Dieppe, P.: Arthrose: Risikofaktoren, Verlauf und Ausgang. Rheumatologie in Europa (EULAR) 24/2 (1995) 66-68
- Franz, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Übergang einer präarthrotischen Deformität in den Arthroseprozeß. Diss. B. Dresden 1979

- ¹¹ Green, W. T., G. H. Martin, E. D. Eanes, L. Sokoloff: Microradiographic study of the calcified layer of articular cartilage. *Arch. Pathol.* 90 (1970) 151–158
- ¹² Grynblas M. D., B. Alpert, I. Katz, I. Lieberman, K. P. H. Pritzker: Subchondral bone in osteoarthritis. *Calcif. Tissue Int.* 49 (1991) 20–26
- ¹³ Havelka, S., A. Babicki, B. Tesarek, J. Musilova, D. Rohozkova: Effect of osteotropic Hormons in Cartilage Metabolism. *Wiss. Zschr. d. E.-M.-Arndt-Univ. Greifswald, Med. Reihe* 29 (1980) 33–34
- ¹⁴ Hughes, S. L., D. Dunlop: The prevalence and impact of arthritis in older persons. *Arthr. Care Res.* 8/4 (1995) 257–264
- ¹⁵ Hulth, A.: Does Osteoarthritis depend on growth of the mineralized layer of cartilage? *Clin. Orthop. Rel. Res.* 287 (1993) 19–24
- ¹⁶ Inoue, H., T. Kodama: Stereoscopic observations of osteochondral junction in healthy degenerated articular cartilage. Vortrag auf dem 14. Internat. Rheumatologenkongreß, San Francisco 1977, zit. bei Havelka (1980)
- ¹⁷ Irlenbusch, U., Th. Schäller, H. Theile: Genetische Untersuchungen zur Heberden-Arthrose. *Akt. Rheumatol.* 23 (1998) 184–187
- ¹⁸ Irlenbusch, U., E.-M. Enders, H. Traut: Epidemiologische Untersuchungen zur Generalisierten Osteoarthrose an einer städtischen und ländlichen Population. *Akt. Rheumatol.* 24 (1999) 36–43
- ¹⁹ Irlenbusch, U.: Epidemiologische, klinische, genetische und morphologische Untersuchungen zur Generalisierten Osteoarthrose. Habilitation, Leipzig 1988
- ²⁰ Jones, A. C., N. D. Hopkinson, M. Patrick, M. Doherty: Die „nodale“ Arthrose: Welches Ausmaß an radiographisch gesicherter Arthrose der Hand ist erforderlich, um den Komplex zu definieren? *Rheumatologie in Europa (EULAR)* 24/3 (1995) 115–117
- ²¹ Kellgren, J. H. (Ed.): Vol. I – The Epidemiology of chronic rheumatism. Vol. II – Atlas of Standard Radiographs of Arthritis. Blackwell Scientific publications, Oxford 1963
- ²² Kellgren, J. H., R. Moore: Generalized osteoarthritis and Heberden's nodes. *Brit. Med. J. Vol. 1* (1952) 181–187
- ²³ Kriegel, W., Narden., M. Offenbacher, N. Reckwitz, M. Waltz: „State of the Art“ in der Arthroseepidemiologie. *Z. Rheumatol.* 54 (1995) 223–240
- ²⁴ Lane L.B., Villacin A., Bullough P. G.: The vascularity and remodelling of subchondral bone and calcified cartilage in adult human femoral and humeral heads. *J. Bone Jt. Surg.* 59-B (1977) 272–278
- ²⁵ Lawrence, J. S.: Rheumatism in populations. Heinemann Medical Books, London 1977
- ²⁶ Lindner, J., U. Marzoll, O. Friedrich, K. Grasedyck: Autoradiographische Untersuchungen zum Teilungs- und Leistungsstoffwechsel des Gelenkknorpels bei genetisch bedingter Arthrose der Maus. *Z. Rheumatol.* 38 (1979) 233–245
- ²⁷ Loughlin, J., C. Irlen, C. Fergusson, B. Sykes: Sibling pair analysis shows no linkage of generalized osteoarthritis to the loci encoding type II collagen, cartilage link protein or cartilage matrix protein. *Brit. J. Rheumatol.* 33 (1994) 1103–1106
- ²⁸ Meachim, G., G. Bentley: Horizontal splitting in patellar articular cartilage. *Arthr. Rheum.* 21 (1978) 669–674
- ²⁹ Milgram, J. W.: Morphologic alterations of the subchondral bone in advanced degenerative arthritis. *Clin. Orthop.* 173 (1983) 293–312
- ³⁰ Miyana, Y.: Mechanical behaviour of the subchondral bone in the experimentally induced osteoarthritis. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 53 (1979) 681–695
- ³¹ Mohr, W., E. Doms, D. Wessinghage: Ultrastruktur des Reparationskollagens und seine Beziehungen zum residualen hyalinen Gelenkknorpel bei der entzündlichen Knorpeldestruktion. *Z. Rheumatol.* 48 (1989) 30–38
- ³² Mohr, W.: Gelenkrankheiten. Thieme, Stuttgart, New York 1984
- ³³ Mohr, W., C. J. Kirkpatrick: Die Relevanz von Tierversuchen für die menschliche Arthrose und die Beeinflussung der tierexperimentellen Arthrose durch Medikamente. *Z. Rheumatol.* 42 (1983) 159–170
- ³⁴ Neusel, E., F. Graf, A. Kraft, F. U. Niethard: Die Bedeutung des subchondralen Raumes für die Entstehung der Chondromalazia patellae – Morphologische Untersuchung am Gelenkknorpel der Kaninchenpatella nach experimenteller Ischämie. *Sportverletz. Sportschaden* 6/4 (1992) 170–178
- ³⁵ Norrdin, R.W., C. E. Kawcak, B. A. Capwell, C. W. McIlwraith: Calcified cartilage morphometry and its relation to subchondral bone remodeling in equine arthrosis. *Bone* 24/2 (1999) 109–114
- ³⁶ O'Connor, K. M.: Unweighting accelerates tidemark advancement in articular cartilage at the knee joint of rats. *J. Bone Miner. Res.* 12/4 (1997) 580–589
- ³⁷ Oegema, T. R., Jr., R. J. Carpenter, F. Hofmeister, R. C. Thompson, Jr.: The interaction of the zone of calcified cartilage and subchondral bone in osteoarthritis. *Microsc. Res. Tech.* 37/4 (1997) 324–332
- ³⁸ Oettmeier, R., K. Abendroth, S. Oetmeier: Analyses of the tidemark on humeral femoral heads. *Acta Morphologica Hungarica* 37 (1989) 169–180
- ³⁹ Puhl, W., K. Günther: The Importance of Clinical Subsets of Osteoarthritis for Epidemiological Research. In: Puhl, W., K. D. Brandt (Eds.): *Epidemiology of Osteoarthritis*. Thieme, Stuttgart, New York 1994, S. 76–86
- ⁴⁰ Radin, E. L.: Die Ätiologie und Behandlung der Arthrose. *Rheumatologie in Europa (EULAR)* 27/2 (1998) 47–48
- ⁴¹ Radin, E. L., D. B. Burr, B. Caterson, D. Fyhrie, T. D. Brown, R. D. Boyd: Mechanical determinants of osteoarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 21/3 (1991) 12–21
- ⁴² Rosenberg, L.: Chemical bases for the histological use of Safranin-O in the study of articular cartilage. *J. Bone Jt. Surg.* 53-A (1971) 69–82
- ⁴³ Samanta, A., A. Jones, M. Regan, S. Wilson, M. Doherty: Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Brit. J. Rheumatology* 32/5 (1993) 366–370
- ⁴⁴ Sokoloff, L.: Microcracks in the calcified Layer of articular Cartilage. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 117/2 (1993) 191–195
- ⁴⁵ Spector, T. D., L. A. Perry, R. W. Jubb: Endogenous Sex Steroid Levels in Women with Generalized Osteoarthritis. *Clinical Rheumatology* 10/3 (1991) 316–319
- ⁴⁶ Stecher, R. M.: Das Problem der Vererbung bei Gelenkerkrankungen. II. Heberdensche Knoten. In: *documenta rheumatologica geigy* Nr. 12., Basel 1957, 11–22
- ⁴⁷ Stecher, R. M., H. Hauser: Traumatic Heberden's nodes. *Amer. J. Roentgenol.* 72 (1954) 452–461
- ⁴⁸ Stecher, R. M., A. Hersh, H. Hauser: Heberden's nodes. The family history and radiographic appearance of a large family. *Am. J. Human Genet.* 5 (1953) 46–60
- ⁴⁹ Stecher, R. M.: Heberden's nodes. Their relation to other degenerative joint diseases. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 27 (1946) 409–413
- ⁵⁰ Stecher, R. M.: Heberden's nodes: The Incidence of Hypertrophic Arthritis of the Fingers. *New Engl. J. Med.* 222 (1940) 300–308
- ⁵¹ Takahama, A.: Histological study on spontaneous osteoarthritis of the knee in C 57 black mouse. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 64/4 (1990) 271–278
- ⁵² Vikkula, M., A. Palotie, P. Ritvaniemi, J. Ott, L. Ala-Kokko, U. Sievers, K. Aho, L. Peltonen: Early-onset osteoarthritis linked to the type II procollagene gene. *Arthr. and Rheumatism* 36/3 (1993) 401–409
- ⁵³ Wilhelmi, G., R. Maier: Zur Prüfung potentieller Antiarthrotika an der spontanen Arthrose der Maus. *Z. Rheumatol.* 42 (1983) 203–205
- ⁵⁴ Wilhelmi, G.: Initiale Veränderungen bei der spontanen Arthrose der Maus (C 57 Black und STR/1N). Vortrag auf der Tagung der Deutschen Arbeitsgruppe für Bindegewebsforschung, Bad Waldsee 1982, zit. bei Mohr u. a.: Der Einfluß von Piroxicam auf Struktur und Funktion des Gelenkknorpels. *Z. Rheumatol.* 42 (1983) 70–77
- ⁵⁵ Willauschus, W., A. Wald, B. Svoboda, B. Kladny: Klinik und Epidemiologie der Arthrose. *Akt. Rheumatol.* 21 (1996) 2–9

Dr. med. habil. Ulrich Irlenbusch

Orthopädische Klinik des Marienstifts Arnstadt
Wachsenburgallee 12
D-99310 Arnstadt