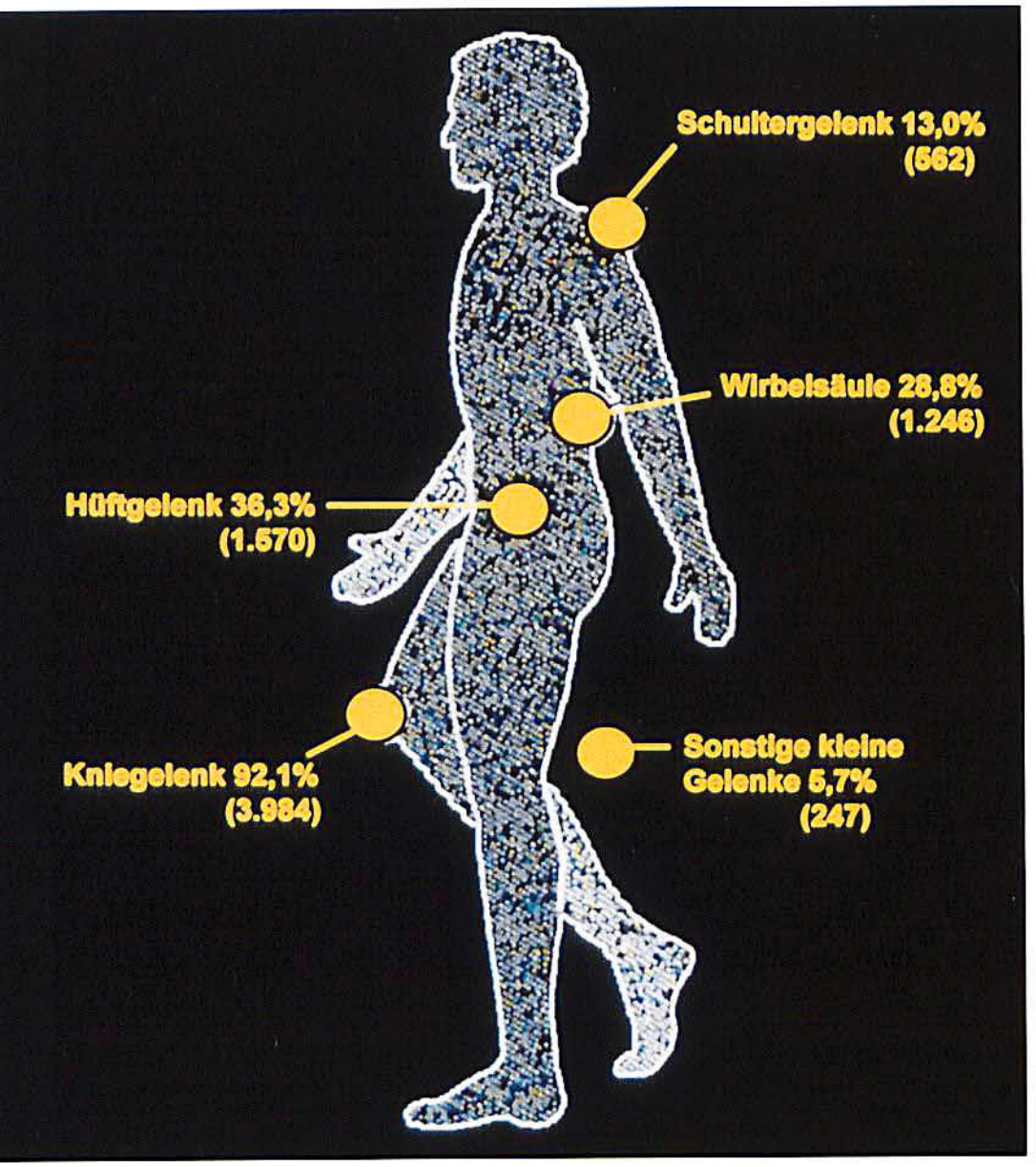

Häufigkeit der Arthrose in den Gelenken. Von den großen tragenden Gelenken ist besonders das Kniegelenk gefährdet. (Basis 4326 Auswertungen; Mehrfachbenennungen möglich; nach Steinmeyer, 1999).

Mehrere Hundert Millionen Menschen leiden weltweit an Knochen- und Gelenkserkrankungen. Die häufigste Erkrankung des Bewegungsapparates ist die Arthrose. Jürgen Steinmeyer, seit 1999 Leiter des Forschungsbereichs „Experimentelle Orthopädie" am Universitätsklinikum Gießen, hat mit seiner Arbeitsgruppe, die bis 1998 am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Bonn im Bereich der Arthroseforschung tätig war, ein neues Verfahren entwickelt, durch das bis jetzt noch notwendige Tierversuche weiter eingeschränkt werden können.

Ein Mechanisch induziertes In-vitro-Modell der Arthrose

Erste Ersatz- und Egänzungsmethode zur Reduktion von Tierversuchen in der Arthroseforschung

Von Jürgen Steinmeyer

Der Generalsekretär der UN, Kofi Annan, kündigte vor wenigen Wochen offiziell die „Bone and Joint Decade 2000-2010" an. Die Kampagne wird von der UNO, der Weltgesundheitsorganisation WHO, von 20 nationalen Regierungen und weltweit mehr als 650 wissenschaftlichen Gesellschaften und Patientengruppen getragen und unterstützt. Die nächsten zehn Jahre stehen - medizinisch gesehen - ganz im Zeichen der Haltungs- und Bewegungsorgane, wobei weltweit die gesundheitlichen Aspekte und die Lebensqualität von Menschen mit Erkrankungen dieser Organe verbessert werden sollen.

Die Arthrose – häufigste Erkrankung des Bewegungsapparates

Die WHO und die UNO schätzen, dass mehrere Hundert Millionen Menschen an Knochen- und Gelenkerkrankungen leiden; die Zahl der Patienten, die älter als 50 Jahre sind, soll sich in den Industrieländern während der nächsten 20 Jahre verdoppeln. Die Arthrose ist die häufigste Erkrankung des Bewegungsapparates und zählt zu den großen Volkskrankheiten dieses Jahrhunderts. Bereits mit 30 Jahren hat jeder zweite Mensch schon mindestens ein Gelenk, des-

sen Knorpel geschädigt ist (vgl. Abb. 1). Mit 60 Jahren gibt es schließlich fast niemanden mehr, der völlig gesunde Gelenke hat (Abb. 2)– auch wenn die Arthrose bei einigen Glücklichen bis ins hohe Alter hinein „stumm" bleibt, sich also nicht schmerzhaft bemerkbar macht.

Die Häufigkeit von auf dem Röntgenbild nachweisbaren Arthrosen (manifeste und stumme Arthrosen) an verschiedenen Gelenken wurde in den Niederlanden untersucht. Die hierbei erhobene Datenlage hieße, übertragen für Deutschland, dass bei 35 Millionen Menschen Abnutzungsschäden an einem oder mehreren Gelenken radiologisch nachweisbar wären. Bleibt das alters- und geschlechtsspezifische Vorkommen der Arthrose gleich, dann wird sich aufgrund der Bevölkerungsentwicklung die Zahl manifester Fälle bis zum Jahr 2010 um 15% im Vergleich zu 1990 erhöhen.

Eine enorme volkswirtschaftliche Bedeutung erlangt die Arthrose u.a. als eine der führenden Krankheitsgruppen bei den Arbeitsunfähigkeitstagen, den Frühberentungen, bei Rehabilitationsmaßnahmen und Krankenhausbehandlungen. So fallen etwa 8 Millionen Arbeitstage pro Jahr in der BRD durch diese Erkrankung aus, wobei wegen eines erheblichen Anteils ungenau verschlüsselter Gelenkerkrankungen auf den Arbeitsunfähigkeitsbescheinigungen der tatsächliche Anteil der Arthrosen an der Arbeitsunfähigkeit sogar noch höher liegt. Arthrosen verursachten 1995 in Deutschland 18.154 Frühberentungen, das sind 6,1 % aller Erwerbsunfähigkeitsrenten, über dreimal soviel wie beispielsweise Diabetes. Für das Jahr 1995 wurden 224.106 Krankenhausfälle und rund 4,4 Millionen Krankenhaustage wegen Arthrose ausgewiesen, das sind knapp 2,4 % aller Krankenhaustage. Damit sind Arthrosen eine führende Einzeldiagnose bei den Krankenhausbehandlungen. Der stationäre Aufenthalt ist in rund zwei Dritteln der Fälle mit einem operativen Eingriff (Gelenkersatzoperationen) verbunden. Nach Daten des schwedischen Hüft-Endoprothesen-Registers sind bei 78 % eine primäre Arthrose, bei 11 % eine sekundäre Arthrose nach Unfall oder Verletzung und bei 7 % entzündlich-rheumatische Gelenkleiden Grund für einen Hüftgelenkersatz. Die Anzahl der jährlich in Deutschland implantierten Hüft-Endoprothesen wird auf etwa 120.000 geschätzt. Wegen der zu erwartenden Zunahme des Anteils Älterer an der Bevölkerung ist eine steigende Operationszahl in Deutschland wahrscheinlich. Weiterhin sind Arthrosen zusammen mit anderen z.T. verwandten Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems in der diagnosebezogenen Rehabilitationsstatistik führend. So wurden allein 1995 von der gesetzlichen Rentenversicherung 43.901 Rehabilitationsmaßnahmen wegen Arthrose abgeschlossen.

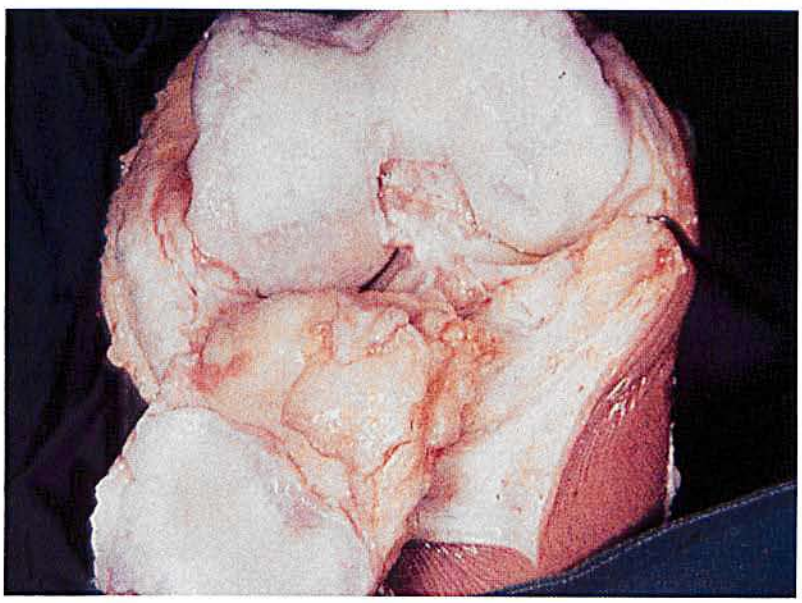

Abb. 1: Arthrotisch veränderter Gelenkknorpel der Femurkondyle eines 62 Jahre alten Mannes. Teilweise ist die Knorpelsubstanz durch die Scherbewegungen vollständig abgetragen und der freigelegte subchondrale Knochen glattgeschliffen. Zahlreiche randständige Osteophyten (vom Periost ausgehende Knochenneubildungen) sind sowohl an der femoralen Kondyle als auch an der Patella zu erkennen.

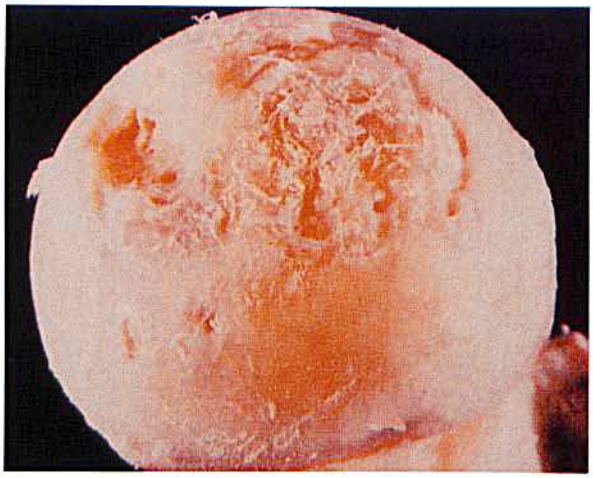

Abb. 2: Arthrotisch veränderter Gelenkknorpel des Hüftkopfes einer 40 Jahre alten Frau. Der Knorpel weist eine starke Aufrauhung und Fibrillation auf.

Arthrosis deformans oder Osteoarthritis

Die Arthrose (Arthrosis deformans, Osteoarthritis) gehört zu den Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises. Die primär degenerative Erkrankung des Gelenks führt zum Verlust des Gelenkknorpels. Dies geht in der Regel einher mit Umbauprozessen am Knochen und reaktiven Veränderungen am Gelenkkapselgewebe. Die Arthrose befällt also das gesamte Gelenk einschließlich subchondralem Knochen, Bändern, Gelenkkapsel, Synovialmembran und periartikulärer Muskulatur. Letztendlich führt sie zu einer Degeneration des Gelenkknorpels bis zu dessen vollständigem Verlust (vgl. Abb.3).

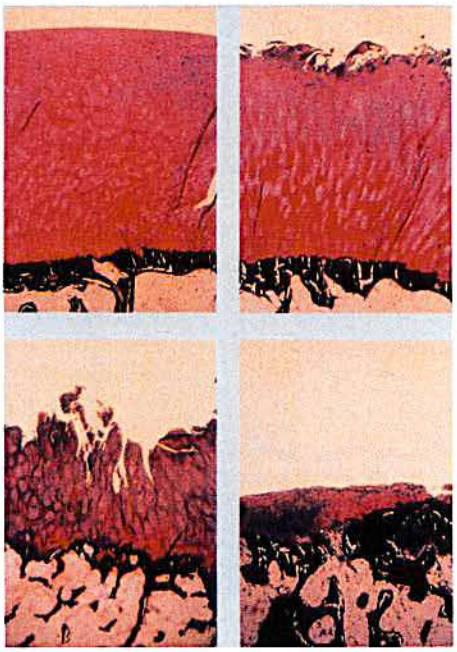

Abb. 3: Arthrotischer Gelenkknorpel im histologischen Bild. Reibegeräusche, Bewegungsschmerz, schmerzhafte entzündliche Gelenkschwellung und Gelenkergüsse sind die Folgen der Knorpelzerstörung bei der Arthrose. Die Knorpeldestruktion beginnt in der oberen Zone, wobei die Knorpeloberflächen rauh werden. Bei fortdauernder Gelenkbelastung greifen die Veränderungen auf tiefere Schichten über. Vertikale, bis auf den Knochen reichende Spalten treten auf. Schließlich wird der Knochen nicht mehr mit Knorpel bedeckt.
Links oben: Histologischer Schnitt von gesundem Knorpel. Die Oberfläche ist glatt
Rechts oben: Beginnende Knorpelzerstörung. Die Knorpeloberfläche ist aufgerauht.
Links unten: Im fortgeschrittenen Stadium findet eine starke Auffaserung des Knorpels statt.
Rechts unten: Der Gelenkknorpel ist vollkommen zerstört. Nur noch ein funktionell minderwertiges Bindegewebe bedeckt den Knochen.

Die im anglo-amerikanischen Sprachgebrauch gängige Bezeichnung Osteoarthritis ist phänomenologisch geprägt und beschreibt die Erfahrung, dass ein arthrotisches Gelenk, das den Patienten zum Arzt führt, im allgemeinen auch eine, in der Regel sporadisch auftretende, entzündliche und schmerzhafte Symptomatik zeigt. Man spricht im Deutschen vom Stadium der aktivierten Arthrose. Prähistorische Funde belegen, dass schon unsere Vorfahren an Arthrose litten. Derzeit geht man davon aus, dass es keinen genügend hohen Evolutionsdruck gegeben hat, um die Arthrose auszumerzen, da diese sich sehr langsam über Jahre und Jahrzehnte hinweg entwickelt und erst am Ende der reproduktiven Lebensphase zu einem Problem für die Betroffenen wird. So weiß man, dass diese Gelenkerkrankung bei Frauen erst gehäuft in der Postmenopause auftritt.

Die Arthrose ist bislang nicht heilbar; die Forschung findet vornehmlich in der Orthopädie, der Rheumatologie und weiteren an der Rehabilitation beteiligten Disziplinen sowie in nahezu allen großen Pharmafirmen statt. Die ärztliche Behandlung der Arthrose wird im wesentlichen von Orthopäden und Allgemeinmedizinern bzw. praktischen Ärzten getragen. In der praktischen Behandlung der Arthrose versucht man heute im wesentlichen, die Beschwerden zu lindern und die Progredienz soweit wie möglich zu bremsen. Die primäre konservative Behandlung erfolgt also symptomatisch, als Monotherapie und vor allem als Kombination physikalischer, physiotherapeutischer und medikamentöser Maßnahmen. Jedoch existieren derzeit keine klinischen Studien, in denen nachweislich gezeigt werden konnte, dass Arzneistoffe beim Menschen morphologisch erkennbare Knorpeldefekte verhindern, verlangsamen oder sogar rückgängig machen können.

Forschung und Tierversuche

Angesichts der großen Zahl Betroffener, der hohen volkswirtschaftlichen Kosten und der bis heute fehlenden Basistherapie der Arthrose sind die Anstrengungen der Forschung an Universitäten und in der Industrie sinnvoll und gerechtfertigt, um es jedem in Zukunft ermöglichen zu können, wieder schmerzfrei und aktiv im Leben zu stehen. Für eine gezielte medikamentöse Basistherapie ist es wichtig, dass die Pharmaka in die grundlegenden Prozesse der Knorpelzerstörung eingreifen. Voraussetzung für die Entwicklung solcher Arzneistoffe sind tiefe Einblicke und genaue Kenntnisse der pathogenetischen Reaktionen im Verlauf der Arthrose. Glücklicherweise hat die experimentelle Arthroseforschung der letzten zehn Jahre viele neue und interessante Befunde zur Pathogenese der arthrotischen Gelenkzerstörung erhoben, auf denen aufbauend bereits pharmakotherapeutische Strategien entwickelt werden, mit dem Ziel einer spezifischen Basistherapie der Arthrose. Es gilt also Arzneistoffe zu synthetisieren und zu prüfen, ob und in welchem Maße diese Pharmaka in die pathogenetisch bedeutsamen Reaktionen im arthrotischen Gelenkknorpel eingreifen. Hierzu werden derzeit in der präklinischen Phase Zellkulturen und Knorpelexplantate verwendet, wobei die Aussagekraft dieser Testverfahren limitiert ist, da sie einen arthrotischen Stoffwechsel nur sehr begrenzt widerspiegeln. Aus diesem Grunde werden häufig Tierversuche durchgeführt, bei denen durch einen operativen Eingriff oder durch intraartikuläre Injektion von Chemikalien Veränderungen in den Gelenken erzeugt werden, die teilweise ähnlich jenen sind, die bei der humanen Arthrose auftreten.

Die Grenzen der In-vitro-Verfahren zeigen sich dort, wo nicht nur nach einer direkten Wirkung auf die Zelle oder das isolierte Gewebe/Organ gefragt wird, sondern nach der Beeinflussung komplexer Gewebe- und Organsysteme oder sogar des gesamten Organismus. Da Tiere wiederum keine „Messinstrumente" sondern leidensfähige Mitgeschöpfe sind, kam und kommt es noch immer zu einer massiven öffentlichen Kritik an Tierversuchen, so dass deren Anzahl – auch aufgrund der Entwicklung von Ersatz- oder Ergänzungsmethoden – seit 20 Jahren drastisch zurückgeht.

Alternativen zu Tierversuchen

Zu Zeiten von Paul Ehrlich waren Tierversuche ein unerlässlicher und wesentlicher Bestandteil der Prüfung von Arzneimitteln, wie z.B. der Heilseren gegen Diphtherie und Tetanus. Auch heute werden Tierexperimente u.a. bei der Erforschung und Erprobung von Methoden zur Diagnostik, Prophylaxe oder Therapie von Krankheiten, bei der Entwicklung und Prüfung von Chemikalien, Arznei- und Pflanzenschutzmitteln und zur Erkennung von Umweltgefährdungen eingesetzt. In der biomedizinischen Grundlagenforschung geht es um die Aufklärung biologischer Vorgänge und ihrer Veränderungen im Zusammenhang mit Krankheiten und darauf aufbauend um die Entwicklung von neuen Therapieansätzen. Immer mehr konzentrieren sich derzeit viele Forschungsvorhaben darauf, mit Hilfe von modernen Test- und Untersuchungsmethoden die erforderlichen Tierversuche weiter einzuschränken. Diese Forschungen sind besonders bemerkenswert vor dem Hintergrund, dass die Anforderungen an Sicherheit und Unbedenklichkeit beispielweise von Arzneimitteln wesentlich hö-

Jürgen Steinmeyer, Jahrgang 1958, war nach der Promotion zum Dr. rer. nat. in Bonn zunächst zwei Jahre als Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und des Deutschen Akademischen Austauschdienstes an der Cornell University in Ithaca, USA, tätig. Von 1990 bis 1998 arbeitete er am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Bonn als Wissenschaftlicher Assistent und erhielt nach der Habilitation 1998 die venia legendi für das Fach Pharmakologie und Toxikologie. Seit Januar 1999 leitet er den Forschungsbereich Experimentelle Orthopädie an der Orthopädischen Universitätsklinik Gießen. Seit 1997 ist er Fachpharmakologe der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie. Seine Arbeitsgebiete umfassen unter anderem die Arthrose, Hüftdysplasie und rheumatoide Arthritis. 1992 bekam Jürgen Steinmeyer als bisher einziger Europäer den von The Procter & Gamble Company jährlich weltweit ausgeschriebenen Forschungsförderungspreis verliehen. Seine wissenschaftlichen Arbeiten wurden unter anderem von der DFG, dem Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie, der Stiftung SET sowie verschiedenen Pharmakonzernen gefördert.

her sind, als das zu Paul Ehrlichs Zeiten der Fall war.

Bei der Etablierung von Ersatzmethoden werden Pharmakologie und Toxikologie gern in einem Atemzug genannt. Bei genauerer Analyse ergeben sich jedoch interessante Unterschiede, die wesentlichen Einfluss auf die Validierung der Ersatzmethode haben: Toxikologische Prüfungen sind Sicherheitstests zum Schutz des Verbrauchers, d.h. das Risiko schädigender Wirkungen selbst bei extremen Expositionen oder sogar unsachgemäßer Verwendung einer Substanz soll abgeschätzt werden. Dazu wird das gesunde Versuchstier so lange steigenden Mengen der Versuchssubstanz ausgesetzt, bis toxische Wirkungen auftreten. Für die üblichen toxikologischen Sicherheitsprüfungen von Stoffen im Bereich der Kosmetika, Waschmittel, Verpackungsmaterialien, Nahrungsmittelzusätzen und Pharmaka gibt es deshalb standardisierte Protokolle, deren Durchführung zum Teil gesetzlich vorgeschrieben ist. Die Wirkstofffindung in der pharmakologischen Forschung hingegen basiert auf experimentellen Modellen zu Krankheitsbildern, in denen Wirksubstanzen mit dem Ziel getestet werden, sie zur Heilung von Krankheiten einzusetzen. Ein gutes pharmakologisches Modell ahmt also nicht nur wesentliche Pathomechanismen der Krankheitsentstehung beim Menschen nach, sondern bewährt sich in der Praxis vor allem durch die Richtigkeit der Auswahl von Wirkstoffen für die weitere Prüfung bis hin zur Klinik. Im Gegensatz zur Toxikologie sind die Versuche weniger standardisiert, da die Gefahr bei der Durchführung präklinischer Screening-Verfahren darin besteht, dass eine wirkungsvolle Substanz zu früh ausgemustert wird. Ziel ist es daher, durch eine möglichst ausgeklügelte Planung der Versuche die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, eine geeignete Wirksubstanz zu finden. Dementsprechend gibt es nur wenige allgemein durchgeführte und praktisch keine gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuche in diesem Bereich.

Die Erfahrungen zeigen, dass in absehbarer Zeit Versuche am Tier nicht vollständig zu ersetzen sind. Der vollständige Ersatz (Replacement) von Tierversuchen ist bisher auf Einzelfälle beschränkt, so dass auch heute noch für die meisten, in Tierversuche involvierten Wissenschaftler der von Iwan Petrowitsch Pawlow geäußerte Respekt vor dem Tier Gültigkeit besitzt: „Wenn ich einen Versuch beginne, der letzten Endes zum Tode des Tieres führt, empfinde ich ein tiefes Gefühl des Bedauerns, dass ich ein blühendes Leben unterbreche..., dass ich mit grober, ungebildeter Hand einen unaussprechlich kunstvollen Mechanismus zerbreche. Aber ich ertrage das im Interesse der Wahrheit, zum Nutzen des Menschen." In vielen Fällen kann jedoch die Anzahl der benötigten Versuchstiere reduziert (Reduction) und die Belastung der Tiere im Versuch erheblich vermindert (Refinement) werden (3R-Konzept nach Russel und Burch, 1959). So kann beispielsweise eine Ersatzmethode bei präklinischen, pharmakologischen Untersuchungen eine Vorauswahl von Substanzen ermöglichen oder für bestimmte definierte Substanzklassen gültige Ergebnisse liefern. Das Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (BMBF) sowie die Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen (SET) fördern bereits seit Jahren Forschungs- und Entwicklungsvorhaben mit dem Ziel, Tierexperimente durch Alternativmethoden zu ersetzen, zu reduzieren oder zu ergänzen.

Ein mechanisch induziertes In-vitro-Modell der Arthrose

Seit 1991 hat meine Arbeitsgruppe ein durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), das BMBF und die SET gefördertes Forschungsvorhaben mit dem Ziel durchgeführt, ein mechanisch induziertes In-vitro-Modell des arthrotisch veränderten Gelenkknorpels zu entwickeln, charakterisieren, standardisieren und zu präva-

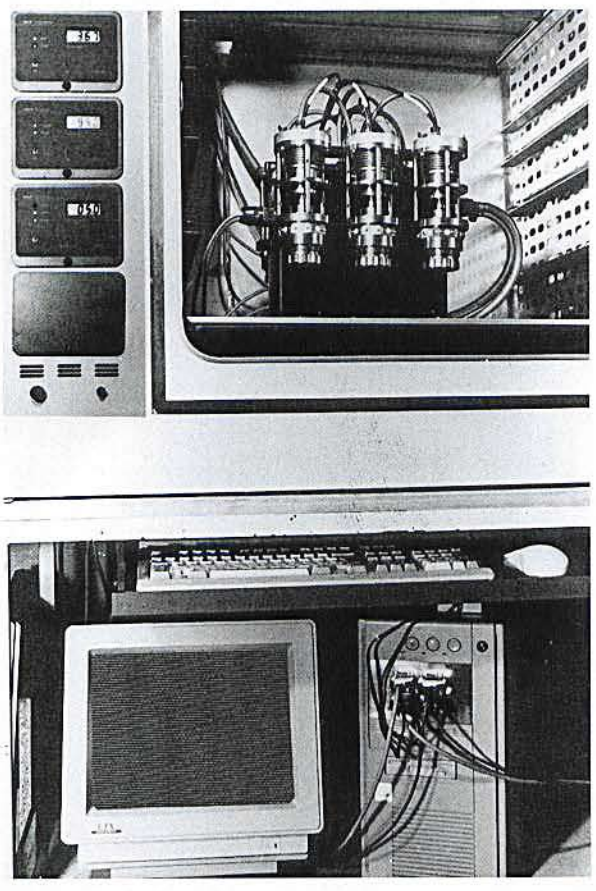

Abb.5: Das Druckkammersystem innerhalb eines CO_2-Brutschrankes. Die Steuerungsanlage befindet sich unterhalb des CO_2-Brutschrankes. Das Druckkammersystem besteht aus sechs Druckkammern, die an einem hermetisch abgeschlossenen Gehäuse montiert sind. Das Gehäuse enthält das Druck-Servoventil sowie sechs Wandler der Gewebedeformationsmesssysteme.

lidieren. Im Rahmen des vom BMBF von 1996 bis 1999 geförderten Verbundvorhabens wurde von meiner Arbeitsgruppe die metabolische und morphologische Charakterisierung des Modells vorgenommen, während die Arbeitsgruppe um Dr. Ruth X. Raiss (Aventis Pharma AG) die immunhistochemische Evaluierung übernahm. Mit zwei Arzneistoffen, deren Wirkung im Tiermodell bekannt ist, wurde eine erste Prävalidierung für pharmakologische Zwecke vorgenommen. Auf einem im Juni 1999 eigens hierfür in Frankfurt durchgeführten Symposium wurde das In-vitro-Modell zum ersten Mal einem internationalem Fachpublikum vorgestellt.

Ausgangspunkt für die Entwicklung eines In-vitro-Modells des arthrotisch veränderten Gelenkknorpels waren Überlegungen, dass eine mechanische Überbeanspruchung von Gelenken zu den wichtigsten pathogenetischen Faktoren der Arthrose zählt. So wissen wir heute, dass neben der Entzündung und den nutritionellen, metabolischen und genetischen Faktoren vor allem eine mechanische Überbelastung infolge von Übergewicht, Dysplasie und Traumen zu einer Arthrose beim Menschen führen kann. Auch zahlreiche In-vivo-Untersuchungen wurden durchgeführt, in denen die Bedeutung der mechanischen Belastung für die Integrität des Gelenkknorpels aber auch für die Auslösung arthrotischer Veränderungen gezeigt werden konnte. So beruhen eine Reihe von Tiermodellen der Arthrose darauf, dass durch einen operativen Eingriff eine Instabilität in den Gelenken von Tieren erzeugt wird, die dann über mechanische Belastung letztlich zur Beeinträchtigung des Gelenkknorpels führt. Die Biomechanik ist ein zentraler Faktor, da es ein physiologisches Fenster gibt, innerhalb dessen eine Belastung des Gelenkknorpels für die Aufrechterhaltung der Integrität dieses Gewebes unerlässlich ist, während eine Über- wie auch Unterbelastung zu degenerativen bzw. arthrotischen Erscheinungen führen können. So ist bekannt, dass ein Gelenk der unteren Extremität pro Jahr ca. 1 bis 2,5 Millionen Stöße abfedert, ohne dabei einen Schaden zu nehmen.

Dieser entscheidende Faktor wurde bisher in keinem In-vitro-Testsystem berücksichtigt. Bereits 1991 wurde von meiner Arbeitsgruppe ein biomechanisches System zur Kultivierung von Gelenkknorpelexplantaten entwickelt mit dem Ziel, in zunächst gesundem Knorpelgewebe mechanisch einen arthroseähnlichen Zustand zu induzieren. Dieses Ziel verfolgten zwar schon andere Wissenschaftler, sie scheiterten aber in der Regel daran, dass sie

- überwiegend statischen oder permanent zyklischen, jedoch nicht intermittierend zyklischen mechanischen Druck ausübten,
- aufgrund einer wenig systematischen Vorgehensweise nicht die richtigen Druckparameter identifizieren konnten, die in vitro eine Arthrose auslösen können,
- häufig kein geeignetes mechanisches Kultursystem verwendeten,
- die Vitalität der Knorpelexplantate unter mechanischer Belastung nicht untersuchten und
- keine physiologisch relevante mechanische Belastung in vitro simulieren konnten.

Abb. 5 zeigt das 1991 von uns entwickelte Druckkammersystem, das in einem Brutschrank steht. Hierbei werden die Knorpelexplantate unter sterilen Bedingungen mit Hilfe eines porösen Druckstempels belastet, der den ungehinderten Flüssigkeits- und Stoffaustausch zulässt. Über viele Jahre hinweg

haben wir nun systematisch die Auswirkungen unterschiedlicher mechanischer Parameter, wie Druckhöhe, -dauer und -frequenz, sowie Pausen- und Gesamtversuchsdauer auf den Stoffwechsel und die Morphologie von Gelenkknorpel untersucht. Interessanterweise kann der Versuchsaufbau auch die natürliche Beanspruchung von Gelenken simulieren, indem Belastungsdruckphasen mit Normaldruckphasen abwechseln. In dem neuartigen Kultursystem kann Knorpelgewebe über mehrere Wochen hinweg am Leben erhalten werden – genügend lang, um potentielle Arzneistoffe zur Behandlung der Arthrose zu testen.

Eine intermittierende Belastung von zunächst gesundem, vitalem Rindergelenkknorpel führt bereits nach sechs Tagen zu einem der Früh-Arthrose vergleichbaren Stadium: Die Matrix-Proteoglykane, zuständig für die Elastizität des Knorpels, werden vermehrt abgebaut, aber auch vermehrt nachsynthetisiert, wie dies von Arthrose-Frühstadien bekannt ist. Auch weitere Matrixproteine sind wie in der Arthrose erhöht messbar bzw. immunhistochemisch sichtbar, wie z.B. das Fibronektin und das COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein). Und schließlich ähnelt der so druckbehandelte Knorpel auch morphologisch dem im arthrotischen Gelenk, und zwar sowohl von Arthrose-Patienten, als auch von spontanarthrotischen Tieren. Diese Veränderungen sind unter den gewählten Druckbedingungen gut reproduzierbar.

Dass diese Veränderungen therapeutisch beeinflussbar sind, zeigten die Prävalidierungsversuche mit zwei Pharmaka, die in therapeutisch relevanter Konzentration dem Medium des druckbehandelten Knorpels zugefügt wurden und zu einer Verringerung des Matrixabbaus bzw. einer dem Normalzustand angenäherten Morphologie führten. Damit konnte auch die grundsätzliche Eignung dieses In-vitro-Modells als pharmakologische Testmethode belegt werden.

Folgende Vorteile ergeben sich beim Einsatz dieses In-vitro-Modells:

1) Die mechanische Induktion arthrotischer Stoffwechselvorgänge in Knorpelexplantaten von Schlachtbullen wird einen wesentlichen Beitrag leisten, die Zahl von Tierversuchen innerhalb der Screening-Stufen bzw. präklinischen Prüfungen gemäß den Arzneimittelprüfrichtlinien zu reduzieren. Obwohl unter den rheumatischen Erkrankungen die Arthrose an erster Stelle rangiert, steht eine gezielte medikamentöse Basistherapie dieser Gelenkerkrankung bis heute noch nicht zur Verfügung. Daher ist es unerlässlich, dass zur Zeit und auch in Zukunft eine große Anzahl von Untersuchungen im Bereich der Screening-Stufen bzw. der präklinischen Prüfungen gemäß den Arzneimittelprüfrichtlinien durchgeführt werden, um einen antiarthrotisch wirksamen Arzneistoff zu finden.

2) Ein wesentlicher Vorteil dieses In-vitro-Modells im Vergleich zu den In-vivo-Modellen der Arthrose liegt in der Zeitersparnis, mit der Aussagen über bekannte und neue Arzneistoffe hinsichtlich ihrer Wirkungen auf den Gelenkknorpel erfasst werden können. So kann innerhalb von Tagen bzw. Wochen festgestellt werden, inwiefern ein Arzneistoff chondroprotektiv, knorpeldestruktiv oder indifferent auf den Gelenkknorpel wirkt. Herkömmliche Versuche mit Tiermodellen der Arthrose benötigen einen Zeitraum von mehreren Monaten bis zu zwei Jahren, um die Wirkung von einem Arzneistoff auf den Gelenkknorpel zu erfassen. Somit erscheint auch ein In-vitro-Modell aus rein ökonomischer Sicht als äußerst interessant, da Kosten (Tier-, Personal- und Raumkosten) gespart werden sowie pharmakologische Prüfungen neuer Pharmaka zur Behandlung der Arthrose zügiger durchgeführt werden können.

3) Ein weiterer Vorteil ist der unproblematische, nahezu uneingeschränkte Einsatz sämtlicher biochemischer, molekularbiologischer und histologischer Untersuchungsmethoden, welche im Tierversuch aus ethischen und technischen Gründen entweder nicht oder nur mit zum Teil hohem Aufwand eingesetzt werden können. Dies trägt ferner auch zur Aufklärung des Wirkungsmechanismus bei.

4) Das In-vitro-Modell eines arthrotisch veränderten Gelenkknorpels erlaubt weiterhin, die bisher nicht erfassbaren initialen Veränderungen des Knorpelstoffwechsels zusammen mit ihrer zeitlichen Abfolge direkt nach mechanischer Induktion eines arthrotischen Degenerationsprozesses zu bestimmen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir ein Druckprotokoll identifizieren konnten, das in vitro reproduzierbar einen arthrose-ähnlichen Knorpel mechanisch induziert. Die pharmakologische Prävalidierung dieses Modells mit Hilfe von zwei Arzneistoffen ergab, dass beide Substanzen vergleichbare Wirkungen wie in einem Tiermodell der Arthrose entfalteten. Ziel der weiterführenden Versuche ist es, eine profunde pharmakologische Charakterisierung des In-vitro-Modells des arthrotisch veränderten Gelenkknorpels innerhalb der nächsten zwei bis drei Jahre durchzuführen, um die Breite der pharmakologischen Anwendbarkeit dieser ersten Ersatz- und Ergänzungsmethode zu Tierversuchen zu bestimmen. Nach erfolgreicher Validierung dieses neuen Modells soll dieses in der täglichen Praxis der Arthroseforschung zur Reduktion der Versuchstierzahlen und erleichterten Testung potentieller neuer Medikamente eingesetzt werden. •

JUSTUS-LIEBIG-
UNIVERSITÄT
GIESSEN

PD Dr. rer.nat. Jürgen Steinmeyer

Zentrum für Orthopädie
und Physikalische Medizin
Paul-Meimberg-Straße 3
35385 Gießen
Tel.: 0641/99-42920
Fax: 0641/99-42939
Juergen.Steinmeyer@ortho.med.uni-giessen.de

1. Internationales Gießener Arthrose-Symposium der Orthopädischen Universitätsklinik Gießen

am
1. - 2. Dezember 2000
in der Aula
der Universität
Ludwigstraße 23

IGAS 2000

Grußwort

Erst vor wenigen Wochen hat UN-Generalsekretär Kofi Annan offiziell die „Knochen- und Gelenkdekade 2000-2010" angekündigt. Angesichts der großen Anzahl Betroffener, der bis heute fehlenden Basistherapie und der hohen volkswirtschaftlichen Bedeutung der Arthrose möchten wir uns an dieser Kampagne durch die Veranstaltung eines interdisziplinären Arthrose-Symposiums beteiligen.

Es ist die Absicht unserer Tagung, die aktuelle Entwicklung auf dem Gebiet der Arthrose in ihrer gesamten Breite zu präsentieren und zur Diskussion zu stellen. Hierzu sollen die Vorträge bekannter Experten und die eingesandten wissenschaftlichen Beiträge einen Bogen schlagen von der Pathogenese, der Zellbiologie, den neuen Zellzüchtungsverfahren und der präklinischen Pharmakologie über die diagnostischen Methoden bis zu pharmakotherapeutischen Strategien und operativen Eingriffen einschließlich moderner Transplantationsverfahren.

Mit diesem Arthrose-Symposium, welches wir in Zukunft jährlich veranstalten werden, möchten wir sowohl die in Klinik und Praxis tätigen Orthopäden und Rheumatologen ansprechen, als auch die wissenschaftlich aktiven Arbeitsgruppen ausdrücklich ermuntern, ihre Ergebnisse in Form von freien Vorträgen oder Postern darzustellen, wobei wir uns für alle Teilnehmer einen intensiven und interessanten Austausch erhoffen.

Prof. Dr. H. Stürz
PD Dr. J. Steinmeyer

Freitag, 1. Dezember 2000

14.00 - 14.10	Prof. Dr. H. Stürz (Orthopädie, JLU Gießen) Begrüßung und Einführung in die Thematik
14.10 - 14.35	Prof. Dr. K. von der Mark (Experimentelle Medizin, Universität Erlangen) Anatomische und biochemische Aspekte der extrazellulären Matrix des Gelenkknorpels
14.35 - 15.00	Prof. Dr. E.B. Hunziker (Biomechanik, Universität Bern, CH) Mechanischer Druck und Gelenkknorpel
15.00 - 16.00	Freie Vorträge (N.N.)
16.00 - 17.00	Eröffnung der Industrieausstellung und Besuch der Posterausstellung

17.00 - 17.30	PD Dr. G.F. Bachmann (Radiologie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim) Bildgebende Verfahren zur Darstellung des Knorpelschadens
17.30 - 17.50	Dr. L. Wachsmuth (Physik, Erlangen) Experimentelle Ansätze zur Diagnose von Frühstadien der Arthrose - Darstellung der Knorpelintegrität mit MRI
17.50 - 18.20	Prof. Dr. M. Schönharting (Aventis Pharma Deutschland GmbH,Frankfurt) Anforderungsprofil an Biomarker der Arthrose für Diagnose und Prognose
18.20 - 18.40	Dr. W. Eger (Orthopädie, Schwarzenbruck) Aktueller Stand meßbarer molekularer Marker des Knorpelmetabolismuses
19.30	Get Together Party

Samstag, 2. Dezember 2000

09.00 - 09.10	Prof. Dr. H. Stürz (Orthopädie, JLU Gießen) Begrüßung und Eröffnung des 2. Tages
09.10 - 09.35	Dr. T. Aigner (Pathologie, Universität Erlangen) Kollagenstoffwechsel bei der Arthrose
09.35 - 10.00	Prof. Dr. H. Kresse (Physiologie, Universität Münster) Proteoglykanstoffwechsel des arthrotischen Gelenkknorpels

10.00 - 10.30	Freie Vorträge (N.N.)
10.30 - 11.30	Besuch der Poster- und Industrieausstellung
11.30 - 11.55	Prof. Dr. H. Stürz (Orthopädie, JLU Gießen) Neue Aspekte der enodprothetischen Versorgung des Gelenkes
11.55 - 12.20	Dr. E. Basad (Orthopädie, JLU Gießen) Lavage, Débridement, Abrasio, Pridiebohrung, Mikrofrakturierung, Laser: Darstellung, Vergleich der Verfahren und Erfolgsrate
12.20 - 12.45	Dr. I. Jürgensen (Orthopädie, JLU Gießen) Osteochondrale Transplantationen
12.45 - 13.45	Mittagpause, Besuch der Poster- und Industrieausstellung
13.45 - 14.10	PD Dr. C. Erggelet (Orthopädie, Universität Freiburg) Weichteiltransplantate im Vergleich zu Knorpelzelltransplantaten
14.10 - 14.35	Dr. P. Behrens (Orthopädie, Universität Lübeck) MACI: Tierexperimentelle und klinische Ergebnisse
14.35 - 15.00	Prof. Dr. J. Grifka (Orthopädie, Universität Bochum) Differentialindikation konservativer und progressiver operativer Verfahren
15.00 - 15.30	Besuch der Poster- und Industrieausstellung
15.30 - 15.55	Dr. R.X. Raiss (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt) Tiermodelle der Arthrose sowie Ersatzmethoden zum Tierversuch
15.55 - 16.20	PD Dr. J. Steinmeyer (Orthopädie, JLU Gießen) Pharmakologische Grundlagen der Arthrosetherapie
16.20 - 16.45	PD Dr. D. Stichtenoth (Pharmakologie, Universität Hannover) COX-II-spezifische Hemmung - Ein Schlüssel zu einer verträglicheren Arthrose-therapie ?
16.45 - 17.00	Kaffeepause
17.00 - 17.25	Prof. Dr. G.L. Bach (Phoenix, U.S.A.) Hyaluronsäure-Therapie der Arthrose
17.25 - 17.50	PD Dr. B. Swoboda (Orthopädie, Universität Erlangen) Differentialindikation der medikamentösen Arthrosetherapie

Wissenschaftliche Leitung:	Prof. Dr. med. H. Stürz, PD Dr. rer. nat. J. Steinmeyer, Orthopädische Klinik der Justus-Liebig-Universität Gießen, Paul-Meimberg-Str. 3, D-35385 Gießen, Tel.: ++49-(0)641-99 42920, Fax: ++49-(0)641-99 42939
Kongressorganisation und Ausstellungsplanung:	Kongress- und MesseBüro Lentzsch GmbH, Seifgrundstraße 2, D-61348 Bad Homburg, Tel.: ++49-(0)6172-67960, Fax: ++49-()6172-679626
Präsenz im Internet:	Anmeldung, Abruf des aktualisierten Programms sowie Anleitung zur Herstellung eines druckfertigen Abstracts unter http://www.igas-congress.de