Osteoarthrose (OA) – alles nur Verschleiss?

Osteoarthritis (OA) – Just Wear and Tear?

Autorinnen/Autoren
Ingo Arnold

Institute
Rheumaorthopädie, rotes Kreuz Krankenhaus, bremen, Germany

Schlüsselwörter
Metaflammation, Chondrozyten, Insulinresistenz, Arthrose, Subchondrale Region

Keywords
subchondral region, osteoarthritis, insulin resistance, chondrocyte, metainflammation

eingereicht 12.10.2025
akzeptiert 08.12.2025

Bibliografie
Akt Rheumatol
DOI 10.1055/a-2723-2806
ISSN 0341-051X
© 2026. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Dr. Ingo Arnold
rotes Kreuz Krankenhaus, Rheumaorthopädie
st. pauli deich 24
28199 bremen
Germany
Tel.: 04215599501, Fax: 04215599508
Arnold.I@roteskreuzkrankenhaus.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Arthrose (englisch: Osteoarthritis/OA) ist durch eine eher langsam verlaufende komplexe degenerative Zerstörung des Gelenkknorpels mit Abbau der Extrazellularmatrix und gestörter Zellregeneration unter enger Einbeziehung der subchondralen Region und Beeinträchtigung der angrenzenden Strukturen wie Muskeln, Kapseln und Bänder charakterisiert. Dabei steht nicht nur der Abbau (katabole Prozesse) von Knorpelgewebe im Vordergrund, sondern auch anabole Prozesse wie die Gewebefibrosierung und die Osteophytenbildung. Diese Vorgänge werden maßgeblich durch den Wnt-Signal-weg regu-liert, der eine Schlüsselrolle bei der Zellproliferation, Differenzierung und Gewebehomöostase spielt. Die Arthrose ist keine Abnutzungserkrankung (wear and tear disaese), sondern das Ergebnis komplexer biologischer Prozesse als eine Erkrankung des gesamten Gelenks (wenn nicht sogar des gesamten Körpers). Die verschiedenen Gewebe im Gelenk tragen nicht nur einzeln zu den degenerativen Prozessen bei, sondern interagieren auch auf vielfältige Weise miteinander. Technische Fortschritte bei methodischen Ansätzen, wie z. B. Deep-Learning-basierte Methoden und Omics-Technologien, haben wichtige zusätz-liche Erkenntnisse geliefert und das Wissen über diese vielfältigen Gewebeinteraktionen erweitert. Die Entzündung bei Arthrose (OA) unterscheidet sich von der bei rheumatoider Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen: Sie ist chronisch, vergleichsweise mild und wird hauptsächlich durch das angeborene Immunsystem vermittelt.

ABSTRACT

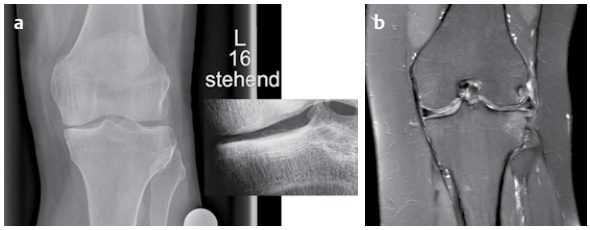
Osteoarthritis (OA) is a complex, slowly progressive degenerative disorder characterised by the breakdown of articular cartilage, involving degradation of the extracellular matrix and impaired cellular regeneration, with close involvement of the subchondral region and impairment of surrounding structures such as muscles, capsules, and ligaments. In this process, cartilage degradation driven by catabolic processes is not the sole hallmark of the disease; anabolic processes, including tissue fibrosis and osteophyte formation, also play a significant role. These processes are largely regulated by the Wnt signalling pathway, which is essential in proliferation, differentiation, and tissue homeostasis. Osteoarthritis is not a wear-and-tear disease, but rather the result of complex biological processes affecting the entire joint – if not the entire body. The different tissues within the joint not only contribute individually to degenerative processes but also interact with one another in various ways. Technological advances in methodological approaches – such as deep learning-based methods and omics technologies – have provided important additional insights and expanded our understanding of these complex tissue interactions. Inflammation in osteoarthritis (OA) differs from that in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases in that it is chronic, comparatively mild, and primarily mediated by the innate immune system.

■ Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■

Einleitung

Osteoarthritis ist eine heterogene Erkrankung, deren Prävalenz vor allem aufgrund von Alterung und Adipositas weltweit zunimmt und die eine erhebliche Krankheitslast verursacht. Das Wissen über die zugrunde liegende Ätiologie hat sich verbessert, wobei die Rolle genetischer Faktoren, des Mikrobioms und verschiedener Schmerzmechanismen besser verstanden wird.

Zusammenfassend deuten die vorliegenden Daten auf eine multifaktorielle Genese des Arthroseschmerzes hin, bei der sowohl immunologische Prozesse innerhalb der Synovia als auch strukturelle Veränderungen im subchondralen Knochen wesentliche Rollen spielen. Diese Erkenntnisse liefern potenzielle Ansatzpunkte für neue therapeutische Strategien, die gezielt auf inflammatorische sowie mechanosensitive Komponenten der Arthrose abzielen [1]. Im folgenden werden wichtige Erkenntnisse der Arthroseforschung aus der jüngeren Zeit thematisch gegliedert dargestellt.



▶ **Abb. 1** **a**) belastete Röbild li. Kniegelenk zeigt eine Gelenkspaltverschmälerung des medialen Kompartimentes mit subchondraler Sklerose der Tibia. **b**) natives MRT linkes Kniegelenk zeigt arthrotische Veränderungen des lateralen Kompartimentes ■ Meniscusextrusion ■ Knochenmarkoedem (bone marrow lesion).

Subchondrale Region und cross-talk Knorpel/Knochen

Knorpel und subchondrales Knochengewebe als regulatorische Schnittstelle in der Arthrosepathogenese

Frühere Studien legten nahe, dass die OA mit einer Entzündung und Hyperplasie der Synovia beginnt und anschließend in Richtung Knorpelabbau fortschreitet. Letztlich kommt es zum Kollaps des subchondralen Knochens, zur Sklerose und zur Bildung von Osteophyten. Dieser Verlauf wird als "top to bottom" beschrieben. Trotz vermehrten wissenschaftlichen Interesses an der Erforschung des subchondralen Knochens und dessen Veränderung im arthrotischen Gelenk ist es bis jetzt nicht final geklärt, ob die Alterationen des subchondralen Knochens der Auslöser oder doch nur die sekundären Folgen des Zusammenbruchs des hyalinen Knorpels sind [2]. In den frühen Phasen der Arthrose zeigt sich ein erhöhtes ossäres Remodeling, welches zur Proliferation von Knochengewebe führt und somit letztendlich in einer Verdickung der subchondralen Platte (subchondrale Sklerose) endet. Gleichzeitig migriert die Tidemark nach artikulär, was zu einer Verdünnung des hyalinen Knorpels führt. Das Remodeling beeinflusst zudem die Mineralisierung des subchondralen Knochens und führt dadurch zu einer Alteration des Elastizitätsmoduls, was wiederum zu einer Veränderung der mechanischen Eigenschaften des subchondralen Knochens führt. Es konnte gezeigt werden, dass die Mineralisierung des subchondralen Knochens direkt mit der Elastizität des hyalinen Knorpels korreliert. Letztendlich liegt somit ein verdünnter hyaliner Knorpel einer steifen subchondralen Platte auf, wodurch die Aufnahme und Verteilung von Kräften deutlich beeinträchtigt ist und somit zur Degradation des hyalinen Knochens beiträgt. Ferner zeigt sich eine erhöhte Vaskularisierung des subchondralen Knochens mit Invasion von Blutgefäßen in den kalzifizierten Knorpel und schließlich Penetration der tiefen Zone des hyalinen Knorpels. Die zusätzlich auftretenden Fissuren und Mikrobrüche des subchondralen Knochens aktivieren das „bone remodeling". Es wird angenommen, dass die hierbei freigesetzten Zytokine und Prostaglandine den Katabolismus des hyalinen Knorpels anregen. Allgemein konnte gezeigt werden, dass der insgesamt erhöhte biochemische Austausch zwischen dem subchondralen Knochen und dem hyalinen Knorpel schließlich zur Knorpeldegeneration und Progression der Arthrose führt. Die Dicke des kalzifizierten Knorpels nimmt zu bei gleichzeitiger Abnahme der Knochenmineralisierung und dem Verlust des Gelenkknorpels mit Verlust der Stoßdämpferfunktion [3, 4]. Bildgebend lassen sich die Veränderungen des subchondralen Knochens, als Knochenmarkoedeme (bone marrow lesions/BML), subchondrale Knochensinterung (bone attrition/Mikrocracks) und subchondrale Knochenzysten darstellen (▶ **Abb. 1**). Für diese aktive Schnittstelle Knorpel/angrenzender Knochen spielen insbesondere die Wnt- sowie die OPG-RANKL-RANK-Signalwege eine zentrale Rolle. Experimentelle Studien zeigen, dass sowohl abnorme mechanische Belastungen, ein proinflammatorisches Milieu als auch ein reduziertes OPG/RANKL-Verhältnis im Knorpel zur Apoptose von Chondrozyten sowie zu einem Matrixabbau führen. Dieser Abbau wird maßgeblich durch degradierende Enzyme wie Matrix-Metalloproteinasen MMP-13 und MMP-9 vermittelt. Ein weiterer relevanter Kofaktor in diesem Prozess ist die Hypoxie, deren genaue Rolle im arthrotischen Geschehen jedoch weiterer Forschung bedarf [5].

Neu entdeckt wurde kürzlich das Proteoglykan Osteomodulin, welches an der Matrixmineralisierung beteiligt ist und direkt mit dem Rezeptor NF-κB aktivierter B-Zellen interagiert. Ein verringerter Osteomodulinspiegel bei Mäusen steht vor allem durch eine Zunahme der subchondralen Knochensklerose und eine Ausdünnung des kalzifizierten Knorpels mit OA in Zusammenhang [6]. Ein Verlust des Gelenkknorpels führt zu einer mechanischen Überstimulation der subchondralen Region, was eine gesteigerte Aktivierung der Osteozyten zur Folge hat [7].

Diese verändern daraufhin ihre Stoffwechselaktivität und beginnen, regulatorische Signalmoleküle wie Wnts, knochenmorphogenetische Proteine (BMPs), Stickstoffmonoxid (NO) und Prostaglandin E_2 (PGE_2) zu sezernieren. Ein wichtiger modulatorischer Faktor ist Sclerostin, ein Wnt-Antagonist, der eine protektive Wirkung auf den Knorpel entfaltet. Zudem wirkt DKK-1 hemmend auf den Wnt-Signalweg und unterbindet durch Inhibition von VEGF die Neoangiogenese im subchondralen Knochen [8].

Die Osteozyten orchestrieren das Zusammenspiel Abbau (Osteoklasten) und Aufbau (Osteoblasten) über den osteoclastogenesis inhibiting factor OPG (Osteoprotegerin) aus der TNF alpha Superfamilie und beeinflussen somit auch den Phänotyp der Osteoblasten [9].

Im osteoarthrotischen Knochen lassen sich zwei Phänotypen von Osteoblasten unterscheiden:

■ Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■

1. Ein niedrig sekretorischer Typ mit reduzierter Aktivität
2. Ein aktivierter, pro-inflammatorischer und antiresorptiver Typ, der hohe Mengen an IL-6, PGE_2 und Osteoprotegerin (OPG) produziert, jedoch nur geringe Mengen an RANKL exprimiert. Dieser Phänotyp gilt als potenzieller Auslöser der subchondralen Knochensklerose [10–11]

Diese Beobachtungen bestätigen eine wichtige Rolle der engen Wechselwirkung zwischen Knorpel und Knochen sowohl bei der Entstehung als auch beim Fortschreiten der Osteoarthritis (OA). Die OA kann heute nicht mehr als reine Knorpelerkrankung interpretiert werden.

Synovium und Knorpel

Bedeutung des Synoviums

Frühe arthrotische Veränderungen gehen maßgeblich mit entzündlichen Reaktionen der Synovialmembran einher. Bereits vor dem Auftreten sichtbarer Knorpeldegeneration kann die Synovialis deutliche Veränderungen zeigen. Dazu zählen eine Infiltration mit mononukleären Zellen, eine Verdickung der synovialen Auskleidungsschicht sowie eine vermehrte Produktion entzündlicher Zytokine. Auch vom geschädigten Knorpel abgeschilferte Partikel können sich in der Synovialmembran ablagern und dort einen chronisch-schwelenden Entzündungsprozess auslösen. In ausgeprägter Form kann dieser einem Bild einer Detritussynovialitis mit wiederkehrenden prall gefüllten Gelenkergüssen entsprechen. Die Synovialmembran bei OA zeigt histologisch eine milde reaktive Veränderung mit Hyperplasie, Fibrose und mäßiger vaskulärer Proliferation, jedoch ohne destruktive Entzündung, ohne Pannusbildung und ohne lymphofollikuläre Organisation. Im Gegensatz dazu ist die RA durch eine aggressive synovialitische Entzündung mit Pannusbildung, Zerstörung der Deckzellschicht und ausgeprägtem lymphoplasmatischen Infiltrat gekennzeichnet [12]. Infolge proinflammatorischer Zytokine und der Expression von Zelladhäsionsmolekülen kommt es zu einem ausgeprägten Einstrom von Leukozyten aus dem Gefäßsystem in das Synovialgewebe [13].

Makrophagen spielen eine zentrale Rolle in der Entzündungsreaktion bei Osteoarthritis (OA) und rheumatoider Arthritis (RA). In beiden Erkrankungen überwiegen Makrophagen und T-Lymphozyten unter den infiltrierenden Immunzellen, während Mastzellen, B-Zellen und Plasmazellen in geringerem Maße nachweisbar sind. Die Makrophageninfiltration ist ein charakteristisches Merkmal beider Erkrankungen. Transkriptionsfaktoranalysen haben den Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (M-CSF), der von Stromazellen freigesetzt wird, als Schlüsselmechanismus der Makrophagenaktivierung identifiziert. Diese Zellen können sich zu multinukleären Riesenzellen (MGCs) fusionieren, um ihre phagozytotische Kapazität zu steigern. Synoviale Makrophagen tragen wesentlich zur Aktivierung der angeborenen Immunantwort und zur Produktion von Zytokinen im OA-Gelenk bei [14, 15].

Makrophagen nehmen im arthrotischen Gelenk eine duale Rolle ein: Der entzündungsfördernde M1-Phänotyp wird durch T-Helferzellen aktiviert und setzt schädliche Matrixmetalloproteinasen (MMPs) frei, während der regenerative M2-Phänotyp entzündungshemmende und heilungsfördernde Mediatoren wie TGF-ß und IL-10 produziert. Eine gezielte Umprogrammierung von M1- zu M2-Makrophagen könnte die Entzündung reduzieren und regenerative Prozesse in der Knorpelmatrix fördern [16].

Ferner treiben die Makrophagen über die Ativierung von Biglycan-positiven intermediären Fibroblasten die OA-Fibrose an. Darüber hinaus wurde die Signalübertragung von Apolipoprotein E (APOE), einem wichtigen Regulator des Lipidstoffwechsels das von intermediären Fibroblasten und entzündlichen Makrophagen im IFP sekretiert wird, wurde als potenzieller Treiber des Krankheitsverlaufs identifiziert [17].

Bolander et al. [18] untersuchten, warum Knorpelschäden im arthrotischen Gelenk nicht spontan heilen, und konnten zeigen, dass das synoviale Milieu eine zentrale Rolle spielt: Je nach Zusammensetzung der Synovialflüssigkeit kann sowohl eine Verschlechterung als auch eine Regeneration des Knorpels begünstigt werden. Bei der Kultivierung einer heterogenen Zellpopulation, die aus dem Kniegelenk von OA-Patienten isoliert wurde, zeigte sich, dass autologe Synovialflüssigkeit die Zellmigration, Proliferation und Anhaftung signifikant hemmte. Gleichzeitig wurde die zelluläre Seneszenz durch die OA-Synovialflüssigkeit induziert. Bemerkenswerterweise verloren selbst gesunde Chondrozyten in Anwesenheit der OA-Synovialflüssigkeit ihre Differenzierung und zeigten hypertrophe Merkmale.

Knorpel und Extrazellularmatrix (ECM)

Physiologisch werden die Integrität und damit die Gewebeeigenschaften der extrazellulären Matrix, durch die anabolen und katabolen Stoffwechselvorgänge gewährleistet. Es besteht ein Gleichgewicht zwischen Knorpelsynthese und -abbau in erster Linie durch pro-degenerative Zytokine wie IL-1β, -6, -15, -17 und -18 sowie TNF-α, sowie durch pro-anabole Faktoren wie der insulinähnliche Wachstumsfaktor 1 (IGF-1), Mitglieder der TGF-β-Familie, BMP-2 und -7, IL-4, -6, -10 und -14 sowie der Fibroblasten-Wachstums-faktor 2 [19].

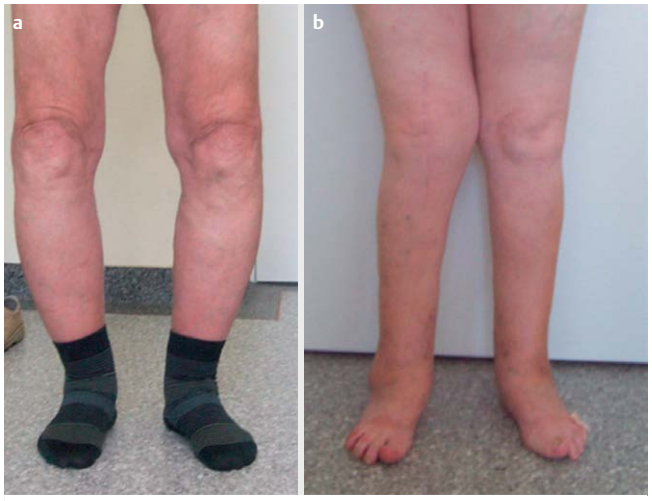
Der Arthroseprozess dagegen ist mit einem Verlust von Proteoglykanen der Extrazellularmatrix und einer Fragmentation des kollagenen Netzwerkes verbunden. Es ist jedoch bis heute unklar, welcher Prozess zuerst erfolgt. Denn ein Proteoglykanverlust kann zu einer Destabilisierung des kollagenen Netzwerkes führen und umgekehrt.

Auch die Chondrocyten selbst erfahren eine phänotypische Transformation und hypertrophieren zunächst in Richtung Proliferation, mit nachfolgender Apoptose. Mit diesem shift verändert sich auch ihr Expressionsverhalten von anabol nach katabol mit einer verminderte Expression wichtiger Strukturproteine wie COL2A1, Aggrecan und Sox-9 und einer Verschiebung der Kollagensynthese von typischen Knorpelproteinen wie Typ-II, -IX und -XI-Kollagen in Richtung Typ-X-Kollagen. Weiterhin werden auch knochenspezifische Proteine wie z. B. Osteocalcin und Osteopontin exprimiert. Bestimmte Wachstumsfaktoren, aber auch Chemokine können den Phänotyp stabilisieren [20].

Mechanische und traumatische Zusammenhänge (Mechanoflammation)

Knorpel hat nach einer Verletzung oder während einer Erkrankung eine geringe intrinsische Reparaturfähigkeit, was teilweise durch die begrenzte Aktivität der Chondrozyten und die avaskuläre Beschaffenheit des Gewebes erklärt werden kann. Aber auch topo-

■ Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■



▶ **Abb. 2** **a**) Varusdeformität. **b**) Valgusdeformität. Eine Achsfehlstellung im Knie ist ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer Kompartiment spezifischen Arthrose insbesondere im Zusammenhang mit intraartikulären Verletzungen.

graphische Unterschiede beeinflussen die Reaktion von Gelenkknorpel. So zeigen Chondrozyten im Talus eine höhere Proteoglykansyntheserate; Chondrozyten des Kniegelenks lassen sich im Vergleich zum oberen Sprunggelenk (OSG) durch Interleukin-1 fünfmal weniger hemmen; und der Femurknorpel reagiert deutlich empfindlicher auf katabole Stimuli wie Fibronektinfragmente als der Knorpel des Talus [21].

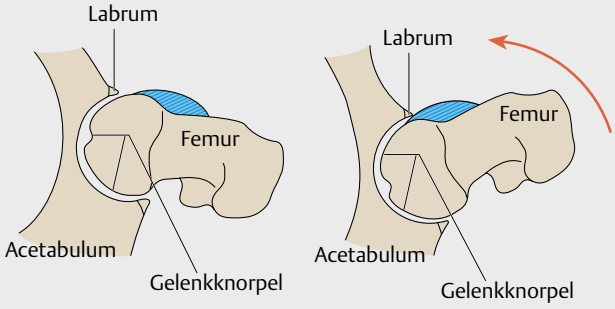
Chondrozyten reagieren hochsensibel auf die physikalischen Eigenschaften ihrer Mikroumgebung, insbesondere auf die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (ECM) sowie auf mechanische Kräfte, die während der Gelenkbelastung auftreten. Diese Zellen detektieren mechanische Reize über verschiedene mechanosensitive Rezeptoren und Ionenkanäle, darunter z. B. integrinvermittelte Signalwege und TRP-Kanäle. Die anschließende Aktivierung komplexer intrazellulärer Signaltransduktionswege moduliert zelluläre Prozesse, die maßgeblich zur Pathogenese der Osteoarthritis beitragen [22].

Präarthrotische Deformitäten können intra- oder extraartikulär verursacht sein. Für das Kniegelenk wäre ein Verlust von Meniskusgewebe oder -stabilität, Instabilitäten auf Basis von Kreuzbandrupturen, großflächige fokale Knorpeldefekte und osteo-chondrale Gelenkfrakturen zu nennen. Extraartikuläre Ursachen stellen bspw. angeborene bzw. posttraumatische Abweichungen der Beinachse dar. Achsfehlstellungen und Gelenkinkongruenzen verschlechtern zusätzlich die Heilungsfähigkeit nach Verletzungen (▶ **Abb. 2**). Gelenktraumata triggern die Aktivität von mechanosensitiven intrazellulären Signalwege, die dann den strukturellen und symptomatischen Verlauf der Erkrankung beeinflussen. Der vorgelagerte Aktivator der Mechanoinflammation ist nach wie vor unbekannt, führt jedoch zu einer schnellen Aktivierung von NFkB und den inflammatorischen Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAP-Kinasen), wodurch die Bioverfügbarkeit von Aggrecanase und die Regulation des Nervenwachstumsfaktors (NGF) gesteuert werden, was Schmerzen verursacht. Der genaue Zusammenhang zwischen Mechanoinflammation und Knorpelreparatur ist derzeit unklar, aber es ist wahrscheinlich, dass eine chronische Mechanoinflammation zur Erkrankung beiträgt, indem sie auch die intrinsische Gewebereparatur unterdrückt [23]. Aktuelle Studien belegen die Notwendigkeit einer frühzeitigen rekonstruktiv-chirurgischen Intervention nach Knorpelverletzungen um das posttraumatische Arthroserisiko signifikant zu mindern. Am Kniemodell von Schafen konnte z. B. gezeigt werden, dass artifizielle fokale größere Knorpeldefekte unbehandelt zu degenerativen Veränderungen in der unmittelbaren Umgebung und sogar korrespondierend an der Tibia führen können [24, 25].

Übergewicht stellt einen signifikanten Risikofaktor für die Schädigung des Kniegelenks dar. MRT-Untersuchungen an Probanden mit Innenmeniskusläsionen zeigen, dass bereits eine Gewichtszunahme von 1 % mit einem um 0,2 % erhöhten Knorpelverlust korreliert. Darüber hinaus ist eine Steigerung der Schmerzintensität um über 10 % nach zwei Jahren zu beobachten. Diese Befunde unterstreichen den direkten Zusammenhang zwischen Gewichtszunahme und der Verschlechterung der Kniegelenkstruktur und -funktion. Ein Konsens besteht hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem fortschreitenden Verlust an Meniskusfläche und dem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Gelenkarthrose [26].

Die physiologische Form des naiven Meniskus spielt eine wichtige Rolle. Eine Datensatzanalyse der Osteoarthritis Initiative (OAI) mit 4.790 Teilnehmern nutzte eine Deep-Learning-basierte Segmentierung mehrerer Kniegewebe, um spezifische Formparameter des medialen und lateralen Meniskus zu identifizieren und deren Einfluss auf Veränderungen der Knorpeldicke zu untersuchen. Dabei zeigte sich, dass Meniskuslängen-Breiten-Verhältnisse, Hornlängen, Wurzelbefestigungswinkel sowie die Konkavität signifikant mit dem Risiko für Osteoarthritis assoziiert sind [27].

Bei der Ausübung von „High-Impact"-Sportarten mit repetitiven und hohen Stoßbelastungen wie Fußball, Eishockey oder Handball währe vor dem Verschluss der Epiphysenfugen kann es am Femur zu strukturellen Veränderungen kommen, die später ein CAM-Impingement im Hüftgelenk begünstigen [28] (▶ **Abb. 3**).



▶ **Abb. 3** Zeichen eines Cam-Impingements. Cam-Impingement: Aufspreizen der anterior-superioren Epiphysenfuge durch abnormale Belastung mit sekundärer Verknöcherung am Kopf/Hals Übergang. Studien zeigen, dass bis zu 70 % der Eishockeyspieler im Juniorenbereich radiologische Zeichen eines Cam-Impingements aufweisen – auch wenn nicht alle Symptome zeigen. Ursächlich scheint eine Kombination aus intensiver sportlicher Belastung während des Wachstums und den spezifische Bewegungsmuster wie tiefe Hüftbeugung, Innenrotation und Abduktion. MRI-Studien zeigen, dass die Cam-Deformität während der offenen Epiphysenfuge beginnt und nach Fugenschluss nicht mehr zunimmt.

■ Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■

MRT-Untersuchungen an 9- bis 22-jährigen Elitebasketballspielern deuten darauf hin, dass diese Veränderungen weniger durch eine belastungsinduzierte Knochenapposition sondern eher durch eine direkte Beeinflussung der Wachstumsfuge entstehen – insbesondere durch eine verstärkte Extension der Epiphyse [29].

Nach Verschluss der Epiphysenfuge steigt dagegen die Prävalenz einer Taillierungsstörung im Hüftkopf/Schenkelhalsbereich auch bei fortgesetztem (Fussball)-Sport nicht mehr weiter an [30]. Andererseits kommt es ohne adäquate mechanische Belastung (z. B. Immobilität) zu Abnahme der ECM-Synthese, Verlust von Knorpel-Eigenschaften und verminderter Proteoglykanproduktion.

„Silent inflammation“ und Adipositas (Metaflammation)

Die anglo-amerikanische Bezeichnung Osteoarthritis (OA) beschreibt besser als der Begriff Arthrose den eigentlichen Krankheitsprozeß, denn hierbei handelt es sich um keine Abnutzungserkrankung, sondern die Entstehung der OA ist das Ergebnis komplexer biologischer Prozesse: Chronische Entzündungen, der Abbau der extrazellulären Matrix (ECM) und eine gestörte Zellregeneration.

Obwohl das Altern traditionell als wichtigster Risikofaktor für Osteoarthritis (OA) angesehen wurde, weisen immer mehr epidemiologische Beobachtungen auf einen Zusammenhang zwischen Stoffwechselstörungen und OA hin, insbesondere bei jüngeren Personen. Stoffwechselstörungen umfassen eine Reihe von Erkrankungen, wie Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Hyperglykämie und Insulinresistenz [31, 32].

Sowohl gewichttragende als auch nicht gewichttragende Gelenke sind im Zusammenhang mit metabolischen Pathologien betroffen. Mehr noch, als das Gewicht scheinen paraklinische endokrinologische Signale des Fettgewebes für die OA Entstehung von Bedeutung. Das Beispiel der Fingerpolyarthrose, die bei Frauen etwa neunmal häufiger vorkommt, unterstreicht diese Überlegungen. Neben genetischen Dispositionen ist auch ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) ein wesentlicher ätiologischer Faktor [33].

In einem stressinduzierten Mausmodell der Osteoarthritis (OA) zeigten Tiere, die mit einer fettreichen Diät gefüttert wurden, signifikant erhöhte TNF-α-Serumspiegel sowie schwerere Knorpelschäden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Interessanterweise wies die Toll-like-Rezeptor-5-defiziente (Tlr5 KO) Mausgruppe unter derselben Diät signifikant niedrigere IL-6-Serumspiegel auf als die anderen Gruppen. Diese Befunde deuten darauf hin, dass Fettleibigkeit die Expression entzündungsfördernder Faktoren verstärkt und somit das Fortschreiten der OA begünstigt [34].

Ein weiteres Mausmodell der Lipodystrophie (LD) zeigte, dass die Kniegelenke von Mäusen mit Lipodystrophie vor spontaner oder posttraumatischer OA geschützt sind und zwar sowohl bei fettreicher als auch bei fettarmer Ernährung, obwohl das Körpergewicht ähnlich war und systemische Entzündungen vorlagen. Wurden LD-Mäusen anschliessend wieder Fettgewebedepots von Wildtieren implantiert, entfiel bei dieser Spezies auch wieder die OA Resistenz [35].

Auf die Bedeutung einer gesunden Ernährung für die Homöostase der Gelenke weist eine koreanische Untersuchung hin. Diese detektierte einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem glykämischen Index der Nahrung und symptomatischer Kniearthrose bei Frauen. Darüber hinaus untersuchte eine Studie den Zusammenhang zwischen der Mittelmeerdiät (mit niedrigerem GI) und der Prävalenz von Kniearthrose in einer großen Kohorte aus Nordamerika. Die Forscher fanden heraus, dass Personen, die sich stärker an die Mittelmeerdiät hielten, im Allgemeinen ein geringeres Risiko für Kniearthrose hatten [36, 37].

Adiponektin und Leptin

Eine chronisch niedriggradige Entzündung wird durch das im weißen Fettgewebe produzierte Adiponektin und Leptin ausgelöst. Diese binden an spezifische Rezeptoren im Gelenk, wodurch die MAPK- (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) und NF-κB-Signalwege aktiviert werden, welches die Expression von entzündungsfördernden Molekülen wie IL-1β, TNF-α sowie den Matrix-Metalloproteinasen MMP2 und MMP9 fördert. Die dadurch freigesetzten proinflammatorischen Zytokine und Enzyme wirken auf den Gelenkknorpel, den subchondralen Knochen, die Synovialmembran und weitere Gewebe und verschlechtern so den Verlauf der Arthrose. Zusätzlich induziert Leptin gemeinsam mit der nachgeschalteten JAK2-Kinase die Produktion der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS). Dies führt zu einer Veränderung des Chondrozytenphänotyps hin zu einem katabolen Zustand, da Leptin die Bildung von Typ-X-Kollagen stimuliert – ein spezifischer Biomarker für die Hypertrophie der Chondrozyten [38, 39].

Insulinresistenz

Insulinresistenz bezeichnet die verminderte Reaktion bestimmter Gewebe auf physiologische Insulinspiegel, wodurch höhere Insulinkonzentrationen erforderlich sind, um die normale Insulinwirkung aufrechtzuerhalten. Hamada et al. isolierten Synoviozytenfibroblasten von nicht-diabetischen Gonarthrose-Patienten und zeigten, dass Insulin die Induktion von TNF-α-vermittelten Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Proteasen hemmt. Bei diabetischen Gonarthrose-Patienten ist diese hemmende Wirkung aufgrund insulinresistenter synovialer Insulinrezeptoren und gestörter Signaltransduktion deutlich reduziert. Diese Risikofaktoren tragen nicht nur zum Ausbruch und Fortschreiten von OA bei, sondern erhöhen möglicherweise auch die Wahrscheinlichkeit, an Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erkranken. Auch treten OA und Diabetes aufgrund ihrer hohen Prävalenz und gemeinsamen Risikofaktoren häufig gemeinsam auf. Fast die Hälfte der Menschen mit Diabetes leiden an einer Form von Arthritis [40].

Advanced Glycation End Products (AGE’S)

Chronisch hohe Glukosekonzentrationen fördern eine Akkumulation fortgeschrittener Glykationsendprodukte (AGEs). Advanced Glycation Endproducts (AGEs) tragen wesentlich zur Erhöhung der Matrixsteifigkeit bei. Adipositas-bedingte OA und Fibrose haben eine komplexe und eng miteinander verbundene Wechselwirkung zwischen Entzündungs- und Fibrosewegen. Kollagen, ein zentraler Bestandteil verschiedener Bindegewebe, zeichnet sich durch eine außergewöhnlich niedrige Umsatzrate aus und ist daher besonders anfällig für strukturelle Veränderungen durch AGEs. Darüber hinaus binden AGEs an den Rezeptor für AGEs (RAGE) auf der Oberfläche von Chondrozyten, was eine intrazelluläre Signaltransduktion initiiert. Dies führt zur Überexpression von entzündungs- und katabolisch wirksamen Mediatoren, welche den Matrixabbau fördern und das Kollagennetzwerk destabilisieren. Zusätzlich wird die mitochondrale Apoptose der Chondrozyten verstärkt [41, 42].

■ Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS)

Entzündungen erzeugen hochreaktive, zellschädigend wirksame Sauerstoffverbindungen (ROS), welche Signalwege aktivieren und die Aktivierung und Differenzierung von Fibroblasten fördern. Weiterhin hemmen diese die Gelenkchondrozyten, fördern deren Apoptose und verursachen ein Ungleichgewicht zwischen Synthese und Abbau von Kollagen und Proteoglykanen (PGs) in der Knorpelmatrix. Sie beschleunigen neben den AGEs ebenfalls fibrotische Prozesse. Oxidativer Stress sowie eine Fehlfunktion der Mitochondrien gelten als Hauptquellen für die Entstehung von ROS. Zahlreiche Studien belegen, dass Fettleibigkeit und Diabetes zu einem Anstieg der ROS-Konzentration im Körper führen können [43].

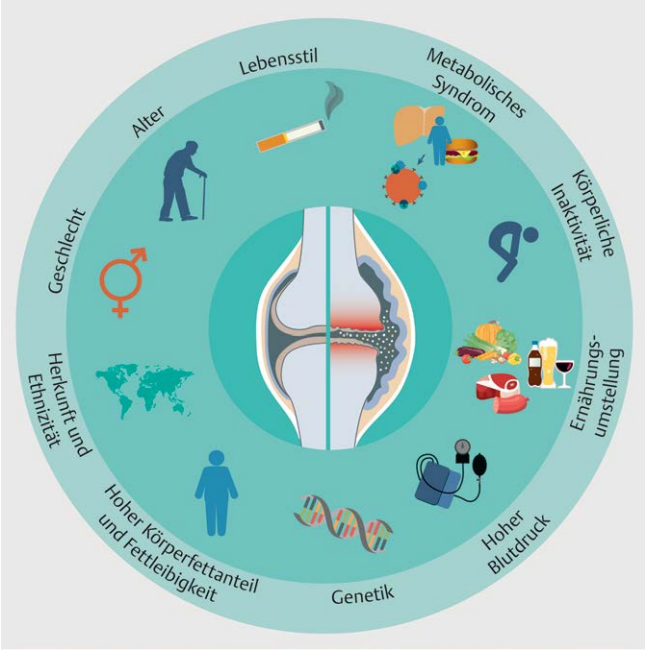
Neben dem Körperfettgewebe hat in den letzten Jahren auch das infrapatellare Fettpolster (IFP / Hoffa Fettkörper Knie) zunehmend das Interesse der Forschung geweckt. Der Beitrag des IFP zur Entstehung und zum Fortschreiten der Kniearthrose (OA) durch umfangreiche Wechselwirkungen mit der Synovialis, dem Gelenkknorpel und dem subchondralen Knochen wird derzeit untersucht. Als Teil des Entstehungsprozesses der OA scheidet das IFP neben vielen anderen Faktoren reichlich proinflammatorische Mediatoren aus [44, 45].

Hohe Cholesterinwerte spielen möglicherweise ebenfalls eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von OA. Hypercholesterinämie kann zu Arteriosklerose führen, die Ischämie und Hypoxie im entsprechenden Blutversorgungsbereich verursacht, was wiederum eine unzureichende Energieversorgung des Gelenkgewebes zur Folge hat. Wenn sich Cholesterin im Gelenk ansammelt, ist daher die Blutversorgung des subchondralen Knochens unzureichend, was die unzureichende Sauerstoff- und Nährstoffversorgung des subchondralen Knochens verstärkt und den pathologischen Prozess von OA verschlimmern kann [46].

Mikrobiom und Arthrose

Das Darmmikrobiom beeinflusst über die Darm-Gelenk-Achse die Entwicklung von Osteoarthritis (OA). Dysbiosen im Mikrobiom können systemische Entzündungen verstärken, die Gelenkschäden fördern. Ein „durchlässiger Darm“ lässt entzündliche Moleküle in den Blutkreislauf, was zur Entstehung von OA beitragen kann. Bestimmte Bakterienarten, wie Streptococcus spp., sind mit verstärkten OA-Schmerzen assoziiert, während Bakterien, die kurzkettige Fettsäuren produzieren, mit einer geringeren OA-Inzidenz korrelieren.

Peptidoglykan aus dem Mikrobiom fördert die Expression von MMPs und entzündungsfördernden Zytokinen, was über Toll-like-Rezeptor 2 (TLR2) und NOD-like-Rezeptor 1 (NLR1) die systemische Immunantwort beeinflusst. Zudem führen Lipopolysaccharide (LPS) zu Entzündungen im Fettgewebe, aktivieren Zytokine und steigern die Synthese von MMPs. LPS kann auch den Komplementweg in Chondrozyten aktivieren, was die Expression entzündungsfördernder Zytokine wie IL-1 und den Abbau von Knorpelgewebe fördert. Wichtige mikrobiell abgeleitete Moleküle wie LPS, kurzkettige Fettsäuren und veränderte Aminosäuremetaboliten beeinflussen Immunantworten und Chondrozytenhomöostase und sind entscheidend für die Entstehung und das Fortschreiten von OA. Diese Erkenntnisse betonen die Bedeutung der Darmschleimhautbarriere als regulatorische Schnittstelle, besonders bei metabolisch anfälligen Personen.



▶ **Abb. 4** Einflussfaktoren auf die Prävalenz einer Arthrose.

Die Modulation des Mikrobioms durch Ernährung und Lebensstil könnte daher ein vielversprechender Ansatz zur Prävention und Therapie von OA darstellen [47] (▶ **Abb. 4**).

Entstehung des Arthroseschmerzes

Der Knorpel ist eine avaskuläre und aneurale Struktur, der darunter liegende Knochen dagegen ist dagegen reich an Schmerzrezeptoren. „Von oben“ wiederum treibt die inflammatorische Synovia (Synovialitis) die Schmerzsensibilisierung („aktivierte Arthrose“).

Immunzellen wie Monozyten und Makrophagen akkumulieren im Gelenk und setzen eine Vielzahl biologisch aktiver Stoffe frei – darunter neurotrophe Faktoren, Zytokine, DAMPs (damage-associated molecular patterns) und Chemokine. Diese Moleküle fördern nicht nur das Wachstum neuer Nervenfasern (neurale Sprossung), sondern aktivieren Schmerzrezeptoren, sensibilisieren Nervenzellen und können entzündliche Prozesse auch außerhalb der Gelenkkapsel beeinflussen [48].

Auch kann die Gelenksflüssigkeit durch die verletzte subchondrale Platte in die Spongiosa eindringen und durch eine Druckzunahme Schmerzen auslösen. Zusätzlich stimulieren Pro-inflammatorische Zytokine, MMPs, von hypertrophischen Chondrozyten abgeleitete mammalian target of rapamycin complex1 (mTOR1)-Signale und die mit der Osteoklastogenese verbundene Expression von VEGF (vascular endothelial-derived growth factor) und PDGF (platelet-derivedgrowth factor) die Angiogenese in der subchondralen Region. Eine wichtige Entdeckung ist, dass Osteoklasten den Signalstoff Netrin-1 freisetzen. Dieser fördert das Wachstum sensorischer Nerven in den osteochondralen Bereich, also in die Grenzschicht zwischen Knorpel und Knochen (Neurogenese). Diese neuen Nervenfasern dringen bis in die verkalkte Knorpelzone vor und führen zu einer anhaltenden Schmerzreizung (nozizeptiven Stimulation) in diesem Gebiet [49–52].

■ Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■

Immunvermittelte Modulation nozizeptiver Prozesse

Lokale Immunzellen sowie proinflammatorische Zytokine können eine veränderte Schmerzverarbeitung bei Arthrose modulieren. So zeigte eine Untersuchung an Patient:innen mit Kniegelenksarthrose, dass die Anzahl synovialer CD4+ T-Zellen signifikant mit der subjektiven Schmerzangabe auf der visuellen Analogskala (VAS) assoziiert war – auch nach Adjustierung für potenzielle Störfaktoren wie Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI). Funktionelle Analysen dieser T-Zell-Population ergaben eine Sekretion der proinflammatorischen Zytokine Tumornekrosefaktor α (TNF-α) und Interleukin-6 (IL-6), die bekanntermaßen direkt die Erregbarkeit und Funktion sensorischer Neurone beeinflussen können. Diese Befunde deuten auf eine immunvermittelte Modulation nozizeptiver Prozesse im arthrotischen Gelenk hin, welche zu einer gesteigerten Schmerzempfindlichkeit führt und somit das Schmerzempfinden verstärkt [53, 54]. Als Botenstoffe und Neurotransmitter spielen Neuropeptide wie Substanz P und CGRP auf sensorischer und sympathischer Ebene eine wichtige trophische Rolle. Gelenkgewebe wie die Synovialmembran, der Gelenkknorpel, der Meniskus und der subchondrale Knochen sowie deren zelluläre Bestandteile sind Zielstrukturen für Neuropeptide und bieten therapeutische Ansatzpunkte [55, 56]. Der Nerve Growth Factor (NGF) ist ein zentraler Mediator in der Schmerzpathophysiologie bei Osteoarthritis (OA). Er spielt eine Rolle bei der Sensibilisierung der Nerven, was die Schmerzempfindung verstärken kann. NGF-basierte Therapien, wie monoklonale Antikörper gegen NGF, wurden in präklinischen und klinischen Studien als vielversprechend zur Schmerzlinderung identifiziert. Die klinische Entwicklung solcher Therapien wird jedoch durch Nebenwirkungen, wie entzündliche Reaktionen und verstärkte Schmerzen, erschwert. Es wird an Wegen gearbeitet, die Wirkung von NGF gezielt zu blockieren, um diese Nebenwirkungen zu reduzieren.

Im Verlaufe der OA verändert sich die sensorische und sympathische Innervation der Gelenke, so steigt die Konzentration sensorischer Neuropeptide in der Synovialflüssigkeit mit zunehmender Schwere der Arthrose an. Die sympathische Innervation scheint hingegen im Verlauf der Arthrose nicht wesentlich verändert zu sein [57].

Auch wenn der Arthrosegrad nicht unbedingt mit dem Schmerzausmaß korreliert, konnte in einer Querschnittsstudie eine signifikante Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß der in der Magnetresonanztomographie (MRT) detektierten Fläche freiliegenden subchondralen Knochens und der Schmerzintensität festgestellt werden. Diese Assoziation legt nahe, dass der direkte Kontakt freiliegender sensorischer Nervenfasern mit der Synovialflüssigkeit oder der gegenüberliegenden Gelenkfläche wesentlich zur peripheren Schmerzgenese beiträgt. Dies könnte auch das Schmerzempfinden bei Läsionen der osteochondralen Einheit erklären [58].

Der Teufelskreis aus Entzündung, Nerveneinwuchs, Schmerzverstärkung und zentraler Sensibilisierung, trägt zur Chronifizierung der Schmerzen bei Arthrose bei. Neuere Studien legen nahe, dass bei mehr als 25 % der Patienten mit Coxarthrose und bei sogar mehr als 30 % (−68 %) der Patienten mit Gonarthrose eine bedeutsame neuropathische Schmerzkomponente vorliegt [59].

OA: whole organ disease (▶ **Tab. 1**)

Durch das inflammatorische Milieu kommt es zu einer chondroiden Metaplasie mit Proteoglykaneinlagerung und fibrochondrozytärem Phänotyp. Bei einem Großteil der OA Patienten finden sich Veränderungen wie chondroide und mukoide Metaplasie, Kalzifizierung, und das Auftreten von Myofibroblasten. Zusammen mit einem entzündlich bedingten Umbau des Kapsel-/Band-apparates führen diese Prozesse zur Kontraktur und Funktionseinschränkung des Gelenkes, die zu einer Beschleunigung des arthrotischen Prozesses führen kann.

▶ **Tab. 1** Die Arthrose als eine Erkrankung, welche die gesamte Gelenkstruktur betrifft („whole organ diesease").

Gelenkstruktur	Veränderung bei Arthrose
Gelenkknorpel	Abnutzung, Risse, Ausdünnung bis zum vollständigen Verlust
Subchondraler Knochen	Verdichtung (Sklerose), Zystenbildung, Osteophyten
Synovialis	Entzündung (Synovitis), Produktion von Entzündungsstoffen
Gelenkkapsel	Verdickung, Fibrosierung
Bänder	Laxheit, Stabilitätsverlust
Muskulatur	Muskelschwäche, Schonhaltung
Nerven	Schmerzempfindlichkeit, Sensibilisierung

Ausblick

Inzwischen sind eine Vielzahl von Zelloberflächenrezeptoren, Ionenkanälen, intrazellulären Signalwegen und durch mitochondriale Dysfunktion bedingte metabolische Veränderungen identifiziert, die zur Pathogenese der Osteoarthritis (OA) beitragen könnten. Im vergangenen Jahr ist es Forschern erstmals gelungen, die SMAD2/3- und SMAD1/5/9-Signalwege in Chondrozyten zu modulieren und damit die schädlichen von den schützenden Wirkungen von TGF-β zu trennen [60].

Der Großteil dieser Untersuchungen wurde jedoch in Chondrozyten-Monokulturen oder Tiermodellen durchgeführt, die den Verlauf und die Heterogenität der menschlichen Erkrankung nur unzureichend abbilden können. Daher sind weitere translationale und klinische Studien erforderlich, um diese Zielstrukturen zu validieren und neuartige krankheitsmodifizierende Therapien zu entwickeln. Eine besondere Herausforderung stellt dabei die gezielte, gewebespezifische Wirkung dar.

Sensorische Neuropeptide spielen eine zentrale Rolle bei Entzündungsprozessen – gemeinsam mit abnorm erhöhten Spiegeln proinflammatorischer Zytokine und einer verminderten regenerativen Signalgebung. Veränderungen in der peripheren Innervation der Gelenke und der Versorgung mit Neuropeptiden werden als mitverantwortlich für degenerative Veränderungen des Gelenkgewebes angesehen, die zur Entwicklung einer Arthrose (OA) beitragen. Es wird zunehmend deutlich, dass neuronale Signalwege entscheidend die Geweberegeneration beeinflussen – z. B. nach Knochen-, osteochondralen oder Meniskusverletzungen sowie Sehnen- und Bänderrupturen.

Key massage:

- Die Osteoarthrose (OA) ist keine Abnutzungserkrankung (wear and tear disaese), sondern das Ergebnis komplexer

■ Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■

biologischer Prozesse als eine Erkrankung des gesamten Gelenks (wenn nicht sogar des gesamten Körpers).

- Die Entzündung bei der OA ist chronisch, vergleichsweise mild und wird hauptsächlich durch das angeborene Immunsystem vermittelt. Damit unterscheidet diese sich wesentlich von der von der inflammatorischen Reaktion einer rheumatoiden Arthritis.
- Die OA kann als Erkrankung des gesamten Gelenkes (whole organ diesease) betrachtet werden. Der entzündlich bedingte Umbau des Kapsel/Bandkomplexes erkärt die Entstehung von Kontrakturen und Funktionseinschränkungen.
- Neue methodische Forschungsansätze (z. B. deep learning), neue Erkenntnisse in der Genomik und Genetik und pathophysiologische Entdeckungen auf zellulärer Ebene (Zelloberflächenrezeptoren, Ionenkanäle, intrazelluläre Signalwege und Stoffwechselveränderungen) erwecken die Hoffnung, zukünftig zielsicherer mögliche therapeutische Ansatzpunkte für die Behandlung der Osteoarthrose (OA) zu identifizieren.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. Lancet 2005; 365: 965–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)710862

[2] Wang X et al. Stage-specific and location-specific cartilage calcification in osteoarthritis development: Annals of the Rheumatic Diseases ■; 82: 393–402

[3] Sharma AR, Jagga S, Lee SS et al. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis. Int J Mol Sci 2013 14: 19805–19830. DOI: 10.3390/ijms141019805

[4] Ayodele BA, Malekipour F, Pagel CN et al. Assessment of subchondral bone microdamage quantification using contrast-enhanced imaging techniques. J Anat 2024; 245: 58–69. DOI: 10.1111/joa.14035. Epub 2024 Mar 13.

[5] Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998; 93: 165–176. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81569-X.n

[6] Zappia J, Tong Q, Van der Cruyssen R et al. Osteomodulin downregulation is associated with osteoarthritis development. Bone Res 2023; 11: 49

[7] Goldring SR. The osteocyte: Key player in regulating bone turnover. RMD Open 2015; 1: e00009. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000049

[8] Wu L, Guo H, Sun K et al. Sclerostin expression in the subchondral bone of patients with knee osteoarthritis. Int J Mol Med 2016; 38: 1395–1402. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2741

[9] Kovács B, Vajda E, Nagy EE. Regulatory Effects and Interactions of the Wnt and OPG-RANKL-RANK Signaling at the Bone-Cartilage Interface in Osteoarthritis. Int J Mol Sci 2019; 20: 4653. DOI: 10.3390/ijms20184653

[10] Sanchez C, Pesesse L, Gabay O et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. Arthritis Rheum 2012; 64: 1193–1203. DOI: 10.1002/art.33445

[11] Tat SK, Pelletier JP, Lajeunesse D et al. Differential modulation of RANKL isoforms by human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts: Influence of osteotropic factors. Bone 2008; 43: 284–291. DOI: 10.1016/j.bone.2008.04.006

[12] Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. Arthritis Res Ther 2017; 19: 18. DOI: 10.1186/s13075-017-1229-9

[13] Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. Bone 2012; 51: 249–257. DOI: 10.1016/j.bone.2012.02.012

[14] Prieto-Potin I, Largo R, Roman-Blas JA et al. Characterization of multinucleated giant cells in synovium and subchondral bone in knee osteoarthritis and rheumatoid arthritis. BMC Musculoskelet Disord 2015; 16: 226. DOI: 10.1186/s12891-015-0664-5

[15] Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. Ther Adv Musculoskelet Dis 2013; 5: 77–94. DOI: 10.1177/1759720X12467868

[16] Chang JW, Tang CH. The role of macrophage polarization in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: Pathogenesis and therapeutic strategies. Int Immunopharmacol 2024; 142: 113056. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.11305636

[17] Tang S, Yao L, Ruan J et al. Single-cell atlas of human infrapatellar fat pad and synovium implicates APOE signaling in osteoarthritis pathology. Sci Transl Med 2024; 16: eadf4590. DOI: 10.1126/scitranslmed.adf4590

[18] Bolander J, Brandolina MTM, Gary Poehling G et al. The synovial environment steers cartilage deterioration and regeneration. SCIENCE ADVANCES■; 9. DOI: 10.1126/sciadv.ade4645

[19] Du X, Liu ZY, Tao XX et al. Research Progress on the Pathogenesis of Knee Osteoarthritis. Orthop Surg 2023; 15: 2213–2224. DOI: 10.1111/os.13809

[20] Ripmeester EG. Recent Insights into the Contribution of the Changing Hypertrophic Chondrocyte Phenotype in the Development and Progression of Osteoarthritis. Front Bioeng Biotechnol Sec Tissue Engineering and Regenerative Medicine 2018; 6: 2018. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00018

[21] Arnold I. Schwerpunkt Arthrose: Was gibt es Neues? Deutsches Ärzteblatt Jg. 113, Heft 44

[22] Zhao Z et al. Mechanotransduction pathways in the regulation of cartilage chondrocyte homoeostasis. J Cell Mol Med 2020; 24: 5408–5419. DOI: 10.1111/jcmm.15204.Epub 2020 Apr 1

[23] Vincent TL. Mechanoflammation in osteoarthritis pathogenesis. Semin Arthritis Rheum 2019; 49: S36–S38. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.018

[24] Orth P, Madry H. Improved repair of chondral and osteochondral defects in the ovine trochlea compared with the medial condyle. J Orthop Res 2013; 31: 1772–1779. DOI: 10.1002/jor.22418.Epub 2013 Jun 27

[25] Madry H, Stöve J. Pathophysiology of articular cartilage damage, early and advanced osteoarthritis. OUP 2022: 11: 196–200. DOI: 10.53180/oup.2022.0196-0200

[26] Prado IP et al. Clinical and research follow-up for knee cartilage injuries – an international consensus statement. Journal of Cartilage & Joint Preservation 2024; 4: 100192

[27] Salata MJ, Gibbs AE, Sekiya JK. A systematic review of clinical outcomes in patients undergoing meniscectomy. Am J Sports Med 2010; 38: 1907–1916

[28] Gao KT, Xie E, Chen V et al. Large-scale analysis of meniscus morphology as risk factor for knee osteoarthritis. Arthritis Rheumatol 2023; 75: 1958–68.

[29] Siebenrock KA, Schwab JM. The camtype deformitiy – what is it? SCFE, osteophyte, or a new disease? J Pediatr Orthop 2013; Suppl 1: 121–125

[30] Siebenrock KA, Behning A, Mamisch TC et al. Growth plate alteration precedes cam-type deformity in elite basketball players. Clin Orthop Relat Res 2013; 471: 1084–1091

■ Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■

[31] Agricola R, Heijboer MP, Ginai AZ et al. A cam deformity is gradually acquired during skeletal maturation in adolescent and young male soccer players: a prospective study with minimum 2-year follow-up. Am J Sports Med 2014; 42: 798–806

[32] Batushansky A, Zhu S, Komaravolu RK et al. Fundamentals of OA. An initiative of Osteoarthritis and Cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. Osteoarthritis and Cartilage 2022; 30: 501–515. Published online: September 16, 2021

[33] Jorgensen AE, Kjaer M, Heinemeier KM. The Effect of aging and mechanical loading on the metabolism of articular cartilage. J Rheumatol 2017; 44: 410–417

[34] Wei G, Lu K, Umar M et al. Speakman, Yan Chen, Liping Tong, Di Chen Risk of metabolic abnormalities in osteoarthritis: a new perspective to understand its pathological mechanisms. Bone Research 2023; 11: 63. DOI: 10.1038/s41413-023-00301-9

[35] Wu SC, Rau CS, Lu TH et al. Effect of Weight-Reduction in Obese Mice Lacking Toll-Like Receptor 5 and C57BL/6 Mice Fed a Low-Fat Diet. Mediators Inflamm 2015; 2015: 852126. DOI: 10.1155/2015/852126

[36] Collins KH, Lenz KL, Pollitt EN et al. Adipose tissue is a critical regulator of osteoarthritis. Proc Natl Acad Sci U S A 2021; 118: e2021096118

[37] So MW, Lee S, Kim SH. Association between dietary glycemic index and knee osteoarthritis: the Korean national health and nutrition examination survey 2010–2012. J Acad Nutr Diet 2018; 118: 1673–1686.e1672

[38] Veronese N et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with lower prevalence of osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. Clin. Nutr. 2017; 36: 1609–1614. Bone Research (2023) 11:63. DOI: 10.1038/s41413-023-00301-9

[39] Ben-Eliezer M, Phillip M, Gat-Yablonski G. Leptin regulates chondrogenic differentiation in ATDC5 cell-line through JAK/STAT and MAPK pathways. Connect Tissue Res 2023; 64: 457–468. DOI: 10.1080/03008207.2023.2214249 Epub 2023 May 17.

[40] Primrose JG, Jain L, Bolam SM et al. Concentration-dependent effects of leptin on osteoarthritis-associated changes in phenotype of human chondrocytes. DOI: 10.1080/03008207.2023.2214249

[41] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation-United States, 2010-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62: 869–873

[42] Salazar J, Navarro C, Ortega Á et al. Advanced Glycation End Products: New Clinical and Molecular Perspectives. Int J Environ Res Public Health 2021; 18: 7236. DOI: 10.3390

[43] DeGroot J, Verzijl N, Wenting-van Wijk MJ et al. Accumulation of advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 1207–1215. DOI: 10.1002/art.20170

[44] Bolduc JA, Collins JA, Loeser RF. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis. Free Radic Biol Med Author manuscript 2018; 132: 73–82. DOI: 10.1016■■■

[45] Braun S, Zaucke F, Brenneis M et al. The Corpus Adiposum Infrapatellare (Hoffa's Fat Pad)-The Role of the Infrapatellar Fat Pad in Osteoarthritis Pathogenesis. A Biomedicines 2022; 10: 1071. DOI: 10.3390/biomedicines10051071

[46] Klein-Wieringa IR, de Lange-Brokaar BJ, Yusuf E et al. Inflammatory cells in patients with endstage knee osteoarthritis: a comparison between the synovium and the infrapatellar fat pad. J Rheumatol 2016; 43: 771–778. DOI: 10.3899/jrheum.151068

[47] Farnaghi S et al. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. Int J Rheum Dis 2017; 20: 131–140

[48] Guss JD et al. The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load-induced osteoarthritis. Osteoarthr Cartil 2019; 27: 129–139. DOI: 10.1016/j.joca.2018.07.020

[49] Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 625–635. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.159

[50] Knierim EJ et al. “Subchondral bone remodeling and osteoarthritis: mechanisms and clinical implications.”. Osteoarthritis and Cartilage 2020; 28: 951–961

[51] Li Y et al. “mTOR signaling and osteoarthritis: from molecular mechanisms to clinical implications.”. Osteoarthritis and Cartilage 2016; 24: 835–842

[52] Zhu S, Zhu J, Zhen G et al. Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain. J Clin Invest 2019; 129: 1076–1093. DOI: 10.1172/JCI121561

[53] Perrot S. Osteoarthritis pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2015; 29: 90–97. DOI: 10.1016/j.berh.2015.04.017. Epub 2015 May 16 PMID: 26267003

[54] Zhang J, Hu W, Li Y et al. MAGI1 attenuates osteoarthritis by regulating osteoclast fusion in subchondral bone through the RhoA-ROCK1 signaling pathway. J Orthop Translat 2025; 52: 167–181. DOI: 10.1016/j.jot.2025.04.007

[55] Nees TA, Zhang JA, Platzer H et al. Infiltration Profile of Regulatory T Cells in Osteoarthritis-Related Pain and Disability. Biomedicines 2022; 10: 2111. DOI: 10.3390/biomedicines10092111

[56] Neogi T, Guermazi A, Roemer F et al. Association of joint inflammation with pain sensitization in knee osteoarthritis: the Multicenter Osteoarthritis Study. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 654–661. DOI: 10.1002/art.39488

[57] Batchelor V, Perry TA, Cader MZ et al. Peripheral neuronal sensitization and neurovascular remodelling in osteoarthritis pain. Nat Rev Rheumatol 2025; 21: 526–545. DOI: 10.1038/s41584-025-01280-3

[58] Sowers MF, Hayes C, Jamadar D et al. Magnetic resonance-detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2003; 11: 387–393. DOI: 10.1016/s1063-4584

[59] Malessa R, Kluge W. Arthrose – Klinische Aspekte, neurogene Schmerzverstärkung und neurologische Komorbidität. OUP 2022; 11: 201–207. DOI: 10.53180/oup.2022.0201-0207

[60] Thielen NGM, van Caam APM, V Beuningen HM, et al. Separating friend from foe: Inhibition of TGF-β-induced detrimental SMAD1/5/9 phosphorylation while maintaining protective SMAD2/3 signaling in OA chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage 2023; 31: 1481–1490. DOI: 10.1016/j.joca.2023.08.004

■ Korrekturexemplar: Veröffentlichung (auch online), Vervielfältigung oder Weitergabe nicht erlaubt! ■