

Trauma Berufskrankh 2012 · 14 [Suppl 4]:441–443
 DOI 10.1007/s10039-012-1864-y
 Online publiziert: 15. November 2012
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

F. Eberth¹ · S. Gantz² · J. Grifka³ · F. Liebers⁴ · M. Schiltenswolf² · G. Spahn⁵ · T. Vaitl⁶

¹ Landesamt für Arbeitsschutz Brandenburg, Potsdam

² Department Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

³ Orthopädische Klinik für die Universität Regensburg, Bad Abbach

⁴ Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Berlin

⁵ Praxisklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie Eisenach

⁶ Regensburger OrthopädenGemeinschaft, Regenstein

Genetische Ursachen

Anlässlich der Aufnahme der BK-Nr. 2112 (BK: Berufskrankheit) in die Liste der Berufskrankheiten 2009 wurden die möglichen Ursachen der *Volkskrankheit* Gonarthrose erneut in zahlreichen deutschen Publikationen [15, 19] diskutiert.

Die Kniegelenkarthrose ist eine multifaktorielle Erkrankung. Als Hauptrisikofaktoren für die Gonarthrose werden in der Literatur genannt: das Lebensalter, *genetische Faktoren und Rasse*, weibliches Geschlecht, Übergewicht, geografische Faktoren, beruflich veranlasstes Knien, Überbeanspruchung, Gelenkverletzungen und Vitamin-D-Mangel [5, 15].

Gendiagnostik

Die primäre Gonarthrose wird im Allgemeinen mit der idiopathischen Gonarthrose gleichgesetzt. Das komplexe Ursachengeschehen auf molekularbiologischer Ebene bleibt dabei ohne sehr spezielle und aufwendige Untersuchungen im Verborgenen. Die Entwicklung neuer genetischer Screeningmethoden brachte in den letzten 10 Jahren neue diagnostische Möglichkeiten. Inzwischen können risikoträchtige Genkonstellationen beim Menschen mit relativ geringem Aufwand gezielt festgestellt werden, sodass sich in absehbarer Zeit auch für die primäre Gonarthrose eine oder mehrere *innere* Ursachen werden finden lassen.

Der Gesetzgeber trug durch die Reglementierung des Einsatzes genetischer Untersuchungen und Analysen dieser Entwicklung bereits Rechnung. Nur wenige Tage nach der Aufnahme der neuen BK 2112 in die Liste der Berufskrankheiten

trat im Juli 2009 das Gendiagnostikgesetz (GenDG) in Kraft [3].

Gelenknorpel und Chondrozytenfunktion

Entscheidend für die Funktion und die Belastbarkeit des Kniegelenks ist der Aufbau des Gelenknorpels. Dabei kommt der individuellen Zusammensetzung der interzellulären Matrix und der Regenerationsfähigkeit auf zellulärer Ebene eine hohe Bedeutung zu. Es ist deshalb in der Diskussion um die konkurrierenden Ursachen der Gonarthrose unumgänglich, die chondrozytären Prozesse auch auf zellulärer und molekularer Ebene zu betrachten. Störungen der Chondrozytenproliferation und -funktion können den Gelenknorpel als biologisches System destabilisieren und die Arthroseentstehung und -prognose erheblich beeinflussen.

Die Expression der Matrixproteine *Aggrecan* und *Kollagen (Typ II)* wird erheblich durch *Asporin* und *Kalmodulin* beeinflusst. Asporin ist ein extrazelluläres Knorpelprotein, das die auf Chondrozyten anabol wirkende Aktivität des transformierenden Wachstumsfaktors β (*TGF β 1*) negativ beeinflusst und bei Arthrose in höheren Konzentrationen nachweisbar ist [8, 24]. Kalmodulin ist ein intrazelluläres Protein, das mit einer Vielzahl von Proteinen in die Signalübertragung einbezogen ist [12].

In vitro wurde die antianabole Wirkung des Prostaglandins E₂ (*PGE(2)*) über EP₂-Rezeptoren auf Chondrozyten nachgewiesen. Über diesen Regelmechanismus supprimiert *PGE(2)* die *Proteo-*

glykansynthese und führt zu einer Änderung der Expression von Kollagen Typ II hin zu Kollagen Typ I, was für die Belastbarkeit des Knorpels negative Auswirkungen hat [2]. Die Genprodukte von *IL1* (Interleukin-1-Gen), *IL4R* (IL-4-Rezeptor- α -Ketten-Gen), *FRZB* („secreted frizzled-related protein 3 gene“) und *ASPN* (Asporin) regulieren unmittelbar die kartilaginäre Chondrozytendifferenzierung sowie deren Lebenszyklus [13]. Alle genannten Genprodukte wirken an der Aufrechterhaltung der Homöostase im hyalinen Gelenknorpel mit. Schon geringe genetisch determinierte Polymorphismen können durch Störung dieses Gleichgewichtes die *Qualität* des Knorpels mindern und die Entstehung von primären Arthrosen begünstigen [6, 21]. Der genetische Einfluss soll sich jedoch bei den Fingergelenkarthrosen wesentlich stärker bemerkbar machen als bei den Arthrosen der großen Gelenke der unteren Extremitäten, wie eine kürzlich veröffentlichte Zwillingsstudie zeigte [14].

Genetische Ausstattung

Der Einfluss der genetischen Ausstattung auf die Entwicklung degenerativer Erkrankungen ist unbestritten. In den letzten Jahren befassten sich u. a. Loughlin (Institute of Musculoskeletal Science, University of Oxford), Spector (King's College London), Meulenbelt (Netherlands Institute for Health Sciences, Leiden) und eine Reihe japanischer Wissenschaftler mit den Zusammenhängen zwischen dem Haplotyp und dem Auftreten von Gelenkarthrosen. Es wurde u. a. festgestellt, dass es nicht

unerhebliche Unterschiede in der genotypischen Ausprägung zwischen den ethnischen Gruppen gibt [13]. Wie die GARP-Studie (GARP: „genetics osteoarthritis and progression“) zeigte, wirken sich die biochemischen Marker für ein erhöhtes Arthrosrisiko zudem nicht in allen Gelenkregionen gleich aus. Hüftgelenkarthrosen werden am ehesten mit Strukturproteinmarkern in Verbindung gebracht, Kniegelenkarthrosen korrelieren eher mit Entzündungsparametern, dem WOMAC-Osteoarthritisindex (WOMAC: „Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index“) und dem BMI (Body-Mass-Index). Währenddessen besteht bei Arthrosen der Hand- und Fingergelenke sowie altersabhängig auch der Wirbelsäule neben der familiären Häufung auch eine Assoziation zu bestimmten Serumproteinen [S-COMP („serum cartilage oligomeric matrix protein“), S-PIIANP („serum N-propeptide of collagen type IIA“), [16]].

In einer im Jahr 2009 veröffentlichten Fall-Kontroll-Studie [GOAL („glucosamine in osteoarthritis: longterm effectiveness study“)] wurden Arthrosepatienten (n=1040 Knie, n=1004 Hüfte) mit asymptomatischen Patienten (n=1123), die zu einer i.v.-Urographie einbestellt waren, nach 68 Polymorphismen in 12 relevanten Genen typisiert. Für die untersuchten Gene (*IL1A*, *IL1B*, *IL1RN*, *IL4R*, *IL6*, *COL2A1*, *ADAM12*, *ASPN*, *IGF1*, *TGFBI*, *ESR1* und *VDR*), die in anderen Studien Zusammenhänge mit dem Arthrosrisiko zeigten, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen festgestellt werden. Ein Zusammenhang deutete sich jedoch an für *TGFBI*, *IGF1* und *IL1RN* [10].

Am Studienkollektiv der Rotterdam-Studie wurde der Zusammenhang zwischen der *IGF-1*-Gen-Variante (Deletion von 192 Basenpaaren in der Promotorregion) sowie Polymorphismen im 13R1-Allel für das *COL2A1*-Gen und einer bestehenden Arthrose getestet. Für die Nichtträger der Genvariante *IGF-1* wurde in der Altersgruppe unter 65 Jahre ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Arthrose gefunden. Für *COL2A1* fand sich wie in der vorgenannten Studie kein eindeutiger Zusammenhang, obwohl bekannt ist, dass Mutationen insbesondere an *COL2A1* zu

schweren Dysplasien und Hypochondrogenese führen können [25].

Der erst seit 2008 bekannte *DVWA*-Locus („double von Willebrand factor A“) mit über 100.000 Nukleotidpolymorphismen exprimiert spezifisch im Gelenkknorpel ein 276-Aminosäurepeptid [20]. Das *DVWA*-Protein bindet an β -Tubulin, und diese Bindung ist abhängig vom Genotyp des *DVWA*-Gens. Die Variation Tyr169-Cys260 des *DVWA*-Proteins zeigt eine schwächere Bindung an β -Tubulin als andere Varianten und ist im asiatischen Raum bei Menschen mit bestehender Gonarthrose signifikant häufiger vorhanden. In einer Metastudie konnte dieser vermutete Zusammenhang zwischen *DVWA*-Genotyp und Kniegelenkarthrose für den europäischen Raum nicht bestätigt werden. Dafür wurde unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit festgestellt, dass bestimmte Genvarianten des *GDF5* („growth differentiation factor“ bzw. „cartilage-derived morphogenetic protein-1“) mit dem Entstehen einer Kniegelenkarthrose korrelieren [4, 18].

Aber auch Genvariationen, die keine unmittelbare Beziehung zum Gelenkknorpel haben, scheinen Einfluss auf die Entstehung und Progression der Gonarthrose zu haben. In einer kleineren koreanischen Studie waren unterschiedliche Haplotypen des *Östrogenrezeptor- α* -Gens signifikant mit dem Entstehen einer primären Gonarthrose (n=151 vs. 397 Kontrollgruppe) assoziiert [7]. In einer weiteren Studie wurde ein Haplotyp des Gens *DIO2* (exprimiert: Jodothyronin Dejodinasen) identifiziert, der in signifikantem Zusammenhang mit schweren Arthrosen der Knie- und Hüftgelenke stehen soll [17].

Entzündungsmediatoren

Schließlich scheinen auch interindividuelle Unterschiede in der Expression von Entzündungsmediatoren und Zytokinen Auswirkungen auf die Pathogenese einer Gonarthrose zu haben [9]. In einer Fall-Kontroll-Studie (Chingford) über 15 Jahre war eine erhöhte Serumkonzentration an *IL-6* ebenso signifikant mit einer radiologisch gesicherten Gonarthrose korreliert wie ein hoher BMI [11]. Außerdem wurde ein hoher Serumspiegel an Hyaluronsäure als prognostischer Faktor für das Ent-

Trauma Berufskrankh 2012 · 14 [Suppl 4]:441–443
DOI 10.1007/s10039-012-1864-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

F. Eberth · S. Gantz · J. Grifka · F. Liebers
M. Schiltenswolf · G. Spahn · T. Vaitl

Genetische Ursachen

Zusammenfassung

Mit diesem Beitrag soll ein kurzer Überblick über den aktuellen Stand wissenschaftlicher Erkenntnisse zu den genetischen Ursachen der Gonarthrose gegeben werden. Anhand der Ergebnisse zahlreicher internationaler Studien werden beispielhaft Zusammenhänge zwischen genetischen bzw. molekularbiologischen Besonderheiten und dem erhöhten Risiko einer vorzeitigen Kniegelenkdegeneration aufgedeckt und deren Bedeutung für die Begutachtung nach dem Sozialgesetzbuch VII diskutiert.

Schlüsselwörter

Gonarthrose · Kniegelenk · Gendiagnostik · Begutachtung · Berufskrankheiten

Genetic causes of knee osteoarthritis

Abstract

This contribution gives a brief overview of the current state of scientific knowledge on the genetic causes of knee osteoarthritis. Correlations between genetic and molecular biological characteristics and the increased risk of premature knee joint degeneration are revealed, based on the results of numerous international studies. Their relevance to the assessment according to the Social Security Code VII is discussed.

Keywords

Osteoarthritis · Knee · Genetics · Assessment · Occupational diseases

stehen einer Kniegelenkarthrose gefunden [1].

In einer Fall-Kontroll-Studie über 2 Jahre wurden in vitro Blutproben mit (10 ng/ml) Lipopolysacchariden (LPS) stimuliert. Probanden, deren Blut eine überdurchschnittliche *TNF- α* -Produktion (*TNF- α* : Tumornekrosefaktor α) zeigte, hatten ein 6-fach erhöhtes Risiko für eine radiologisch erkennbare Arthroseprogression. Für eine entsprechend stimulierte *IL-10*-Produktion ergab sich ein 5-fach erhöhtes Risiko. Kein Zusammen-

hang wurde für IL-1 β und IL1Ra (Ra: Receptorantagonist) festgestellt [2].

Gendiagnostik und Begutachtung

Sicher sind wir von definierten genetischen Risikoprofilen für die Kniegelenkdegeneration noch weit entfernt. Dennoch zeigen die vorgestellten Studien, dass bereits ansehnliche epidemiologische Erkenntnisse zu ganz konkreten, genetisch determinierten Besonderheiten existieren, die auffällig häufig im Zusammenhang mit dieser Erkrankung beobachtet werden. Es ist vorstellbar, dass diese Erkenntnisse auch Eingang in die Zusammenhangsbegutachtung finden sollen. So ließe sich beim Nachweis einer entsprechenden Genkonstellation ein erhöhtes endogenes Risiko postulieren, welches schließlich zur Ablehnung versicherungsrechtlicher Ansprüche führen könnte. Mit dem neuen GenDG bestätigt der Gesetzgeber jedoch den bekannten Grundsatz: „Jeder ist so versichert, wie er ist.“

Damit wird zweifelsfrei zum Ausdruck gebracht, dass niemand auf der Grundlage der Feststellung seiner individuellen genetischen Eigenschaften benachteiligt werden darf [3].

Fazit für die Praxis

Die Begutachtung des Ursachenzusammenhangs degenerativer Muskel-Skelett-Erkrankungen ist oft mit erheblichen Unsicherheiten verbunden, weil gerade in dieser Erkrankungsgruppe die individuelle Prädisposition eine herausragende Rolle spielt. Objektivierbare, epidemiologisch gesicherte Risikomerkmale zur Quantifizierung des individuellen, genetisch determinierten Risikos rücken angesichts enormer Fortschritte genanalytischer Methoden in greifbare Nähe. Für die Begutachtung nach dem SGB (Sozialgesetzbuch) VII lassen sich diese Erkenntnisse allerdings aus rechtlichen sowie moralischen Gründen nicht bewerten.

In der Praxis der Zusammenhangsbegutachtung ist es zulässig, eine genetische Prädisposition aus der Familienanamnese abzuleiten. Eine Gonarthrose, die auch

bei unbelasteten Blutsverwandten frühzeitig begann, kann sicher als individuelles Risiko gewertet und unter Berücksichtigung aller Begleitumstände in die Ursachendiskussion eingebracht werden.

Die Gendiagnostik hilft uns, die komplexen Ursachen dieser weit verbreiteten Erkrankung zu verstehen, für die praktische Begutachtung spielt sie jedoch aus rechtlichen Gründen weder jetzt noch in absehbarer Zukunft eine maßgebliche Rolle. Bei der Entwicklung von Begutachtungsempfehlungen kann deshalb auf die systematische Aufbereitung genanalytischer Erkenntnisse verzichtet werden.

Korrespondenzadresse

Dr. F. Eberth

Landesamt für Arbeitsschutz Brandenburg,
Horstweg 57, 14478 Potsdam
frank.eberth@las.brandenburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: Der Autor hat als Vertreter der Vereinigung Deutscher Staatlicher Gewerbeärzte (VDSG) in der Unterarbeitsgruppe konkurrierende Faktoren der Gonarthrose der DGUV-Arbeitsgruppe Begutachtung der Gonarthrose ehrenamtlich mitgewirkt. Reisekosten wurden von der DGUV übernommen. Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur

1. Bierma-Zeinstra SM, Koes BW (2007) Risk factors and prognostic factors of hip and knee osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3(2):78–85
2. Botha-Scheepers S, Watt I, Slagboom E et al (2008) Innate production of tumour necrosis factor alpha and interleukin 10 is associated with radiological progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 67(8):1165–1169
3. Bundesregierung (2009) Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009. BGBl I:2529, 3672
4. Chapman K, Takahashi A, Meulenbelt I et al (2008) A meta-analysis of European and Asian cohorts reveals a global role of a functional SNP in the 5' UTR of GDF5 with osteoarthritis susceptibility. *Hum Mol Genet* 17(10):1497–1504
5. Das SK, Farooqi A (2008) Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22(4):657–675
6. Ikegawa S (2008) Expression, regulation and function of asporin, a susceptibility gene in common bone and joint diseases. *Curr Med Chem* 15(7):724–728
7. Jin SY, Hong SJ, Yang HI et al (2004) Estrogen receptor-alpha gene haplotype is associated with primary knee osteoarthritis in Korean population. *Arthritis Res Ther* 6(5):R415–421
8. Kizawa H, Kou I, Iida A et al (2005) An aspartic acid repeat polymorphism in asporin inhibits chondrogenesis and increases susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet* 37(2):138–144

9. Li X, Ellman M, Muddasani P et al (2009) Prostaglandin E2 and its cognate EP receptors control human adult articular cartilage homeostasis and are linked to the pathophysiology of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 60(2):513–523
10. Limer KL, Tosh K, Bujac SR et al (2009) Attempt to replicate published genetic associations in a large, well-defined osteoarthritis case-control population (the GOAL study). *Osteoarthritis Cartilage* 17(6):782–789
11. Livshits G, Zhai G, Hart DJ et al (2009) Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: the Chingford study. *Arthritis Rheum* 60(7):2037–2045
12. Loughlin J (2005) Polymorphism in signal transduction is a major route through which osteoarthritis susceptibility is acting. *Curr Opin Rheumatol* 17(5):629–633
13. Loughlin J (2005) The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. *Expert Rev Mol Med* 7(9):1–12
14. MacGregor AJ, Li Q, Spector TD et al (2009) The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at hand, hip and knee. *Rheumatology* 48:277–280
15. Mayer S, Vitzthum K, Schöffel N et al (2010) Arthrose – zum aktuellen Kenntnisstand über die Ätiologie, Diagnose und Therapie. *Zentralbl Arbeitsmed* 60:154–168
16. Meulenbelt I, Kloppenburg M, Kroon HM et al (2007) Clusters of biochemical markers are associated with radiographic subtypes of osteoarthritis (OA) in subject with familial OA at multiple sites. The GARP study. *Osteoarthritis Cartilage* 15(4):379–385
17. Meulenbelt I, Min JL, Bos S et al (2008) Identification of DIO2 as a new susceptibility locus for symptomatic osteoarthritis. *Hum Mol Genet* 17(12):1867–1875
18. Meulenbelt I, Chapman K, Dieguez-Gonzalez R et al (2009) Large replication study and meta-analyses of DVWA as an osteoarthritis susceptibility locus in European and Asian populations. *Hum Mol Genet* 18(8):1518–1523
19. Michael JWP, Schlüter-Brust UK, Eysel P (2010) Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Dtsch Arztebl Int* 107:152–162
20. Miyamoto Y, Shi D, Nakajima M et al (2008) Common variants in DVWA on chromosome 3p24.3 are associated with susceptibility to knee osteoarthritis. *Nat Genet* 40(8):994–998
21. Mustafa Z, Dowling B, Chapman K et al (2005) Investigating the aspartic acid (D) repeat of asporin as a risk factor for osteoarthritis in a UK Caucasian population. *Arthritis Rheum* 52(11):3502–3506
22. Valdes AM, Spector TD (2009) The contribution of genes to osteoarthritis. *Med Clin North Am* 93(1):45–66
23. Valdes AM, Spector TD, Doherty S (2009) Association of the DVWA and GDF5 polymorphisms with osteoarthritis in UK populations. *Ann Rheum Dis* 68(12):1916–1920
24. Valdes AM, Spector TD, Tamm A (2010) Genetic variation in the SMAD3 gene is associated with hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 62(8):2347–2352
25. Zhai G, Rivadeneira F, Houwing-Duistermaat JJ (2004) Insulin-like growth factor I gene promoter polymorphism, collagen type II alpha1 (COL2A1) gene, and the prevalence of radiographic osteoarthritis: the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis* 63(5):544–548