

# Glukózaminoglykán hatása a degeneratív porcfolysamatokra

Ortutay Judit dr. és Mester Ádám dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Mozgásszervi Diagnosztika Centrum, Budapest

**Összefoglalás:** Az ízületi porcnek 1-2%-át alkotják a chondrocyták és 98-99%-ban mátrix elemek. Az extracelluláris mátrix a kollagén-rost vázhoz kötött proteoglycan és a nem-kollagén fehérje alkotóelemekből épül fel. Ezen belül a proteoglycan makromolekulákhoz kötött víz aránya több mint 70%. A glucosaminoglycan oldalláncok kovalens kötésekkel kapcsolódnak a centrális vázfehérjékhez. A mátrix degradáció és reparáció egyensúlyát a chondrocyták működése biztosítja. Az arthrosis kialakulásában lényeges szerepe lehet a degradációs enzimek és az ezek működését gátló regulációs fehérjék egyensúlyzavarának.

A képkalkító eljárások közül alapvető fontosságú a röntgenfelvétel. MRI vizsgálattal a porc víztartalmának változásai és a subchondralis csontvelő eltérései ábrázolhatók. Az újabb MRI technikák natív T2 jel eloszlási térképet, a késői Gadolinium kontrasztanyag halmozással pedig T1 jel eloszlási térképet hoznak létre. A digitális manipulációkkal a porcvastagságról színekódolt 3D képek is előállíthatók. A újabb tudományos kutatások egyrészt a irány-érzékeny diffúziós képkalkítás, másrészt a spektroszkópiás kémiai mérések és erre alapozott új képkalkítási eljárások kidolgozásával foglalkoznak.

## EFFECTS OF GLUCOSAMINOGLYCANS ON OSTEOARTHRITIS RELATED CARTILAGE CHANGES

*Articular cartilage is composed of 1-2% chondrocytes and of 98-99% extracellular matrix. Main components of the extracellular matrix are: the network of collagen fibres with bound molecules: proteoglycans and non-collagenous proteins. Proteoglycans are loaded with 70% water. Glycosaminoglycan side chains are covalently linked to its central core protein. Matrix degradation and repair are in balance by the regulation activity of the chondrocytes. The imbalance between the levels of the degradative enzymes and their inhibitors can be a contributing factor in the pathogenesis of osteoarthritis.*

*Conventional radiography has basic importance. MRI detects changes of hydration in cartilage and in subchondral bone marrow. Advanced techniques are native T2 signal distribution mapping and delayed gadolinium-enhanced MRI for T1 signal mapping. Post-processing can show cartilage thickness and damage in color-coded 3D images. New developments of diffusion tensor imaging can visualize cartilage micro-architecture. MR spectroscopic imaging shows chemical components of cartilage by visualization and measurements.*

**A**z ízületekben az ízesülő csontvégeket borító hyalinporc 1-2%-nyi chondrocytából és mintegy 98%-nyi extracelluláris mátrixból áll. Avascularis szövet, anyagcseréje diffúzióval biztosított a subchondralis csont és a synovialis membrán ereiből, valamint a synovialis folyadékából. Az ízületi felszín alatt átmeneti zónára, mély radiális, és calcifikált zónára osztjuk. Az extracelluláris mátrix >70%-a víz, melynek mennyisége a nyomásviszonyoknak megfelelően változik, ez adja a porc rugalmas ellenállását.

A chondrocyták termelik mátrix elemeit. Itt a fehérjék három csoportját különíthetjük el. A legnagyobb mennyi-

ségben jelen lévő vázfehérje a kollagén, melynek mintegy 90%-a II. típusú. Tripla helix szerkezetű fibrillumai, melyek hálózatot képeznek, a nyíróerőkkel szembeni ellenállást adják. Szorosan kapcsolódnak hozzá a proteoglykánok, melyek negatív töltésük révén megkötik a vízmolekulákat. A proteoglykánok centralis core – proteinjéhez kapcsolódó oldalláncokat a glukózaminoglykánok alkotják. Ezek hosszú poliszacharidák, melyek ismétlődő diszacharid egységekből állnak, ezek vagy N-acetil-galaktózamint, vagy N-acetil glukózamint és glukuronsavat tartalmaznak. Jelentős vízkötő képességűek. Legfontosabbak képviselőik a hyaluronsav, a dermatán szulfát, a

chondroitin szulfát, a keratán szulfát, a heparin, és a heparán szulfát.

A proteoglykánok legnagyobb része aggregán, melynek központi váz-proteinjéhez csatlakoznak a chondroitin-szulfát és keratán-szulfát láncok. Az aggregán terminálisával csatlakozik a hyaluronsavhoz. A kollagének, és a negatív töltésű proteoglykánok, az egyéb proteinek (link protein, fibronectin, cartilage oligomer mátrix protein) a kis proteoglykánok (biglykán, decorin, fibromodulin) közti interakció következménye a porcszövet terheléssel szembeni nyomó- és húzószilárdsága.

Az extracelluláris mátrix turnover lassú, a degradációs és reparációs folyamatokat a chondrocyták szabályozzák, enzimek és különböző cytokinek termelése révén. Az interleukin-1 a TNF-alfa és az interleukin-6 a proteoglykán szintézist gátló degradáló enzimek szintézisét stimulálja. A mátrix metalloproteinázok (kollagenáz, stromelysin, gelatinase) és más proteinázok fontos szerepet játszanak a kollagén és a proteoglykánok lebontásában. A szabályozásban a metalloproteináz szöveti inhibitor (TIMP), a plasminogen aktivátor inhibitor -7 vesz részt.

Az egyensúly felborulása lehet az arthrosis patomechanizmusának egyik tényezője. Bár a pontos ok nem ismert, genetikai, környezeti, metabolikus és biokémiai faktorok komplex hatása vezet a betegség kialakulásához. Kezdetben a chondrocyták kompenzatorikusan fokozott kollagén és proteoglykán termelése következtében a porc vastagságának növekedése figyelhető meg. Ezek azonban nem megfelelő minőségűek, és gyorsabban degradálódnak, mint az egészséges porcban. A makromolekulák proteolitikus degradációjában a mátrix metalloproteinázok játsszák a fő szerepet. A meginduló fibrilláció és mikrofrakturák a degradációs termékek kijutnak a synoviális folyadékba. A fagocitózis és a makrofágok által termelt anyagok gyulladást okoznak létre az ízületi belhártyában, a termelő proinflammatorikus cytokinek és proteázok pedig újabb porcdegradációt indukálnak (7).

Az arthrosis számottevő népegészségügyi probléma, hazánkban mintegy 1 millió beteggel számolhatunk. A mozgáskorlátozottság fő okát képezi, egyéni és társadalmi terhei jelentősek. A Csont és Ízület Évtizede felmérése szerint a térd-arthrosisos betegek fele szed folyamatosan fájdalomcsillapítót és/vagy nemszteroid gyulladáscsökkentőt, 90%-uknak okoz problémát a járás, évente tíz alkalommal fordulnak háziorvoshoz, négy alkalommal szakorvoshoz, de csak minden második beteg kerül gyógytornászhoz (1).

Az arthrosis gyógyszeres kezelésében a gyulladáscsökkentők mellett korai arthrosisban (1-2. radiológiai stádium), praearthrosisban, posttraumás állapotokban szerepe van az ún. chondroprotectív szereknek, melyektől a struktúra kedvező befolyásolását várjuk. A glukózámin in vitro és in vivo vizsgálatok alapján fokozza a chondrocyták glukózáminoglykán és proteoglykán szintézisét, fokozza a synoviocyták hyaluronsav szintézisét, gátolja a kollagenáz és a foszfolipáz A2 aktivitását, gátol-

ja a lizoszómális enzimek aktivitását és csökkenti a nitrogén monoxid szintézisét. Hosszú távú hatékonyságának tekintetében Reginster 212 térdarthrosisos betegben 3 évig alkalmazott napi 1500 mg orális glukózámin szulfát hatását vizsgálva megállapította, hogy a fájdalom és a funkció (Womac skálán) szignifikánsan javult, szummációs rgt felvételen nem volt szignifikáns ízületi rés szűkület progresszió, emellett enyhe és kevés mellékhatás jelentkezett (8). Pavelka és mtsai szintén 3 évig alkalmaztak 1500 mg orális glukózámin szulfátot 202 térdarthrosisos betegben, a Womac és a Lequesne index 25%-os javulását, szignifikánsan kisebb radiológiai progressziót és jelentéktelen mellékhatásokat írtak le (6). Herrero-Beaumont vizsgálata (GUIDE vizsgálat) kiegészítette a hosszú távú kezelés tapasztalatait: egy randomizált, kettős vak, placebo kontrolllos, paracetamol referenciát alkalmazó vizsgálatban 318 térd-arthrosisos beteg 6 hónapig napi 1500 mg glukózámin szulfát (3 g paracetamol illetve placebo mellett) alkalmazása után 20%-kal javultak a tünetek a placebohoz képest (Womac, OARSI kritériumok) (5).

A chondroitin szulfát fokozza a proteoglykán- és kollagén szintézist, fokozza a synoviocyták hyaluronsav termelését, gátolja a chondrolitikus enzimaktivitást, ezáltal a porc mechanikus tulajdonságai javulnak. Uebelhart 120 térd-arthrosisos betegben vizsgálta intermittáló, évi 2x3 hónapig alkalmazott napi 800 mg chondroitin szulfát hatását placebóval szemben. A tünetek a betegek 36%-ában javultak (Lequesne-index), radiológiai progressziót nem észlelt, míg a placebo csoportban volt értékelhető, szignifikáns ízületi rés szűkület (9). Beat vizsgálatában 2 évig folyamatosan alkalmazott napi 800 mg chondroitin szulfátot térd-arthrosisos betegekben, és bár a tünetekben nem találtak különbséget, a placebóval szemben szignifikáns módon nem csökkent az ízületi rés tágassága. (2).

Összefoglalva tehát megállapíthatjuk, hogy az arthrosisos betegek kezelésében helye van a glukózáminoglykán kezelésnek a betegfelvilágosítás, életmódváltoztatás, a gyulladáscsökkentők, a fizioterápia, az ortopédsebészeti beavatkozások és a rehabilitáció mellett.

A porcállomány radiológiai vizsgálatának célja a porckárosodás korai felismerése, az érintettség felmérése, jellemzése, mennyiségi és minőségi megítélése, valamint eloszlásának feltérképezése. Újabban a progresszió pontos követése – vagy a folyamat stagnálásának kimutatása kíván egyre pontosabb, megbízhatóbb és reprodukálható módszereket. Ennek fontossága növekszik, ahogy a korszerű terápiás eljárások fejlődnek.

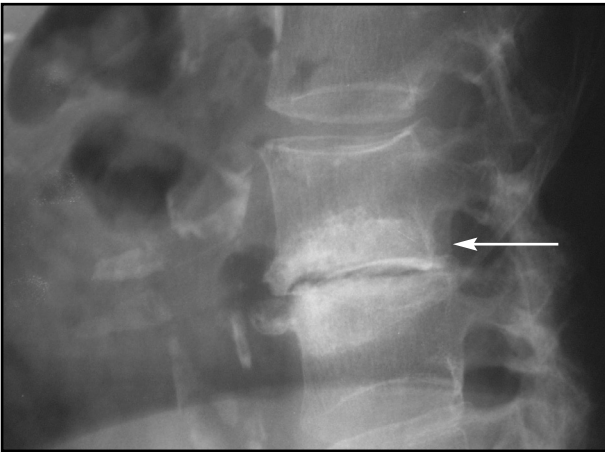
A porcállomány kóros eltéréseinek radiológiai diagnosztikájában továbbra is a szokványos és ma is elsőként alkalmazott eljárás a röntgenfelvétel. Ez legalább kétirányú kell legyen, mivel a vetülésből adódó (negatív és pozitív) szummációs hatások utánozhatnak eltéréseket és elfedhetnek tényleges elváltozásokat. Gyakran szükséges kiegészítő felvételek készítése is. Ilyen például az állva, kezében súlyt tartó beteg acromio-clavicularis ízületének



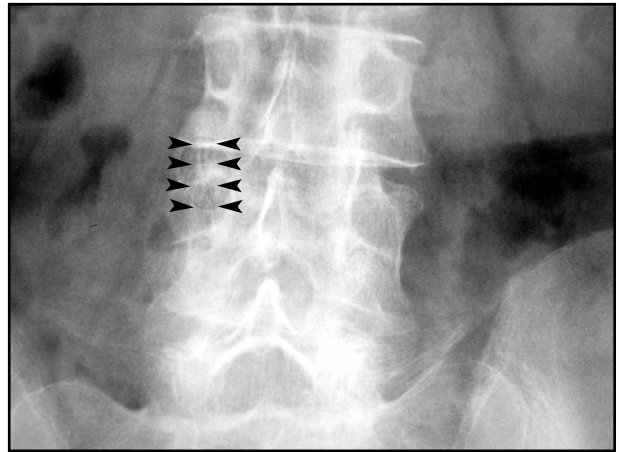
1. kép: Az arthrosis esetében röntgenfelvételen subchondralisan a demineralizált léziók és szklerotikus reakciók mellett erőzív csontléziók és osteophyták is ábrázolódhatnak. Erős osteophytákkal a képen talo-navicularishypertrophiás arthrosis képe látható.



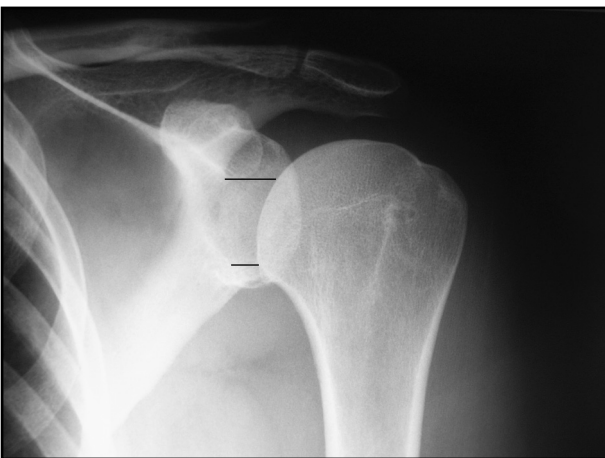
2. kép: Az arthrosis másik megjelenési formájára példa a talo-navicularis arthrosis osteophytákkal nem járó erős ízületi rés beszűkülésével mutakozó atrofiás arthrosis képe.



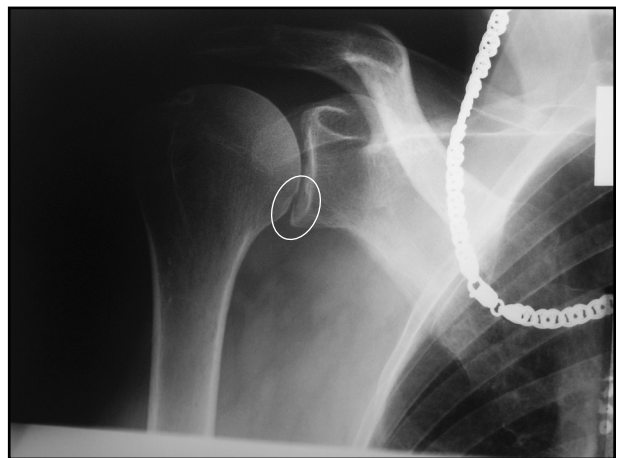
3. kép: A spondylarthrosis rés-szűkülettel, erős szklerotikus reakcióval jár, továbbá instabilitás látható az oldalirányú röntgenfelvételen anterolysthesis-sel. Ennek oka a kisízület arthrosis miatt instabil szegmentum.



4. kép: Nyílirányú gerincfelvételen, baloldalon kisízületi subchondralis szklerózis látható, jobb oldalon erősen beszűkült rés és erőzív kisízületi arthrosis ábrázolódik.



5. kép: A humero-scapuláris ízületi rés craniálisan tágult, vállízületi instabilitásnak megfelelően. A glenoid fossa alsó kontúrján, valamint szemközt vele a humerus fej alsó kontúrján osteophyta látható. Hypertrophiás arthrosis



6. kép: A humero-scapuláris ízületi rés enyhe craniális subluxatióval és erőzív léziókkal ábrázolódik, osteophyták nem látszanak. Atrofiás arthrosis.

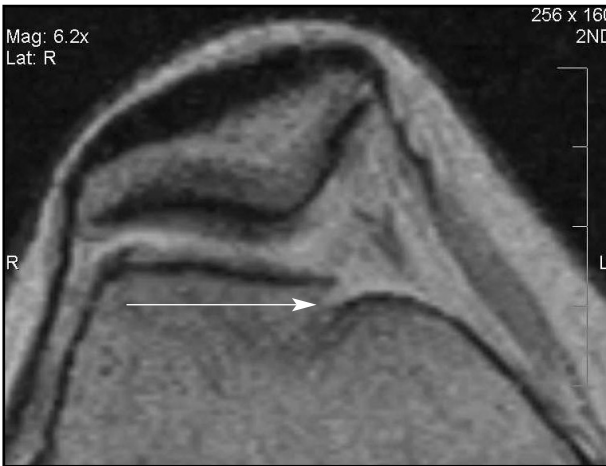




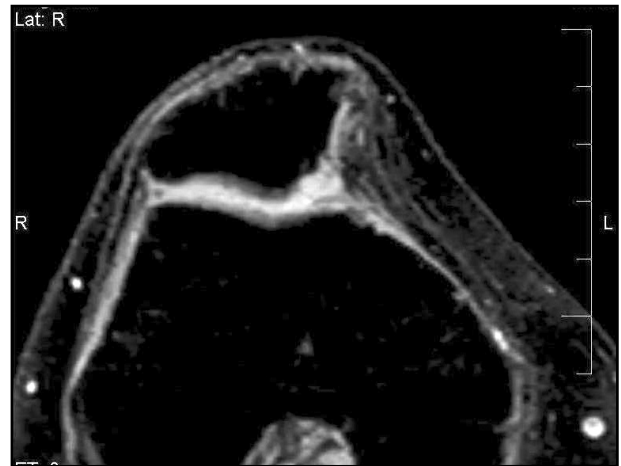
7. kép: a patella csontállományában még csak finom subchondralis transzparencia-növekedések és csökkenések láthatók egymás mellett a porcállomány MR vizsgálatával már nagyobb fokú léziója kapcsán.



8. kép: axiális T2 súlyozott MRI vizsgálattal is látható egyenetlenségek a patella subcondralis jelszerkezetében. A porcállományban mediális túlsúlyú erős jelfokozódások utalnak porc-vizenyőre: chondromalacia patellae.



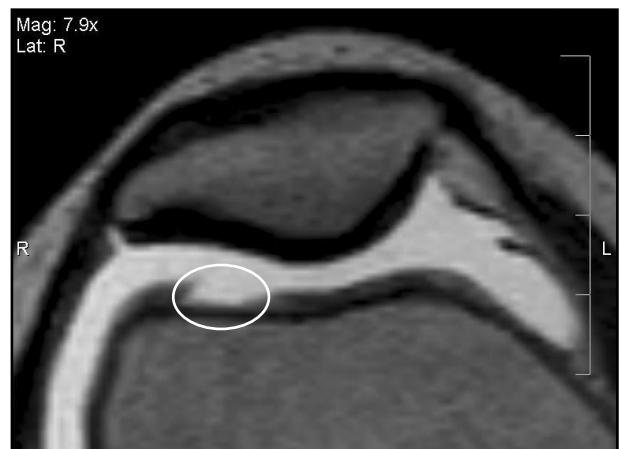
9. kép: axiális T2 súlyozott MRI vizsgálattal a patella erózív porc léziója látható és a femorális oldalon csonterózió.



10. kép: axiális zsírelnyomós T2 súlyozott MRI vizsgálattal atrofias arthrosis látható a porcállomány dezintegrációjával, porc és csontos eróziókkal, osteophyta képződmények nélkül.



11. kép: röntgenfelvételen erős osteophyta képződményekkel járó súlyos hypertrophiás patella arthrosis látható.



12. kép: Erózív femorális oldali porc-lézió és synoviális folyadék-felgyülemelés axiális síkú T2 súlyozott MRI képe. Inflammált arthrosis.



13. kép: Hoffa impingement szindróma és patella erózió axiális MRI T2 súlyozott képe.



14. kép: Coxarthrosis röntgenfelvételén, jobb oldalon enyhén beszűkült, baloldalon erősen beszűkült ízületi rés látható és erős osteophyta képződés a bal acetabulum peremszélén. Subchondralis szklerózis is ábrázolódik a bal acetabulumban.



15. kép: Coxarthrosis T2 súlyozott coronalis MRI képe. A femur fejben és acetabulumban subchondralis csontvelő ödéma látható.



16. kép: A térdízületben T2 súlyozott coronalis MRI vizsgálattal synoviális folyadék felszaporodás látható és mediálisan a teherviselő felszín alatt nagyfokú csontvelő ödéma látható. A procvolumen laterálisan erősen, mediálisan nagyobb fokban elvékonyodott. Laterálisan osteophyták láthatók, mediálisan meniscus szakadás. Az eminencia alatti csontvelő ödéma ACL szakadás következménye. Közvetett jele ennek a laterális subluxatio.

vizsgálata, a subacromialis tér „Y” felvétele, vagy a patella „alagút felvétele”. Utóbbi vizsgálatban 30 és 60 fokban hajlított térd esetében cranio-caudalis sugáriránnyal betekintve lehet ábrázolni a patello-femorális ízület congruenciáját vagy incongruenciáját, suluxációját.

Másik kiegészítő eljárás az álló helyzetben végzett térdfelvétel. Ennek előnye, hogy a testsúly terhelése alatt megnő az ép oldal és kóros oldal közötti különbség. Köztudott, hogy a degeneratív porccérelések előrehaladott stádiumában az elvékonyodott porcvolumen miatt elkeskenyedik a csontok kontúrok közötti rés. Korai porckárosodás esetében azonban éppen ellenkezőleg, a kóros porc duzzanata miatt növekszik a „térdízületi rés” – ha álló helyzetben készült a felvétel. Ennek egyik oka az, hogy a porccállomány korai sérülései a kollagén

mátrixban szorosan kötött víz kiszabadulása miatt vizenyőt okoznak. Másik oka a proteoglykán szintézis fentebb már ismertetett fokozódása, mely acromegalia esetében is jól ismert. Acromegáliában igen súlyos hyperostotikus arthrosis alakul ki (Forgács, 3)

A porcvizenyő igen korán kimutatható MRI vizsgálattal. Ennek alapja az, hogy a szabad víz és a molekulárisan kötött víz relaxációs ideje eltérnek egymástól. Ez T1 súlyozott szekvencia esetében szürke porcban fekete (csökkent jeladású) vizenyőt mutat, ezzel szemben T2 súlyozott szekvenciával szürke porcban fehér (fokozott jeladású) vizenyő látható. Legérzékenyebben a PD (proton density) szekvencia mutatja a kisebb különbségeket, mikor is a szürke porcban fehér (fokozott jeladás) a mátrix sérüléssel kapcsos-

latosan éppen kezdődő vizenyő-képződést is már kimutatja. Újabban már a porcállomány finomszerkezetét mutató speciális, magas felbontású antenna-tekercek helyezhetők az ízületekre, melyeket „microscopic coil” elnevezéssel említ a szakirodalom. Az alap-mágnes térerő növelésével akkor fokozható a részletgazdagság, ha az ilyen céltekercek is megvannak hozzá. Ezek alkalmazásával a porc rétegeinek elkülönített ábrázolása is lehetséges.

A mai klinikai gyakorlat jobb készülékei 1,5T és különleges berendezései 3T térerejűek. A T2-mapping olyan színkódolt térképeket hoz létre, melyen a porchibák okozta relaxációs egyenlenségek mértéke olvasható le. A T1-mapping eljárás ehhez hasonló, de jelentősége azért különleges, mert intravénásan beadott Gadolinium kontrasztanyag beépülését detektálja fizikai aktivitás (kb. egy órás járás) után végzett méréssel. A negatív töltésű Gd porckárosodás kapcsán hiányzó GAG helyére épül be, így színskálán kódolva feltérképezhető a GAG-hiány eloszlási mértéke. Az ilyen metszeti képekből számítástechnikai eljárásokkal a viszonyok térbelileg is szemléltethetők és virtuális 3D porcállomány rekonstrukciók állíthatók elő. Kísérleti berendezések 7-8T térerővel már a porc szövettanilag ismert mikrostruktúráját is ábrázolni képesek.

További új lehetőségek kutatása is elkezdődött. A stroke korai diagnosztikájában bevált diffúziós MRI továbbfejlesztésével jelent meg a „diffusion tensor imaging” (DTI). Ez a szoros felépítésű struktúrák orientációjának érzékeny kimutatására alkalmas eljárás. A fehérállományi rostok feltérképezéséhez használatos módszer már a porc mikro-architektúra vizsgálatára is kezdik alkalmazni és a porcminőség megítélésére lehet majd alkalmas.

Legújabbban a spektroszkópiás görbékén túl „spectroscopic imaging” eljárással igen érzékenyen ábrázolható az anyagcsere-folyamatokra jellemző kémiai komponensek eloszlása és ezek arányának kóros megváltozása.

A porckárosodás előrehaladtával fibrilláció, mikrofrakturák és eróziók jelennek meg a porcfelületen, valamint reaktív eltérések a subchondralis csontállományban. A korai eltérések csontvelő ödémával járnak, amit akkor lehet legkorábban kimutatni, ha zsírelnyomási technikák valamelyikével a csontvelő zsírtelítettségét kifejezzük. Ilyen eljárások például a zsír-kioltás (STIR), spektrális zsír-telítettség (szaturáció, SPIR, „FatSat”) vagy, ha szoros időzítéssel ellenfázisban kapjuk el a jelet (zsír-szeparáció, „FatSep”).

A folyamat előrehaladtával demarkációs jelenségek alakulnak ki, melyek félhold alakú vagy trianguláris formákat mutatnak. Amikor ezekben szklerózis is megjelenik, akkor már a röntgenfelvételen is látható lesz. Ennek során subchondralisan a jellegzetesen szorosan egymás mellett elhelyezkedő szklerotikus és demineralizált („pseudocystás”) formációk együttese alakul ki.

A peremszéli osteophyták periosteális újcsont képződ-

mények. Nem minden arthrosis esetében láthatók és nem is egyforma mértékben. Atrofiás arthrosisnak nevezik az osteophyta mentes, de nagy porc-pusztulással járó formát. Ezzel szemben hypertrophiás osteoarthropathia (proliferatív arthrosis) esetében az igen vastkos osteophyták fokozzák a mozgás-beszűkülést (váll, csipő) és okoznak kompressziót a neuro-foramenben. Egyesek összefüggést vélnek az osteoporosis és atrofiás forma, valamint a DISH és proliferatív forma között, valamint ezek női típusú és férfi típusú formákra kategorizálására vonatkozóan is vannak elképzelések. A DISH szindróma ízületi elváltozásait a hazai irodalomban Forgács (4) munkáiból ismerjük Valójában minden eset a két típus keveréke, ezen belül egyik, vagy másik tendencia dominanciájával. Gyakran látható „vacuum-jel”nek nevezett intraarticularis gázgyülem, mely az ízületi ürbe bejutott, de a microcirculatio zavara miatt bennrekedt nitrogén következménye.

A subchondralis eltérések nem csak morfológiailag fontosak, de a patogenesis folyamatára is utalnak. A degeneratív porcfolyamatok ugyanis nem csupán a porc betegségei, hanem a csont-porc morfológiai és funkcionális egységet érintő folyamat következményei. A demineralizáció hypoxiás károsodás következménye, melyre a csont szklerotikus reakciója a válasz. Ebbe belefér a subchondralis szklerózis és a periosteális reakció is.

## IRODALOM

1. *Bálint G.*: Arthrosis – a XXI. század járványa. LAM 2007.17. 713-715.
2. *Beat A. M., Stucki G., Frey D. et al.*: Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005. 52. 779-786
3. *Forgács S.*: Acromegaly In: J.Klippel, P. Dieppe (Eds.): *Rheumatology – Third edition* Gower Med. Publ. Mosby Year Book 2003.
4. *Forgács S.*: Diffus hyperostosis szindróma. *Osteol Közl.* 1995.3.10-18.
5. *Herrero-Beaumont G., Ivorra J. A. R., Trabado M. C. et al.*: Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arth Rheum* 2007.56.555-567.
6. *Pavelka K., Gatterová J., Olejarová M.*: Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2002. 162. 2113-2123
7. *Pelletier J. P., Martel-Pelletier J.*: The Novartis-ILAR Rheumatology Prize 2001 Osteoarthritis: from molecule to man. *Arthritis Res* 2002.4.13-19.
8. *Renginsten J. Y., Deroisy R., Rovati L., et al.*: Long term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo controlled clinical trial. *Lancet* 2001. 357. 251-256
9. *Uebelhart D., Malaise M., Marcolongo R. et al.*: Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004. 12. 269-276.