

# Polven artroosin etiologia

Jari Arokoski

Kuopion yliopisto kliininen laitos, KYS

Osteoarthritis (OA) can be considered as a group of joint diseases characterised by degenerative and regenerative structural changes in all joint tissues including cartilage, bone, synovium, and periarticular soft tissues. Both systemic and local factors affect the likelihood that a joint will develop OA. The integrity of the extracellular matrix is thought to be maintained by an equilibrium between the effects of suppressive mediators such as certain cytokines, proteolytic enzymes, NO and prostaglandins and anabolic factors such as circulating hormones and growth factors. Alterations in concentration of any of the components of the cytokine network may shift the equilibrium in favour of either overproduction of matrix proteins or towards degradation.

Nivelrikko eli artroosi on yleisin kaikista nivelsairauksista ja sen vaikutukset vanhenevan väestön toimintakykyyn ovat merkittävät. Nivelrikko on koko nivelen sairaus, jossa muutoksia nähdään niin nivelrustossa, luussa, nivelkalvossa kuin ympäröivissä lihaksissakin (1). Nivelrikolle on tyypillistä rustopinnan rikkoutuminen ja nivelruston häviäminen nivelpinnoilta, nivelkalvossa nähdään hypertrofiaa ja paikallisia tulehdusmuutoksia ja nivelen reunassa nähdään osteofyyttejä. Rustonalainen luu muotoutuu nivelrikossa uudelleen. Nivelen liikkeeseen osallistuvien lihaksen maksimaalinen voima pienenee ja nivelen asentotunto heikkenee.

Nivelmuutokset etenevät yleensä hitaasti vuosien kuluessa. Pelkät rustomuutokset voivat olla kivuttomia. Kipu syntyy nivelkapselin, subkondraalisen luun tai ligamenttien nosiseptoreiden ärsytyksestä. Kivun perifeeriset välittäjäaineet (esimerkiksi prostaglandiinit ja sytokiinit) voivat pahentaa nivelkipua lisäämällä nivelkudosten herkkyyttä muille ärsykkeille. Kivun voimakkuus ja nivelrikon radiologinen vaikeusaste eivät välttämättä korreloi keskenään.

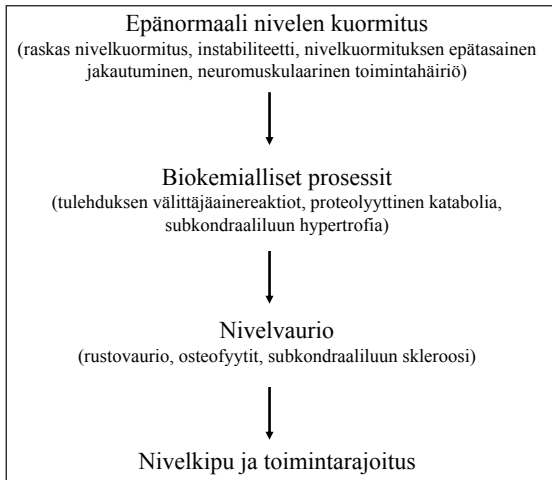
Vaikka tietämyksemme taudista on lisääntynyt epidemiologisten ja kokeellisten tutkimusten myötä, perimmäistä syytä nivelrikkoon ei vielä tiedetä tarkkaan. Nivelrikko ei ole "kulumasairaus", vaan nivelen solu- ja molekyylyitasolla tapahtuvien biokemiallisten

prosessien jatkumo, jossa on niin regeneratiivisia kuin degeneratiivisia tapahtumia (1–3). Nykykäsityksen mukaan poikkeavat mekaaniset kuormitusolosuhteet saisivat aikaan biokemiallisen tapahtumasarjan nivelrakenteissa, mikä johtaisi lopulta nivelvaurioon ja kiipuun (kuva 1) (4).

## Polvinivelrikon riskitekijät

Polvinivelrikko on lopputulos monista etiologisista tekijöistä, jotka voidaan jakaa systeemisiin ja paikallisiin biomekaanisiin riskitekijöihin. Systeemiset riskijät kuten ikä, liikapaino, sukupuoli, rotu ja perimä tekevät nivelruston haavoittuvammaksi paikallisille riskitekijöille. Nivelrikon paikan ja vaikeusasteen määräävät paikalliset biomekaaniset tekijät, esim. nivelen deformeetit, nivelvammat ja liikapaino. Tärkeimmät polvinivelrikon riskitekijät on esitetty taulukossa 1 (5).

Ikääntyminen on nivelrikon tärkein etiologinen riskitekijä. Perintötekijöistä rustokollageenin rakennevirhe voi altistaa nivelrikolle. Lihavuus on vahva polvinivelrikon riskitekijä riippumatta onko kyseessä symptomaattinen, radiologinen, tibiofemoraalinen tai patellofemoraalinen nivelrikko. Liikapainoisilla, joiden BMI on 30–35, on noin nelinkertainen polvinivelrikon riski verrattuna normaalipainoisiin (BMI<25). Polvivamman jälkeen nivelrikkoriski kas-



1. Hypoteesi nivelrikon patogeneesistä (1). Epänormaali nivelkuormitus käynnistää nivelessä biokemialliset prosessit johtuen nivelvaurioon ja kipuun.

vaa jopa viisinkertaiseksi. Polvinivelrikon vaara kasvaa raskaassa työssä ja polven taivuttelua vaativassa työssä. Tavanomainen vapaa-ajan liikunta ei lisää polvinivelrikon riskiä, mutta raskas liikunta (joukkue- ja voimalajit) näyttää lisäävän polvinivelrikon vaaraa.

### Nivelrikon patologis-anatomiset muutokset

Käsityksemme nivelrikkokehityksen patofysiologisista muutoksista perustuu ensisijaisesti eläinmalleista saatuun tietoon. Eläinkokeista saatu tieto ei kuitenkaan välttämättä ole suoraan sovellettavissa ihmiseen ja niin nivelrikkomallien kuin eläinlajienkin välillä on eroja. Vallitsevan käsityksen mukaan nivelrikko alkaa rustomuutoksilla nivelruston pinnallisesta vyöhykkeestä. On myös viitteitä siitä, että nivelen altistuminen liialliselle kuormitukselle voi ensin aiheuttaa subkondraaliluun paksunemisen ja jäykkenemisen, mikä puolestaan voi altistaa nivelruston normaalia suuremmille voimille ruston alaisen luun jouston pienentyessä. Tähän mennessä ei ole kuitenkaan yhteisesti hyväksyttyä käsitystä siitä, alkaako nivelrikon kehitys nivelrustosta vaiko jostain muusta nivelen kudoksesta.

Nivelrustossa nähtävät muutokset nivelrikon edetessä voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen (1). Ensimmäiseksi nähdään pinnallisen rustoväliaineen vaurioituminen ja muutoksia nivelruston rakenteessa, jonka seurauksena kudoksen vesipitoisuus nousee väliaineen kollageenisäikeistön rikkoutumisen vuoksi. Toisessa vaiheessa nähdään rustosolujen korjaava vaste, jolloin rustosolujen synteesiaktiiviteetti nousee, väliaineen

**Taulukko 1. Tärkeimmät polvinivelrikon riskitekijät.**

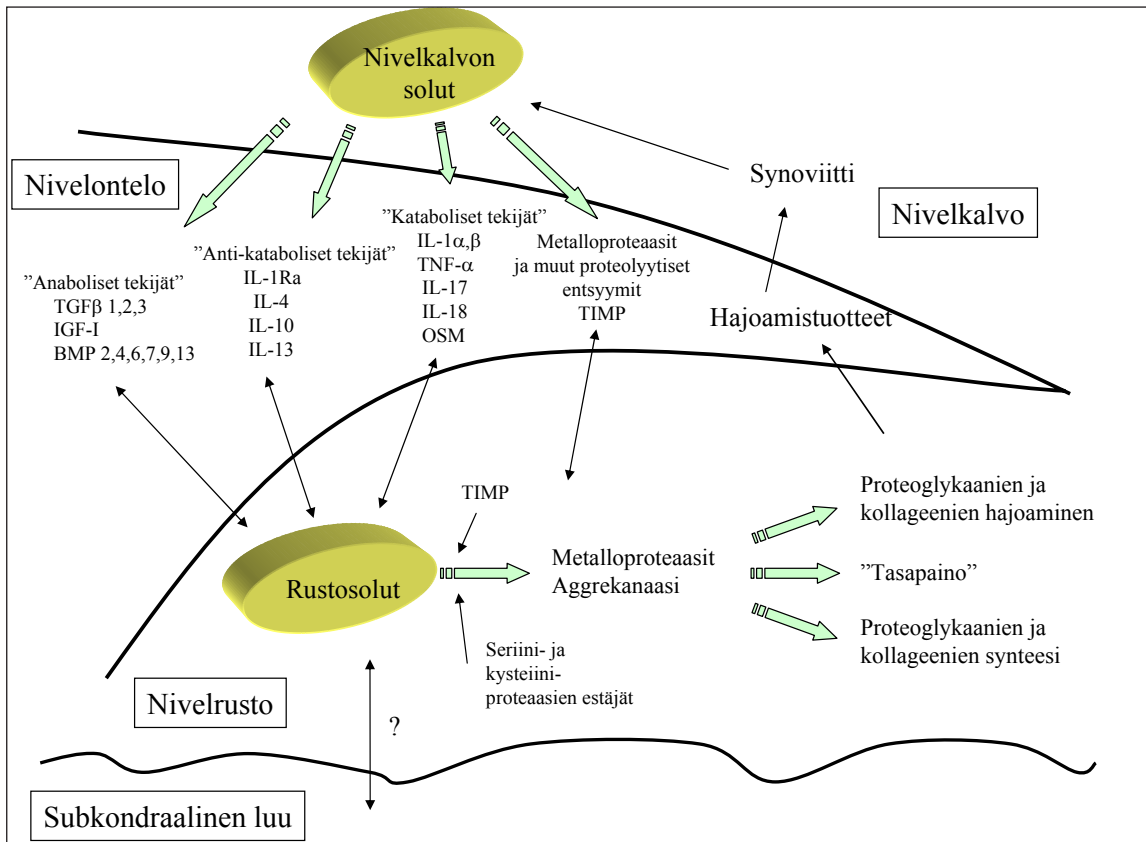
Riskitekijä	Yhteys
Ikä	+++
Ylipaino	+++
Polvivamma	+++
Raskas liikunta (joukkue- ja voimalajit)	++
Raskas fyysinen työ (kyykistely ja polven taivuttelu)	++
Nivelkierukan poisto	++
Perimä	++
Polven varus- tai valgusvirheasento	+

(+++) *vahva, (++) kohtalainen, (+) niukka*

rakenneosien hajoaminen lisääntyy ja rustopaksuus saattaa jopa kasvaa. Kolmannessa vaiheessa rustosolujen korjaava vaste pienenee, jolloin väliaineen määrä pienenee. Ruston pinnallinen osa hapsuuntuu (fibrillaatio) ja rustosta irtoaa pieniä palasia ja kudokseen syntyy aina luuhun asti ulottuvia halkeamia. Kollageenin tukivaruksensa menettänyt, rikkoontunut rustokudos ei pysty uusiutumaan ennalleen.

Nivelrikossa ruston proteolyttinen katabolia kiihtyy (kuva 2) (1–3). Soluväliaineen proteoglykaanien ja kollageeniverkoston pilkkomiseen osallistuvat erityisesti matriksin metalloproteasit (MMP) sekä aggregaasi (kuva 3). Proteasit hajottavat joko suoraan rustomatriksia tai aktivoivat muita latentteja proteaaseja. Metalloproteaseja on matriksissa inaktiivisina proentsymeinä, ja niiden aktivaatio on tarkoin säädelty. Se voi tapahtua sytokiinin, kasvutekijöiden, tulehdustekijöiden tai mekaanisten ärsykkeiden välityksellä. Tärkeimmät proteaasien kudoshäiriötekijät ovat TIMP (metalloproteasien kudosestäjät). Koe-eläinmalleista tunnetaan hyvin stromelysiiniin (MMP-3) aiheuttamat ja interleukiini-1:n (IL-1) ja tuumorinekroositekijä  $\alpha$ :n (TNF- $\alpha$ ) käynnistämät rustovauriot. Rustokudoksessa erityisesti typpioksidilla on havaittu olevan useita rustoa tuhoavia vaikutuksia, koska se aktivoi metalloproteinaasisynteesiä, inhiboi rustokudoksen proteoglykaani- ja kollageenisynteesiä.

Subkondraaliluun muutokset aiheutuvat yhden teorian mukaan voimakkaista, iskevistä kuormituksista, jotka aiheuttavat subkondraaliluuhun mikromurtumia, mikä johtaa subkondraaliluun paksunemiseen



2. Nivelrikossa nivelkalvolla, nivelontelossa, nivelrustossa tapahtuvat soluväliaineen hajoamista säättävät proteolyttiset järjestelmät, anaboliset, anti-kataboliset ja kataboliset tekijät.

ja jäykkemiseen itse asiassa jo ennen rustomuutoksia. Nivelrikossa subkondraaliluun osteoblastien aktiivisuus lisääntyy, jolloin subkondraaliluun tiheys ja paksuus kasvaa. Toisaalta nivelrikossa nähdään subkondraaliluussa myös luukudoksen resorptiota ja kystia. Kystamuodostuksen ajatellaan aiheutuvan osteoklastien paikallisesta resorptiosta ja fibroottisen kudoksen ilmaantumisesta sen jälkeen luun tilalle.

Nivelen reunassa rusto-luurajalla, nivelkapselin, ligamenttien ja jänteiden kiinnittymiskohdissa nähdään luun uudismuodoksen seurauksena ns. osteofyyttejä. Osa osteofyyteistä on rtg-negatiivista fibroottista rustoa, joka muuttuu myöhemmin endokondraalisen luutumisen kautta rtg-positiiviseksi. Osteofyyttejä nähdään samanaikaisesti subkondraalisen luun ja nivelruston muutosten kanssa, mutta osteofyyttien koko ei korreloi nivelruston degeneroitumisasteeseen.

Nivelrikon seurauksena nivelkapseli paksunee. Nivelkalvossa nähdään hypertrofiaa ja paikallisia tulehdusmuutoksia, mutta muutokset poikkeavat nivel-

reuman aiheuttamista muutoksista. Nivelkalvossa tavataan samoja kataboliaa kiihdyttäviä fibroblastien ja makrofaagien tuottamia sytokiinejä ja kataboliaa jarruttavia kasvutekijöitä kuin nivelrikkoisessa rustossa.

#### Kirjallisuus

1. Arokoski JPA, Lammi M, Kiviranta I, Jurvelin JS, Parkkinen J, Hyttinen M, ym: Nivelrikon etiopatogeneesi. Duodecim 2001;117:1617-1626.
2. Goldring MB, Goldring SR: Osteoarthritis. J Cell Physiol 2007;213:626-634.
3. Aigner T, van der Kraan P, van den Berg W: Osteoarthritis and inflammation – inflammatory changes in osteoarthritis synoviopathy. In: Buckwalter J, Lotz M, Stoltz J-F, editors. Osteoarthritis, inflammation and degradation: a continuum. Amsterdam: IOS Press; 2007. p. 219-235.
4. Brandt KD, Radin EL, Dieppe PA, van de Putte L: Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. Ann Rheum Dis 2006;65:1261-1264.
5. Arokoski JPA, Malmivaara A, Manninen M, Moilanen E, Ojala R, Ruuskanen J, ym: Polvi- ja lonkkanivelrikon hoito. Käypä hoito suositus Duodecim 2007;123:602-620.