

**Aus der Anatomischen Anstalt der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Vorstand: Prof. Dr. Christoph Schmitz

Knorpelmorphologie des Sprunggelenks bei Geschwistern

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Aurel Rambeck
aus
Oakland/USA
2010**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Felix Eckstein

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Hans-Heinrich Trouillier

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2010

Für Judith, Linnea und Alina

1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT	2
2.1 Funktion und Aufbau des Gelenkknorpels	2
2.2 Magnetresonanztomographie des Gelenkknorpels	5
2.3 Interindividuelle Variabilität der Gelenkknorpelmorphologie und Einflussgrößen.....	8
2.3.1 Interindividuelle Variabilität	8
2.3.2 Geschlecht	9
2.3.3 Alter.....	9
2.3.4 Körpergröße und Gewicht	10
2.3.5 Muskelmasse und Fettverteilung	10
2.3.6 Mechanische Stimuli	11
2.3.7 Genetische Faktoren	12
3. KONZEPTION DER STUDIE UND HYPOTHESEN	14
4. MATERIAL UND METHODEN	15
4.1 Probanden.....	15
4.2 Bildakquisition mit der MRT	15
4.3 Digitale Bildverarbeitung	15
4.4 Statistische Analyse	16
5. ERGEBNISSE	17
5.1 Ähnlichkeit der Messwerte der Geschwister im Vergleich zur interindividuellen Variabilität	17
5.2 Knorpelmorphologie der Geschwister im Vergleich zu Nichtverwandten.....	18
5.3. Korrelationen der Differenzen der Knorpelparameter zwischen Geschwistern mit den Differenzen anthropometrischer Parameter	23
5.4 Korrelation einzelner Knorpelplatten untereinander am Sprunggelenk.....	23
6. DISKUSSION	24
6.1 Methodendiskussion.....	24
6.1.1 Probandenauswahl.....	24
6.1.2 Messung der Knorpelmorphologie	25
6.2 Ergebnisdiskussion	26
6.3 Schlussfolgerungen	30
7. ZUSAMMENFASSUNG	31
8. LITERATURVERZEICHNIS	33

10. LEBENSLAUF	65
11. DANKSAGUNG	66

1. Einleitung

Gelenkerkrankungen führen gerade bei älteren Patienten zu einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität durch Funktionseinschränkung und Schmerzen. Die Osteoarthritis als wichtigste degenerative Gelenkerkrankung betrifft aktuell schätzungsweise 20 Millionen Amerikaner; diese Zahl soll sich in den nächsten 20 Jahren noch verdoppeln (Lawrence et al. 1998). In Deutschland leidet bereits jeder Zwanzigste unter 30 Jahren an einer Osteoarthritis, bei über 60-Jährigen bereits jeder Zweite (Schneider et al. 2005). Das laufende Jahrzehnt wurde von der WHO als „Bone and Joint Decade“ ausgerufen, wovon man sich neue Impulse für die Forschung in diesem Bereich erhofft hat (Woolf et al. 2000).

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) steht der Wissenschaft ein ausgezeichnetes und inzwischen in zahlreichen Untersuchungen validiertes Werkzeug zur Quantifizierung der Knorpelmorphologie (Dicke, Volumen, Knorpel-Knochengrenze und Gelenkfläche) zur Verfügung. Der maßgebliche Vorteil gegenüber den konventionellen Röntgenverfahren ist, dass mittels Kernspintomographie alle artikulären Strukturen erfasst werden und somit das Gelenk als Ganzes beurteilt werden kann. Darüber hinaus wird in der MRT-Untersuchung der Gelenkknorpel direkt dargestellt und es können quantitative Volumen- und Dickenmessungen durchgeführt werden.

Zum Verständnis pathologischer Veränderungen am Gelenkknorpel ist ein Wissen um die physiologische Knorpelmorphologie und ihre hohe interindividuelle Variabilität von Bedeutung. In einigen vorhergehenden Arbeiten wurde geprüft, welche Faktoren die Variabilität der Knorpelmorphologie am Knie bestimmen. Während Körpergröße, Geschlecht, Gewicht, Lebensalter und körperliche Aktivität nur einen geringfügigen Einfluss auf Knorpeldicke, -volumen und -fläche besitzen (Eckstein et al. 2001a, 2002c, 2004, Faber et al. 2001, Hudelmaier et al. 2001, 2003), geht man davon aus, dass genetische Faktoren einen deutlich größeren Einfluss haben (Zhai et al. 2004, 2005). Während in den o.g. Arbeiten der Einfluß der Genetik auf die Knorpelmorphologie am Kniegelenk gemessen wurde, sollte in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der Genetik auf den Sprunggelenksknorpel geprüft werden. Das Sprunggelenk ist vor allem deshalb interessant, weil dort kaum Osteoarthritis auftritt und daher auch beim Erwachsenen physiologische Verhältnisse vorliegen. Gelenke mit dünnerem Knorpel, wie z.B. das Sprunggelenk, stellen höhere Ansprüche an die Untersuchungsmethode. Al-Ali et al. (2002) konnten am Sprunggelenk zeigen, dass diese Problematik mit Hilfe spezieller MRT-Techniken weitestgehend gelöst werden kann.

Siedek (et al. 2002) zeigten in einer Untersuchung an monozygoten Zwillingen dass die Variabilität der Knorpelmorphologie der Zwillinge an Sprung- und Kniegelenk deutlich geringer ist, als die interindividuelle Variabilität bei nichtverwandten Individuen.

Ziel der folgenden Studie war es, diesen genetischen Einfluss auf die Morphologie des Sprunggelenkknorpels, mit Hilfe von MRT-Untersuchungen an 14 jungen, erwachsenen, gleichgeschlechtlichen Geschwisterpaaren im Vergleich mit Nichtverwandten beziehungsweise mit monozygoten Zwillingen (Siedek et al. 2002) zu überprüfen.

Außerdem war es von Interesse, ob anthropometrische Parameter wie Körpergröße und Gewicht für Unterschiede in der Knorpelmorphologie von Geschwistern verantwortlich sind.

2. Literaturübersicht

2.1 Funktion und Aufbau des Gelenkknorpels

Gelenke ermöglichen im Zusammenspiel mit der Skelettmuskulatur die Fortbewegung und Interaktion des Menschen mit seiner Umwelt. Darüber hinaus reduzieren sie die auftretenden Biegekräfte und gewährleisten eine mechanisch effiziente Gewebeverteilung am Skelett (Pauwels 1965, 1980). Der Gelenkknorpel, der die artikulierenden Gelenkflächen überzieht, ermöglicht hierbei ein nahezu reibungsloses Gleiten der Gelenkflächen übereinander sowie eine gleichmäßige Kraftübertragung auf das benachbarte Skelettelement. Schon bei normalem Gang treten am Hüftgelenkknorpel Kräfte von ca. 300% des Körpergewichtes auf, die sich in Extremsituationen auf bis zu 800% erhöhen können (Bergmann et. al 1993). Am Sprunggelenk können bereits beim normalen Gehen Kräfte von 500% des Körpergewichts auftreten (Stauffer und Segal 1981, Procter und Paul 1982, Müller-Gerbl 2001).

Der Gelenkknorpel verfügt über eine einzigartige strukturelle Organisation und Zusammensetzung (Buckwalter und Mankin 1997) und über eine hohe metabolische Aktivität (Mow et al. 1993), die ihm jene hochspezifischen Eigenschaften verleihen um die regelrechte Funktion eines Gelenkes zu gewährleisten, sowie um die strukturelle Integrität zu wahren. Die Chondrozyten liegen zum Teil in Gruppen (Chondrone) in die von ihnen gebildete extrazelluläre Matrix eingebettet und machen nur ca. 2-4% des gesamten Knorpelvolumens aus. Die Interzellulärsubstanz besteht größtenteils aus Wasser (60-80%) und gelösten Ionen sowie aus einer Matrix aus Kollagenfibrillen (60%), Proteoglykanmolekülen (30%), Glykoproteinen und Lipiden (10%). Die Kollagenfibrillen bestehen zum größten Teil aus Typ II-Kollagen (95%) und sind durch Kollagenfibrillen der Typen IX und XI vernetzt (Kuettner

et al. 1998). Die Proteoglykane bestehen aus einer zentralen Disacharidkette (Hyaluronsäure), an die mehr als 100 Proteoglykanmonomere, so genannte Aggrekane, gebunden sind (Mow und Ratcliffe 1997). An ihre geladenen Seitenketten (Chondroitinsulfat und Keratansulfat) können die Aggrekane große Mengen von Kationen und Wassermoleküle binden, wodurch ein endosmotischer Quellsdruck von 0,2 MPa (Megapascal) erzeugt wird. Dieser setzt das Kollagengerüst unter eine erhebliche hydrostatische Spannung (Maroudas 1976). Innerhalb des nichtkalzifizierten Gelenkknorpels ist unter anderem anhand der Ausrichtung der Kollagenfibrillen eine Unterscheidung von 3 Schichten möglich. In der obersten Schicht verlaufen die Fibrillen parallel zur Gelenkoberfläche, was ihr den Namen Tangentialzone (Superficialzone) verleiht. In der mittleren, so genannten Transitionalschicht, weisen die Fasern keine spezielle Vorzugsrichtung auf, während sie in der tiefen Schicht, der sogenannten Radiärzone, senkrecht in die darunter liegende verkalkte Zone einstrahlen (Modl et al. 1991, Hunziker 1992, Recht und Resnick 1994, Kuettner und Thonar 1998, Silver et al. 2001). Den größten Anteil an der Knorpeldicke nimmt die radiäre Zone mit 40-70% ein, danach folgen die Transitional- (20-50%) und die Tangentialzone (10%) (Glaser und Putz 2002). Auch im chemischen Aufbau ist eine Schichtung wieder zu erkennen: So nehmen Wasser- und Kollagengehalt von der Transitionalschicht in Richtung der kalzifizierten Zone ab, während der Proteoglykangehalt in der Transitionalzone am höchsten ist (Mow und Ratcliffe 1997). Die Chondrozyten der unterschiedlichen Schichten unterscheiden sich außerdem in ihren Funktions- und metabolischen Eigenschaften (Hauselman et al. 1996, Takagi et al. 1998).

Der hyaline Knorpel weist in den verschiedenen Gelenken unterschiedliche Eigenschaften auf. Im Vergleich zum Kniegelenk zeigt das Sprunggelenk eine deutlich höhere Chondrozytendichte, die darüber hinaus mehr Proteoglykane synthetisieren (Huch 2001, Eger et al. 2002, Kuettner und Cole 2005). Die Chondrone im Sprunggelenk bestehen in der Regel aus 2-4 Chondrozyten, im Kniegelenk aus einzelnen Chondrozyten (Schuhmacher et al. 2002, Kuettner und Cole 2005). Weiterhin zeichnet sich der Knorpel im Sprunggelenk durch einen niedrigeren Wassergehalt und eine geringere hydraulische Permeabilität aus. Diese Eigenschaften haben ein höheres Gleichgewichtsmodul und eine höhere dynamische Steife zur Folge (Treppo et al. 2000). Außerdem sind die Sprunggelenkschondrozyten widerstandsfähiger gegenüber Belastung und Verletzungen als Chondrozyten anderer Gelenke, was Kang et al. (1998) anhand der durch Fibronectin bedingten Reduktion der Proteoglykansynthese und Eger et al. (2002) anhand der Hemmung der

Chondrozytensyntheseaktivität durch Interleukin 1 β aufzeigten. Der Sprunggelenksknorpel reagiert darüber hinaus weniger auf katabole Faktoren (Schuhmacher et al. 2002) und hat durch die bereits erwähnte höhere Syntheserate an Proteoglykanen eine bessere Heilungstendenz als der Kniegelenksknorpel (Kuettner und Cole 2005). Aurich et al. (2005) zeigten bei frühen arthrotischen Veränderungen des Sprunggelenks einen deutlich erhöhten Matrixturnover. Möglicherweise sind diese Eigenschaften neben mechanischen Faktoren der Grund für die niedrigere Arthroseprävalenz im Sprunggelenk im Vergleich zum Kniegelenk (Dieppe et al. 1992, Felson 1995, Huch et al. 1997, Huch 2001, Okma-Keulen und Hopman 2001, Eger et al. 2002).

In diversen Untersuchungen wurde beobachtet, dass sich Chondrozyten sowohl in ihrer Morphologie (Bachrach et al. 1995, Mobasher et al 2002) als auch in ihrem Syntheseverhalten an mechanische Stimuli anpassen. Hierbei kommt es unter dynamischer Belastung zu einer Zunahme der Syntheserate der Chondrozyten, insbesondere von Kollagen und Proteoglykanen (Sah et al. 1989, Urban 1994). Unter statischer Belastung kommt es dagegen zu einer Hemmung des Knorpelstoffwechsels (Urban 1994, Kim et al. 1995, Buschmann et al 1996, Smith et al 1996). Jones et al (1982) konnten eine Dosisabhängigkeit der durch statische Belastung induzierten verminderten Matrixsynthese zeigen. Li et al (2001) zeigten an bovinen Knorpelzellkulturen nach 24-stündiger, statischer Belastung mit 84kPa eine Inhibition der Glykosaminoglykan- und DNA-Synthese, während es durch eine im Anschluss daran durchgeführte dynamische Belastung zu einem gegenteiligen Effekt kam. Lee et al (2002) konnten eindrucksvoll die Hemmung des Knorpelmetabolismus unter statischer Belastung demonstrieren. Es kam zu einer Reduktion der Sauerstoffaufnahme und Laktatproduktion durch Hemmung der Glykolyse mit der konsekutiven Abnahme intrazellulären ATPs. Darüber hinaus wurde die Aktivität des GLUT-Glucosetransporters gehemmt. Für diese Stoffwechselveränderungen wurde als mögliche Ursache eine veränderte Aktivität von Enzymen der Glykolyse (insbesondere der Phosphofruktokinase) infolge einer Veränderung des intrazellulären pH-Wertes und der Ionenkonzentration als Folge der durch Knorpelkompression verursachten Flüssigkeitsverschiebung verantwortlich gemacht.

Dass die Frequenz der dynamischen Belastung einen spezifischen Einfluss auf die Knorpelmorphologie hat, zeigten Sah et al (1989). Bei niedrigen Frequenzen (0,0001 bis 0,001 Hz) kam es zu einer Flüssigkeitsabsonderung aus dem Knorpel, während im höheren Frequenzbereich (0,01 bis 1 Hz) Flüssigkeit aufgenommen und der hydrostatische Druck gesteigert wurde.

2.2 Magnetresonanztomographie des Gelenkknorpels

Mit der Magnetresonanztomographie steht der Medizin ein diagnostisches Instrument zur Verfügung welches nichtinvasiv und nach dem heutigen Kenntnisstand unter Beachtung bestimmter Kontraindikationen (Hutton und Vennart 1995) weitgehend unbedenklich ist. In einer aktuellen Untersuchung konnte ein genotoxischer Effekt durch das MRT nicht ausgeschlossen werden (Simi et al. 2008). Hier muss in weiteren Untersuchungen die Unbedenklichkeit erneut geprüft werden (Hartwig et al. 2009). Beim jetzigen Wissensstand kann allerdings davon ausgegangen werden, dass das MRT deutlich weniger biologische Schäden verursacht als die konventionellen radiologischen Untersuchungstechniken. Daher bietet es sich neben der klinischen Diagnostik (Azer et al. 2004, Li et al. 2005, Recht et al. 2005) auch bei asymptomatischen Patienten und für wissenschaftliche Untersuchungen an gesunden Probanden an.

Die MRT konnte in zahlreichen Untersuchungen sowohl für die Darstellung von Knorpeldefekten (Boegard et al. 1998, Wluka et al. 2002, Ding et al. 2005a-d, Cicuttini et al. 2005a) als auch der Knorpelmorphologie (Volumen, Dicke, Gelenkfläche, Knorpel-Knochengrenze) (Eckstein et al. 2005, 2006a, 2006b, 2007, Gratzke et al. 2007, Li et al. 2008, Guermazi et al. 2008, Guermazi 2009) als valide, akkurate und gut reproduzierbare bildgebende Untersuchung etabliert werden.

Gerade bei der Beurteilung der Knorpelmorphologie ist die MRT dem konventionellen Röntgen insofern überlegen, als letzteres den Knorpelverlust bei Osteoarthrose nur indirekt durch eine Verschmälerung des Gelenkspaltes nachweisen kann, während im MRT jede im Gelenk vorliegende Struktur (einschließlich Knorpel, Menisken, Bänder etc.) ohne störende Überlagerungen direkt abgebildet und quantitativ bestimmt werden kann (Peterfy 2002, Eckstein et al. 2006, Cibere 2006, Hunter et al. 2009). In einer Kohorte von 58 Patienten mit Knieschmerzen, die konventionell-radiologisch unauffällig waren, zeigten sich kernspintomographisch in 26% hochgradige Knorpeldefekte (die komplette Knorpeldicke betreffend), und in 10% immerhin noch mittelgradige Knorpelschäden (>50% der Knorpeldicke). Die radiologische Beurteilung des Kniegelenkes kann nur die Gelenkspaltweite als Surrogatparameter für den Zustand des Gelenkes erheben, diese ist jedoch auch durch die meniskale Subluxation (Gale et al. 1999), Ergüsse und andere Gelenkstrukturen (Adams et al. 1999) sowie falsche Positionierung des Kniegelenks und andere radiologische Faktoren beeinflusst (Buckland-Wright et al. 1995, Cibere 2006) und eignet sich somit nicht ideal für Messungen der Knorpeldicke und des Knorpelvolumens. In

zahlreichen Studien wurde eine schlechte Übereinstimmung der Knorpeldicke und dem Zustand der Knorpeloberfläche von arthroskopischem und konventionellem radiologischem Befund festgestellt (Fife et al. 1991, Brandt et al. 1991, Karvonen et al. 1994, Karvonen et al. 1998, Smith et al. 1999).

Einen wichtigen Parameter für die Qualität der Aufnahmen stellt die Ortsauflösung der verwendeten MRT-Aquisition dar. Diese ist verständlicherweise bei Gelenken mit dünneren Knorpelschichten von besonderer Bedeutung. Da die Akquisition der Bilder sowie die für quantitative Messungen notwendige Bildbearbeitung am Computer zeitintensiv ist, wurde in verschiedenen Arbeiten untersucht, inwiefern eine Reduktion der Auflösung zu einer Verschlechterung der Aussagekraft der Bilder führt. Eckstein et al. (2005) zeigten in einem Vergleich von Messungen mit 1,5 und 1 mm Schichtdicke eine Reduktion des Präzisionsfehlers für Knorpelvolumen und -dicke im Kniegelenk von 2,6% und 2,5% auf 2,1% und 2,0%. Im Sprunggelenk fanden Al-Ali et al. (2002) bei einer Auflösung von $0,125 \times 0,125 \times 1 \text{ mm}^3$ einen Variationskoeffizient von 3,8% bis 7,0% für das Knorpelvolumen, von 3,7% bis 10,9% für die mittlere Knorpeldicke und von 2,9 bis 7,1% für die Gelenkoberfläche. Eckstein et al. (2004) sowie Siedeck et al. (2002) zeigten für das Sprung- und Kniegelenk (Knorpelvolumen, Gelenkflächengröße und mittlere Dicke) nur mäßige Korrelationen, so dass aus dem Sprunggelenksknorpelvolumen nicht verlässlich auf das des Kniegelenks geschlossen werden kann.

Für die Untersuchung der Morphologie des Knorpels ist die genaue Abgrenzbarkeit der Knorpelknochengrenze sowie der Gelenkknorpeloberfläche von der Synovialflüssigkeit essentiell, um die quantitativen Knorpelmessungen (Volumen, Dicke, Gelenkfläche) durchführen zu können. In jüngerer Zeit wird die T1-gewichtete Gradientenechosequenz mit Fettunterdrückung als die am besten geeignete Untersuchungsmethode für diese Anwendung gesehen (Recht et al. 1993). Die Fettunterdrückung wird durch einen Vorimpuls gewährleistet, der die im Fett enthaltenen Protonen absättigt, so dass diese während des eigentlichen Akquisitionsvorganges kein Signal mehr abgeben können (Recht et al. 1993). Dies ist von Bedeutung, da sowohl Fettgewebe als auch Knorpel im T1-gewichteten MRT hell erscheinen und somit der Kontrast verschlechtert würde. Eine weitere Möglichkeit stellen so genannte Sequenzen mit selektiver Wasseranregung dar, die nur die wassergebundenen Protonen anregen. Dies ermöglicht niedrigere Repetitionszeiten mit folglich erniedrigten Akquisitionszeiten (Hardy et al. 1998; Hyhlik Dürr et al. 2000, Graichen et. al 2000, Glaser et. al 2000).

Die meisten Untersuchungen an Gelenken mit der MRT liegen für das Kniegelenk vor, wohl vor allem deshalb, weil dieses Gelenk am frühesten und häufigsten von der Arthrose betroffen ist und weil es die höchste Knorpeldicke aufweist. Volumenmessungen des Kniegelenkknorpels auf Basis von T1-gewichteten, fettunterdrückten Gradientenechosequenzen weichen durchschnittlich um höchstens 5-10% von der Wasserverdrängungsmessung des chirurgisch entfernten Gelenkknorpels (Peterfy et al. 1994; Dupuy et al. 1996; Piplani et al. 1996; Cicuttini et al. 1999), von anatomischen Schnitten (Sittek et al. 1996; Eckstein et al. 1996) und von der CT-Arthrographie ab (Eckstein et al. 1998b, 2000). Auch die regionale Knorpeldickenverteilung kann mit der MRT adäquat dargestellt werden; dies wurde im Vergleich zu anatomischen Schnitten (Eckstein et al. 1996, Kladny et al. 1996, Muensterer et al. 1996, Sittek et al. 1996), zum A-mode Ultraschall (Eckstein et al. 1997) und zur Stereophotogrammetrie (Cohen et al. 1999) gezeigt. Graichen (et al. 2000) und Peterfy (et al. 1995) validierten die MRT-Messungen auch an Gelenken mit dünnen Knorpelplatten (Schulter und MCP-gelenk).

Die Reproduzierbarkeit (Präzision bei Repositionierung) von Knorpelvolumen- und dickemessungen im Kniegelenk wurde als relativ hoch befunden (Peterfy et al. 1994; Pilch et al. 1994; Marshall et al. 1995; Dupuy et al. 1996; Eckstein et al. 1996b, 1998; Kshirsagar et al. 1998; Cicuttini et al. 1999; Stammberger et al. 1999a, Burgkart et al. 2001, Eckstein et al. 2002b, Trattinig et al. 2009). Die höchste Präzision konnte mit einem Variationsquotienten von 1% an der Patella erreicht werden (Eckstein et al. 2000a), während in den anderen Regionen des Kniegelenkes Präzisionsfehler von 2-4% angegeben wurden, was deutlich unter der interindividuellen Variabilität liegt (Heudorfer et al 2000; Hyhlik Dürr et al. 2000, Eckstein et al. 2002a). An anderen Gelenken ist die räumliche Auflösung (Link et al. 1998) bzw. die Verwendung eines stärkeren Magnetfeldes (Schibany et al. 2005) oder spezieller Sequenzen (Tan et al. 1996) aufgrund der geringeren Gelenkknorpeldicke (Adam et al. 1998) noch kritischer als am Kniegelenk. Peterfy et al. (1995) konnte in einer Untersuchung eine befriedigende Genauigkeit und Präzision für Messungen der Metakarpophalangealgelenke feststellen. Graichen et al. (2000, 2003) zeigten an Schultergelenkpräparaten gute Übereinstimmungen zwischen MRT- und Wasserverdrängungsmessung sowie am Ellbogengelenk zwischen der MRT-basierten Messungen im Vergleich zur CT-Arthrographie und zum A-mode Ultraschall. Im Bereich des Fußes mit Gelenkknorpeldicken zwischen 0,5-0,9 mm konnten Al-Ali et al. (2002) Präzisionsfehler zwischen 2,1 und 10,9% für einzelne Gelenke sowie geringere Fehler (<3%) für Kumulationsmessungen mehrerer Gelenke feststellen. Vanwanseele et al. (2004) fanden in einer Studie bei MRT-Messungen am

Humerusknorpel eine Präzision von 4,5% (Variationskoeffizient) bei 4 Wiederholungsmessungen.

2.3 Interindividuelle Variabilität der Gelenknorpelmorphologie und Einflussgrößen

2.3.1 Interindividuelle Variabilität

Die interindividuelle Variabilität von morphologischen Knorpelparametern wurde in zahlreichen Studien hauptsächlich am Kniegelenk untersucht. Dort zeigten sich Variationskoeffizienten im Bereich von 20 bis 27% (Eckstein et al 1998a, Heudorfer et al. 2000, Eckstein et al. 2001a, Hudelmaier et al. 2001, Hunziker et al. 2002, Burgkart et al. 2003). Springer et al. (1998) untersuchten die interindividuelle Variabilität des Gelenknorpels am Ellenbogengelenk im MRT. Dabei ermittelten sie für das Humerus- und Ulnagesamtknorpelvolumen Variationskoeffizienten von 24% und 19% und für die mittlere Humerusdicke von 12%. Die deutlich höhere interindividuelle Variabilität der Knorpelvolumina im Vergleich zu den Knorpeldicken erklärten die Autoren damit, dass das Knorpelvolumen im Unterschied zur Knorpeldicke von der variablen Gelenkgröße abhängt.

Al-Ali et al. (2002) untersuchten die Knorpelparameter an den Fußgelenken (16 gesunde Probanden, 8 Frauen, 8 Männer, Alter 22-27 Jahre). Am oberen Sprunggelenk wurden Werte für die distale Tibia (Facies articularis inferior tibiae), den proximalen (trochlea tali) und distalen Talus (Facies articularis calcanea posterior), sowie für den proximalen Calcaneus (Facies articularis talaris posterior) ermittelt. Die Variationskoeffizienten lagen hier zwischen 25 und 30% für das Knorpelvolumen, 15-21% für die mittlere Dicke, 16-22 % für die maximale Dicke, 15% bis 20% für die Größe der Gelenkfläche und 15% bis 19% für die Größe der Knorpelknochengrenzfläche (s. Tabelle 1)

Tabelle 1: Interindividuelle Variabilität (Variationskoeffizient in %) von morphologischen Knorpelparametern am Sprunggelenk (8 weibliche, 8 männliche Probanden - nach Al-Ali et al. 2002)

	Volumen	mittl. Dicke	max. Dicke	Gelenkfläche	Knorpel-Knochengrenze
Facies articularis inferior tibiae	30,2	18,3	22,1	18,4	17,5
Trochlea tali	28,2	21,3	22,4	19,7	19,3
Facies articularis calcanea posterior	25,0	15,4	17,3	14,9	15,4
Facies articularis talaris posterior	26,2	15,3	16,2	15,9	15,2

2.3.2 Geschlecht

Mehrere Studien befassten sich mit dem Geschlecht als Einflussgröße auf quantitative Knorpelparameter und fanden in Einzelschnitten an Sektionspräparaten (Eckstein et al. 1992) sowie am Lebenden bei männlichen Probanden höhere Knorpeldicken als bei weiblichen Personen (Karvonen et al. 1994, Dalla Palma et al. 1997). Diese Studien sagen jedoch nichts über die gesamte Knorpelverteilung in einem Gelenk aus, da nur einzelne Schnitte betrachtet wurden. Cicuttini et al. (1999) konnten einen signifikanten Unterschied des Knorpelvolumens an Patella und Femur im Geschlechtervergleich nachweisen, der auch nach Normalisierung auf Alter, Körpergröße und Körpergewicht fortbestand. Auch Jones et al. (2000) fanden an Kindern und Jugendlichen ein um 16-31% höheres Knorpelvolumen bei den männlichen Probanden; in einer MRT-Verlaufsstudie zeigten sie ebenfalls eine signifikant höhere Zunahme des Knorpelvolumens bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Jugendlichen (Jones et al. 2003).

Faber et al. (2001) sowie Otterness und Eckstein (2007) zeigten mit der MRT geringere Kniegelenksknorpeldicken und – volumina bei Frauen; diese blieben auch nach Normalisierung auf Körpergröße und Gewicht signifikant. Darüber hinaus konnten sie in ihrer Arbeit darstellen, dass dem bei Männern höheren Knorpelvolumen nicht so sehr Unterschiede in der Knorpeldicke, sondern größere Gelenkflächen als beim weiblichen Geschlecht zugrunde liegen.

2.3.3 Alter

Karvonen et al. (1994) dokumentierten in einer Untersuchung eine altersabhängige signifikante lineare Abnahme der Knorpeldicke an den medialen und lateralen Femurkondylen sowohl bei gesunden als auch bei an Osteoarthrose erkrankten Patienten. Allerdings konnte die Reduktion der Knorpeldicke ähnlich wie bei Dalla Palma et al. (1997) nur an den gewichttragenden Anteilen des Kniegelenkes, nicht aber an der Patella sowie den posterioren Kondylen nachgewiesen werden. Ding et al. (2005d) zeigten für alle Kniegelenkskompartimente eine negative Korrelation der Knorpeldicken mit dem Alter (-0,013 bis -0,035 mm/Jahr; $p < 0,05$), eine Reduktion des Knorpelvolumens erreichte jedoch nur für die Patella Signifikanz (-11,5 μl /Jahr; $p < 0,05$). Hudelmaier et al. (2001) wiesen in einer Studie an 30 Probanden im Alter zwischen 50-78 Jahren im Vergleich mit 95 Probanden im Alter von 20-30 Jahren am Femurknorpel eine signifikant geringere Knorpeldicke im hohen Alter für beide Geschlechter nach, während die patellare Knorpeldicke nur bei älteren Frauen

signifikant erniedrigt war. Am tibialen Gelenkknorpel wurde eine tendenziell erniedrigte Knorpeldicke beobachtet. In einer weiteren Studie konnten Hudelmaier et al. (2003) eine signifikante Abnahme der Knorpeldicke um 4% pro Lebensjahrzehnt bei Frauen nachweisen, bei Männern zeigte sich nur ein Trend in diese Richtung.

2.3.4 Körpergröße und Gewicht

In mehreren Untersuchungen wurden anthropometrische Größen wie Körpergröße und -gewicht als Einflussfaktoren auf die Eigenschaften des Gelenkknorpels untersucht. So konnten Castriota-Scanderberg und De Micheli (1995) in sonographischen Untersuchungen an Kindern eine signifikante Abhängigkeit der Femurknorpeldicke von Körpergröße und Gewicht erfassen. Shepherd und Seedhorn (1999) untersuchten an Leichen mit einer Nadelstanzbiopsie die Knorpeldicken an Sprung-, Knie- und Hüftgelenk. Die Körpergröße korrelierte hierbei mit der mittleren Dicke am Knie- ($r=0,6$, $p>0,05$) und Hüftgelenk ($r=0,77$, $p<0,01$). Am Sprunggelenk zeigte sich eine Korrelation mit dem Bodymassindex ($r=0,07$, $p<0,05$). Die Abhängigkeit der Knorpelmorphologie von Körpergewicht und Größe ist jedoch nur schwach ausgeprägt (Dalla Palma et al. 1997, Eckstein et al. 1998a, 2001a, 2001b, Cicuttini et al. 1999, Jones et al. 2000, Eckstein et al. 2001a, Faber et al. 2001, Hudelmaier et al. 2003). Die Körpergröße weist eine höhere prädiktive Bedeutung für Knorpelparameter auf als das Gewicht (Hudelmaier et al. 2001).

2.3.5 Muskelmasse und Fettverteilung

Cicuttini et al. (2005b) untersuchten die Auswirkungen von Muskelmasse und Fettverteilung auf den Kniegelenksknorpel. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Knorpelvolumen des medialen Tibiaplateaus und der Muskelmasse der unteren Extremität (sowie der Gesamtmuskelmasse). Diese blieb auch nach Normalisierung auf Körpergewicht, Größe, Alter, BMI und Gelenkflächengröße des medialen Tibiaplateaus signifikant. Eine negative Korrelation zwischen dem medialen Tibiaknorpelvolumen und der Fettmasse der unteren Extremität und des Gesamtkörperfetts war nach Normalisierung auf die o.g. Parameter jedoch nicht signifikant. Hudelmaier et al. (2003) zeigten positive Korrelationen zwischen Kniegelenksknorpelvolumen und Querschnittsflächen der Muskulatur der unteren Extremität. Dabei zeigte die Oberschenkelmuskulatur höhere Korrelationen als die des Unterschenkels.

2.3.6 Mechanische Stimuli

In zahlreichen Tierversuchen wurde eine funktionelle Anpassungsfähigkeit des Knorpels festgestellt, wobei die Ergebnisse jedoch recht widersprüchlich sind (Vanwanseele et al. 2002 a, b). Kiviranta et al. (1988) beobachteten bei jungen Hunden, die einem 15 wöchigen, moderaten Lauftraining (1 Stunde am Tag mit 4 km/h) unterzogen wurden, eine Zunahme der Knorpeldicke am femoralen Gelenkknorpel des Femoropatellargelenkes sowie dem lateralen Femurkondylus um 20-23%. Diese Dickenzunahme zeigte sich in anderen Gelenkanteilen in geringerem Umfang und blieb im kalzifizierten Knorpel völlig aus. King et al. (2005) zeigten an der Vordergliedmaße von Hasen eine Reduktion des unkalzifizierten Knorpels unter Belastung, der kalzifizierte Knorpel blieb jedoch unverändert. Newton et al (1997) fanden bei einer Untersuchung an Hunden unter normaler und starker Belastung keine Unterschiede in Hinblick auf die Knorpeldicke sowie mechanische und kompositionelle Messgrößen.

Am Menschen untersuchten Muehlbauer et al. (2000) die funktionelle Anpassung des Gelenkknorpels, indem sie mittels MRT die Kniegelenke von Triathleten mit denen untrainierter Probanden verglichen; es wurde kein signifikanter Unterschied in der Knorpeldicke beobachtet. In einer Studie von Eckstein et al (2002) in der Triathleten im Vergleich mit sportlich inaktiven Individuen untersucht wurden, war die Gelenkoberfläche aber nicht die Knorpeldicke bei männlichen Athleten erhöht ($P < 0.01$; +8.8%), bei den Athletinnen war die mediale Tibiafläche größer ($P < 0.05$; +18.9%). In einer Studie von Gratzke et al. (2007) wurde die Knorpelmorphologie am Kniegelenk von 7 Gewichthebern und 7 Bobfahrern mit 14 untrainierten Probanden verglichen. Obwohl bei den Sportlern Quadricepsumfang und Muskelkraft im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich höher waren, konnte eine signifikant höhere Knorpeldicke nur für den patellaren Knorpel jedoch nicht für die anderen Knorpelplatten ermittelt werden.

Eine Immobilisierung führt beim Menschen mittel- bis langfristig zu einer Reduktion der Gelenkknorpeldicke. Das wurde von Pool (1974) an Hüftgelenken von Patienten mit schlaffen Paresen sowie von Richardson et al. (1984) bei unter neuromuskulären Störungen leidenden Probanden festgestellt. Benichou und Wirocius (1982) wiesen bei unterschenkelamputierten Patienten eine reduzierte Hüftgelenkknorpeldicke nach. Dabei war die Knorpeldicke interessanterweise negativ mit der Stumpflänge korreliert. Bei diesen Studien bestand jedoch das methodische Problem, dass die Knorpeldicke nur indirekt bestimmt werden konnte, da die Gelenkspaltweite radiologisch ermittelt wurde.

In einer Untersuchung der Knorpeldicke im Bereich der Patella bei Patienten mit Sprunggelenksfrakturen und MRT-Messungen zum Zeitpunkt der Fraktur sowie 7 Wochen

später zeigten Hinterwimmer et al. (2004) bereits nach diesem kurzen Zeitraum eine deutlich reduzierte Knorpeldicke (-2.9 +/- 3.2% im Bereich der Patella und -6.6 +/- 4.9% im Bereich der medialen Tibia). Vanwanseele et al. wiesen in einer Querschnitts- (2002b) und einer Longitudinalstudie (2003) mittels MRT-Messung bei querschnittsgelähmten Patienten 6 Monate nach Erkrankungsbeginn eine deutlich reduzierte mittlere Knorpeldicke im Kniegelenk nach (5-7%; $P < 0.05$). In einer Nachfolgestudie nahm die Knorpeldicke am Humerus 1 Jahr nach Querschnittlähmung trotz deutlich erhöhter Belastung in diesem Bereich nicht zu oder ab (Vanwanseele et al. 2004).

2.3.7 Genetische Faktoren

Siedek et al. (2002) untersuchte in einer MRT-basierten Studie an 11 eineiigen Zwillingspaaren im Alter zwischen 20 und 60 Jahren die Hypothese, dass die interindividuellen Unterschiede von Knorpeldicke und -volumen an Sprung- und Kniegelenk innerhalb der Zwillingspärchen geringer sind als bei Nichtverwandten. Der Variationskoeffizient für die mittlere Knorpeldicke des Kniegelenks lag innerhalb der Zwillinge bei 3,6%, für das Volumen bei 3,7% und die Gelenkflächengröße bei 1,8%. Die Variabilität zwischen den Zwillingspaaren lag dagegen für die Knorpeldicke bei 8,8%, für das Volumen bei 16,6% und bei 14,7% für die Gelenkoberfläche. Am Sprunggelenk betrug die Variation der Knorpeldicke innerhalb der Zwillingspaare 3,0% gegenüber 13,0% bei nichtverwandten Individuen, beim Knorpelvolumen 2,9% gegenüber 23,3% und bei der Gelenkoberfläche 2,5% gegenüber 16,6%. Weiterhin wurde bestimmt, inwieweit die Knorpelparameter von Knie- und Sprunggelenk innerhalb eines Probanden miteinander korrelieren. Für die Knorpeldicke konnte nur ein Trend ermittelt werden, während die Korrelationen für das Volumen bei 0,62 ($p < 0,05$) und für die Gelenkflächengröße bei 0,82 ($p < 0,01$) lagen. Es wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass die Knorpelmorphologie genetisch beeinflusst wird, dass sie jedoch für Knie- und Sprunggelenk nicht durch identische Gene kodiert zu sein scheint. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kamen auch Zhai et al. (2004, 2005). In einer Querschnittsstudie an 31 mono- und 37 dizygoten weiblichen Zwillingspaaren schätzten Hunter et al. (2003) den genetischen Einfluss auf 61%, 76%, 66% und 73% für das femorale, tibiale, patellare und Knorpelvolumen. Diese Zahlen stimmen gut mit einer Studie von Zhai et al. (2004) an Geschwisterpaaren überein. Die Erblichkeitsschätzungen für das Knorpelvolumen betragen 65%, 77%, 84% für jeweils die mediale Tibia, laterale Tibia und die Patella. In einer aktuellen Arbeit an gesunden, jungen Erwachsenen zeigten Duren et al.

(2008) eine hohe Erblichkeit für die (konventionell radiologisch gemessene) mediale und laterale Gelenkspaltweite am Kniegelenk bei gesunden jungen Erwachsenen.

Die Osteoarthritis ist ebenfalls in hohem Maße genetisch determiniert (Goldring und Goldring 2007). Auf diesen Zusammenhang wurde von Stecher (1941) erstmals in Bezug auf die Heberden-Arthritis hingewiesen. Seine Beobachtung konnte in zahlreichen Zwillings- (Spector et al. 1996a, Spector et al. 1996b, Cicuttini et al. 1997, Doherty et al. 2000, MacGregor et al. 2000, Loughlin 2001, Neame et al. 2004), Geschwister- (Ingvarsson 2000, Lanyon et al. 2000) und Nachkommenschaftsstudien (Felson et al. 1998, Hirsch et al. 1998, Wright et al. 1998, Demissie et al. 2002, Hunter et al. 2004, Jones et al. 2004, Ding et al. 2005e) für verschiedenste Gelenke bestätigt werden. In einem Review-Artikel beschrieben Spector und MacGregor (2004) Erblichkeitsschätzungen für Osteoarthritis an der Wirbelsäule von über 70%, an der Hüfte von 60%, am Knie ca. 45% und an der Hand mit ca. 65% (s. Abbildung 1). Daraus schlossen die Autoren, dass mindestens die Hälfte der Variation des Erkrankungsrisikos auf genetischen Faktoren beruht und diese folglich den stärksten Risikofaktor für diese Erkrankung darstellen (Zhai et al. 2005).

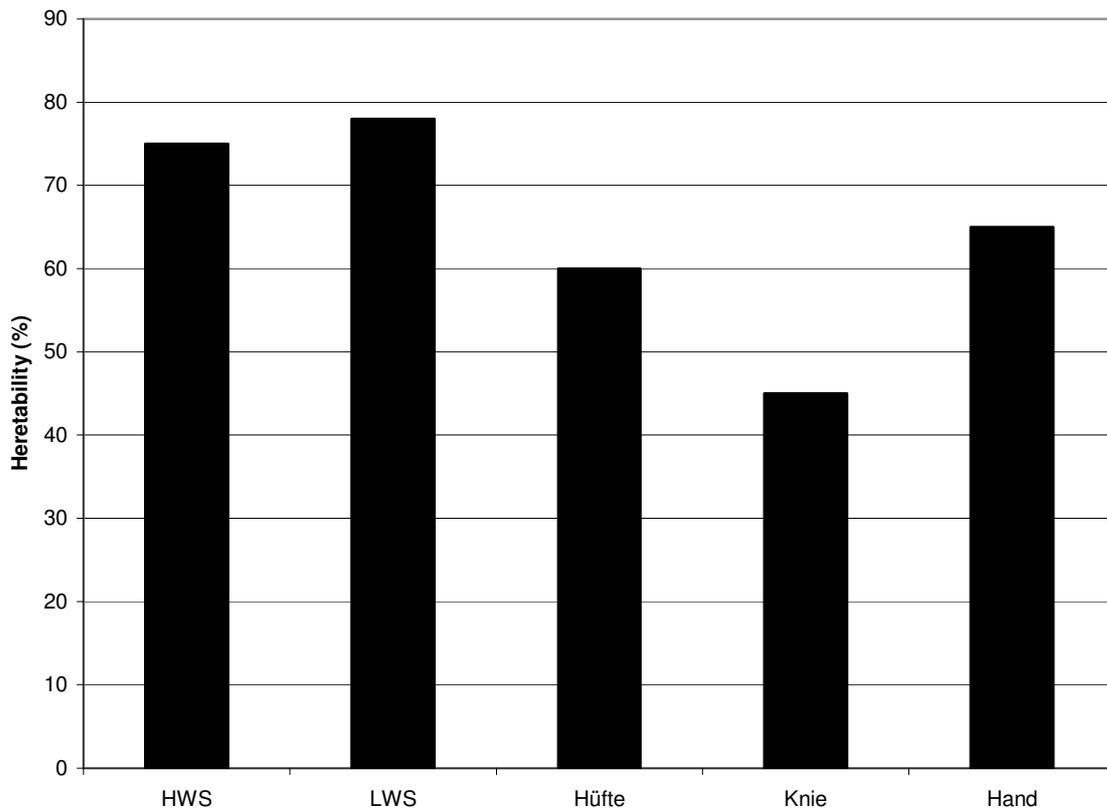


Abbildung 1: Erblichkeit der Osteoarthritis an verschiedenen Lokalisationen (nach Spector et al. 2004)

Zhai et al. (2005) gehen von einer Erbllichkeit des Fortschreitens von bereits bestehenden Knorpeldefekten um 80% für das laterale Kompartiment und 98% im Bereich des medialen Kompartiments der Tibia aus. Bei der Osteoarthritis wird von einem polygenen Erbmodus ausgegangen (Doherty et al. 2000, Loughlin 2001), obwohl auch einige monogenetische Erkrankungen mit dem Phänotyp einer Arthritis existieren. Es konnten zahlreiche sogenannte „Candidate genes“ im Zusammenhang mit der Osteoarthritis ermittelt werden, so beispielsweise das Vitamin D Rezeptor-, Kollagen 1 α -, Agrecan-, Matrilin 1-, Östrogenrezeptor α -, Transforming growth factor β - und das Insulin growth factor- (Newman und Wallis 2002), das ADAM12- (Kerna et al. 2009) und das ESR1-Gen (Ranganathan 2009). Interessanterweise gibt es für das ADAM12-Gen einen Haplotypen, der das Risiko einer Osteoarthritis erhöht, sowie zwei Haplotypen, die mit einem geringeren Erkrankungsrisiko assoziiert sind (Valdes et al. 2006). Forster et al. (2004) konnten auf den Chromosomen 4 und 16 Genloci feststellen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Osteoarthritis bei Frauen prädisponieren. Willams et al. (2006) zeigten in einer Untersuchung, dass genetische Faktoren den Serumspiegel des „cartilage-oligomeric-matrix-protein“ beeinflussen. Dieser korreliert wiederum mit der Entwicklung einer Osteoarthritis.

3. Konzeption der Studie und Hypothesen

In der vorliegenden Studie wurden jeweils die rechten Sprunggelenke (oberes und unteres Sprunggelenk) von 14 Geschwisterpaaren mittels quantitativer MRT untersucht. Dabei wurden jeweils die Gelenkflächengröße, die Größe der Knorpel-Knochengrenze, die Knorpeldicke und das Knorpelvolumen bestimmt.

Es wurde die Hypothese geprüft, dass die morphologischen Knorpelparameter nicht nur zwischen monozygoten Zwillingen (Siedek et al. 2002) sondern auch zwischen gleichgeschlechtlichen Geschwistern eine deutlich geringere Variabilität aufweisen als zwischen nichtverwandten Individuen.

Zweitens wurde die Hypothese getestet, dass sich die Unterschiede zwischen Geschwistern zumindest teilweise auf Basis von unterschiedlichen anthropometrischen Variablen erklären lassen, z.B. Körpergröße, Körpergewicht, Länge und Breite der Füße und Durchmesser der Achillessehne. Es wurde weiterhin überprüft, ob die Knorpelmorphologie mit biometrischen Parametern der Probanden korreliert werden kann.

4. Material und Methoden

4.1 Probanden

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde bei 7 weiblichen und 7 männlichen Geschwisterpaaren (28 Probanden) das rechte Sprunggelenk mittels MRT untersucht (s. Tabelle 2). Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 30 Jahren. Eine Vorerkrankung (Beschwerden, Zustand nach Trauma oder Operation, Arthrose) der untersuchten Gelenke wurde anamnestisch ausgeschlossen. Zur Vermeidung ungleicher Untersuchungsvoraussetzungen wurden die Probanden gebeten, sich eine Stunde vor der Untersuchung nicht sportlich zu betätigen.

Tabelle 2 Mittelwert und Standardabweichung von Alter, Gewicht, Größe und Bodymassindex der Probanden

	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI (kg/m ²)
Frauen	24,3 ± 3,1	63,6 ± 7,3	170 ± 4	22,0 ± 2,4
Männer	23,9 ± 3,6	78,0 ± 16,9	185 ± 5	22,7 ± 4,1

4.2 Bildakquisition mit der MRT

Die Messungen wurden mittels eines klinischen Magnetresonanztomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) mit einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla und einer zirkulär polarisierten Extremitätenspule angefertigt. Die Messung wurde mit einer Flash („fast low angle shot“)-3D-Sequenz mit selektiver Wasseranregung (Amplitudenverhältnisse der Radiofrequenzimpulse 1 : 2 : 1) vorgenommen (Al Ali et al 2001, Eckstein et al 2001). Im Rahmen eines Messtermines wurden sagittale MRT-Bilder des Sprunggelenkes mit einer Auflösung von 1mm Schichtdicke x 0,25mm x 0,25mm Auflösung in der Bildebene durchgeführt. Die Akquisitionszeit betrug hierbei 19 Minuten. Sowohl das Studienprotokoll als auch die schriftliche Aufklärung der Probanden wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

4.3 Digitale Bildverarbeitung

Die Übertragung der Bilddaten erfolgte digital auf eine Workstation (Octane Duo, Silicongraphics, Mountain View, California, USA). Anschließend wurde eine interaktive

Segmentierung des tibialen, talaren sowie calcanearen Gelenkknorpels mithilfe eines B-spline Snake Algorithmus mit deformierbaren Konturen durchgeführt (Stammberger et al. 1999a). In Gelenkabschnitten mit schwieriger Abgrenzung des Gelenkknorpels von anderen Strukturen (direkte Knorpelkontaktzonen und Gelenksrandbereich) erfolgte eine Korrektur der Segmentierung bzw. manuelle Ergänzung. Anschließend wurde anhand der gewonnenen Bilddaten eine dreidimensionale Rekonstruktion der Knorpelplatten durchgeführt.

Die Berechnung des Knorpelvolumens erfolgt aus der numerischen Integration der segmentierten Voxel und ihrer Größe. Nach der Triangulierung der Flächen konnten die Größen von Gelenkflächen und der Knorpel-Knochengrenzen bestimmt werden (Hohe et al. 2002a/b). Dann konnte unabhängig von der ursprünglichen Lage, Orientierung und Kippung der Schichten auf der Basis eines dreidimensionalen-Euklidischen Distanz-Transformations-Algorithmus (Stammberger et al 1999b) die Dickenbestimmung des Knorpels durchgeführt werden. Es wurden hierbei für alle Knorpelplatten die maximale und die mittlere Dicke, sowie die Gelenkfläche und das Gelenkvolumen ermittelt.

4.4 Statistische Analyse

Für jede Knorpelplatte wurde der Mittelwert der morphologischen Knorpelparameter zwischen den Geschwistern berechnet. Anschließend wurde berechnet, wie stark die Geschwister voneinander differierten. Als Maß für die Variabilität wurde der Variationskoeffizient für jede einzelne Gelenkfläche, das obere (bestehend aus der Facies articularis inferior tibiae und trochlea tali) und das untere Sprunggelenk (bestehend aus der Facies articularis calcanea posterior und der Facies articularis calcanea posterior), sowie für das gesamte Sprunggelenk berechnet. Danach wurde der Variationskoeffizient innerhalb der Geschwisterpaare mit denjenigen der nichtverwandten Probanden ins Verhältnis gesetzt. Für jedes Geschwisterpaar wurde die Differenz zwischen den knorpelmorphologischen Werten und den entsprechenden anthropometrischen Parametern korreliert.

5. Ergebnisse

5.1 Ähnlichkeit der Messwerte der Geschwister im Vergleich zur interindividuellen Variabilität

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der morphologischen Knorpelparameter über alle Gelenkflächen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Mittelwerte und Standardabweichung von Knorpelvolumen, mittlerer Dicke und Gelenkflächengröße am Sprunggelenk

		Volumen (ml)	Mittl Dicke (mm)	Gelenkfläche (cm ²)
Facies articularis inferior tibiae	männl	1,2 ± 0,3	0,9 ± 0,2	10,5 ± 1,7
	weibl	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	7,3 ± 0,9
	gesamt	1,0 ± 0,3	0,8 ± 0,1	8,9 ± 2,1
Facies articularis trochleae tali	männl	1,9 ± 0,4	1,0 ± 0,1	14,9 ± 2,5
	weibl	1,3 ± 0,3	0,9 ± 0,1	10,9 ± 1,9
	gesamt	1,6 ± 0,5	1,0 ± 0,1	12,9 ± 3,0
Facies articularis calcanea posterior tali	männl	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,1	8,7 ± 1,4
	weibl	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	6,2 ± 0,9
	gesamt	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,2	7,4 ± 1,7
Facies articularis talaris posterior calcanei	männl	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,2	7,8 ± 1,3
	weibl	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1	5,9 ± 0,7
	gesamt	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	6,9 ± 1,4
Oberes Sprunggelenk	männl	3,0 ± 0,7		25,4 ± 4,0
	weibl	2,2 ± 0,3		19,6 ± 2,4
	gesamt	2,6 ± 0,7		22,5 ± 4,4
Unteres Sprunggelenk	männl	2,1 ± 0,5		16,5 ± 2,6
	weibl	1,3 ± 0,2		12,2 ± 1,5
	gesamt	1,7 ± 0,5		14,4 ± 3,0
Gesamtes Sprunggelenk	männl	5,2 ± 0,9		41,9 ± 4,9
	weibl	3,5 ± 0,5		30,3 ± 3,1
	gesamt	4,3 ± 1,1		36,1 ± 7,1

Das Gesamtknorpelvolumen des Sprunggelenks betrug im Mittel $4,3 \pm 1,1$ ml, die Gesamtknorpeldicke aller 4 Platten (Facies articularis inferior tibiae, Facies articularis trochleae tali, Facies articularis calcanea posterior tali, Facies articularis talaris posterior calcanei) $3,5$ mm, die Gesamtgelenkfläche $36,1 \pm 7,1$ cm². Das obere Sprunggelenk trug zu Gesamtknorpelvolumen sowie Gelenkfläche beider Sprunggelenke mit je 60% und 62% bei,

hatte also einen höheren Anteil als das untere Sprunggelenk. Die höchsten Dickewerte zeigten sich im Bereich der Facies articularis calcanea posterior tali mit Werten von 1,1 mm, während die Facies articularis talaris posterior calcanei mit Werten um 0,7 mm die dünnste Knorpelschicht darstellte. Das höchste Volumen zeigte sich mit Werten um 1,6 ml im Bereich der Facies articularis trochleae tali, während der Calcaneus wiederum die niedrigsten Volumina mit 0,8 ml aufwies. Die Gelenkfläche war ebenfalls im Bereich der Facies articularis trochleae tali am größten (12,9 cm²) und am kleinsten an der Facies articularis talaris posterior calcanei (7,4 cm²).

5.2 Knorpelmorphologie der Geschwister im Vergleich zu Nichtverwandten

In den Abbildungen 2-4 sind das Volumen, in 5-7 die Gelenkfläche, in 8-10 die Knorpeldicke des gesamten Sprunggelenks, des oberen Sprunggelenks (OSG) und des unteren Sprunggelenks (USG) geordnet nach Geschwisterpaaren dargestellt.

Vergleicht man die Knorpelparameter der weiblichen mit denen der männlichen Probanden, so sieht man, dass die Werte für die Gesamtknorpeldicke, Volumina, Knorpelknochengrenzen und Gelenkflächen beim männlichen Geschlecht signifikant höher sind (p zwischen <0.001 und <0.002).

Bereits optisch zeigt sich bei den Geschwisterpaaren eine deutlich größere Übereinstimmung der untersuchten Knorpelparameter an den Knorpelplatten des oberen und unteren Sprunggelenks im Vergleich zu den Nichtverwandten.

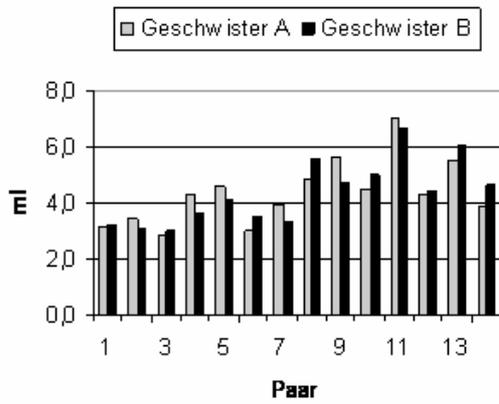


Abbildung 2 Gesamtknorpelvolumen Sprunggelenk der Geschwisterpaare (1-7 weibl., 8-16 männl.)

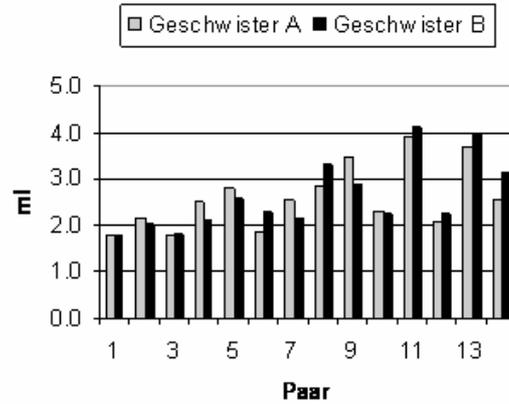


Abbildung 3 Gesamtknorpelvolumen OSG der Geschwisterpaare (1-7 weibl., 8-16 männl.)

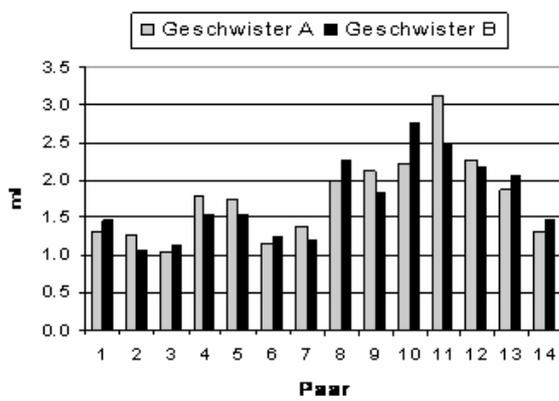


Abbildung 4 Gesamtknorpelvolumen USG der Geschwisterpaare (1-7 weibl., 8-16 männl.)

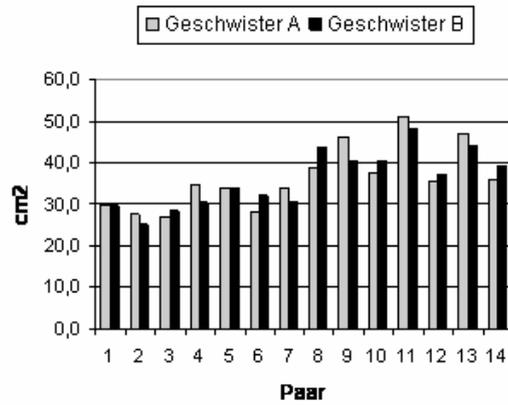


Abbildung 5 Gesamtgelenkfläche Sprunggelenk der Geschwisterpaare (1-7 weibl., 8-16 männl.)

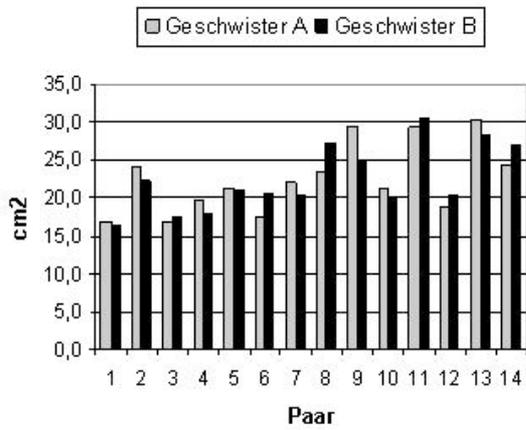


Abbildung 6 Gelenkfläche OSG der Geschwisterpaare (1-7 weibl., 8-16 männl.)

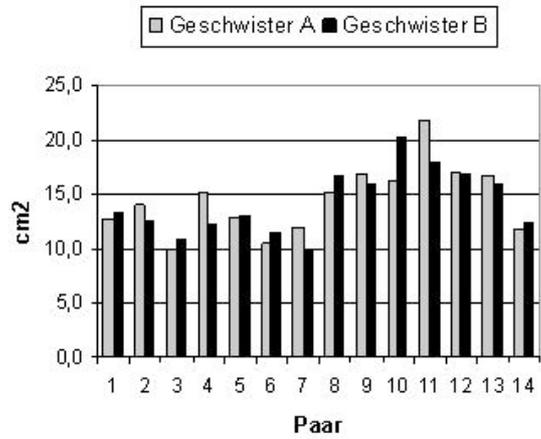


Abbildung 7 Gelenkfläche USG der Geschwisterpaare (1-7 weibl., 8-16 männl.)

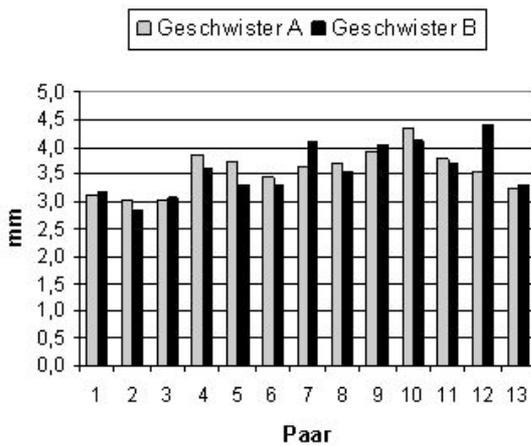


Abbildung 8 Durchschnittliche Knorpeldicke Sprunggelenk der Geschwisterpaare (1-7 weibl., 8-16 männl.)

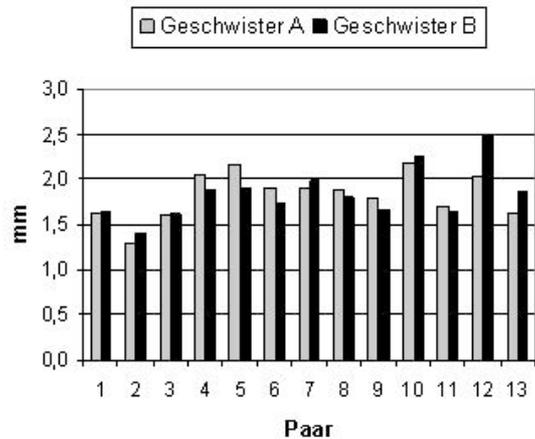


Abbildung 9 Durchschnittliche Knorpeldicke OSG der Geschwisterpaare (1-7 weibl., 8-16 männl.)

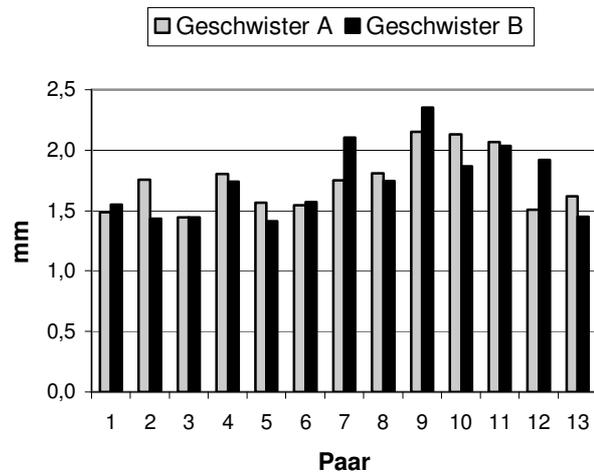


Abbildung 10 Durchschnittliche Knorpeldicke USG der Geschwisterpaare (1-7 weibl., 8-16 männl.)

Die durchschnittlichen Variationskoeffizienten innerhalb der Geschwisterpaare sowie diejenigen über alle Probanden (Mittelwerte aller Geschwisterpaare) wurden mit denen aller Probanden verglichen (s. Tabelle 4).

Tabelle 4 Variationskoeffizienten für die Knorpelmorphologie des Sprunggelenks von Geschwistern und Nichtgeschwistern

	MITTELWERTE	KNORPEL VOLUMEN	GELENKFLÄ- CHENGRÖSSE	MITTLERE KNORPELDICKE
Fac. art. inf. tibiae	CV % bei Geschwistern	8,8	5,3	6,4
	CV % bei Frauen	20,4	12,9	15,3
	CV % bei Männern	28,3	15,7	18,6
	CV % Gesamt	24,4	14,3	17,0
	Verhältnis*	2,8 : 1	2,7 : 1	2,7 : 1
Trochlea tali	CV % bei Geschwistern	8,6	6,9	5,9
	CV % bei Frauen	24,7	17,3	14,0
	CV % bei Männern	21,0	17,0	9,7
	CV % Gesamt	22,9	17,2	11,9
	Verhältnis*	2,7 : 1	2,5 : 1	2,0 : 1
Fac. art. calc. post. tali	CV % bei Geschwistern	10,6	8,2	7,2
	CV % bei Frauen	17,9	13,8	11,1
	CV % bei Männern	20,7	15,5	13,2
	CV % Gesamt	19,3	14,7	12,2
	Verhältnis*	1,8 : 1	1,8 : 1	1,7 : 1
Fac. art. tal. post. calcanei	CV % bei Geschwistern	7,7	7,4	12,5
	CV % bei Frauen	15,8	11,7	15,3
	CV % bei Männern	25,8	17,1	23,6
	CV % Gesamt	20,8	14,4	19,5
	Verhältnis*	2,7 : 1	1,9 : 1	1,6 : 1
OSG gesamt	CV % bei Geschwistern	7,6	5,8	5,1
	CV % bei Frauen	15,6	12,4	12,9
	CV % bei Männern	23,4	16,0	12,4
	CV % Gesamt	19,5	14,2	12,7
	Verhältnis*	2,6 : 1	2,4 : 1	2,5 : 1
USG gesamt	CV % bei Geschwistern	9,1	7,2	5,7
	CV % bei Frauen	17,7	12,2	8,6
	CV % bei Männern	21,9	15,5	13,3
	CV % Gesamt	19,8	13,9	11,0
	Verhältnis*	2,2 : 1	1,9 : 1	1,9 : 1
OSG + USG gesamt	CV % bei Geschwistern	7,8	5,5	4,2
	CV % bei Frauen	15,1	10,1	8,2
	CV % bei Männern	17,6	11,6	8,9
	CV % Gesamt	16,4	10,9	8,6
	Verhältnis*	2,1 : 1	1,1 : 1	2,0 : 1

CV% Geschwister: Variationskoeffizient zwischen Geschwistern

CV% in Frauen bzw. Männern: Variationskoeffizient bei Nichtgeschwistern

* : Verhältnis CV Gesamt zu CV zwischen Geschwistern

Im oberen Sprunggelenk betrug der Variationskoeffizient innerhalb der Geschwisterpaare für das Knorpelvolumen im Mittel 7,6%, für die Gelenkflächengröße 5,8%, für die mittlere Dicke 5,1%. Die Variabilität zwischen den Geschwisterpaaren lag im Vergleich dazu wesentlich höher, sie betrug bei Frauen für das Knorpelvolumen 15,6%, für die Gelenkflächengröße 12,4%, für die mittlere Dicke 12,9%, und bei Männern für das Knorpelvolumen 23,4%, für die Gelenkflächengröße 16,0%, sowie für die mittlere Dicke 12,4%. Das Verhältnis der Variabilität zwischen Nichtverwandten und den Geschwistern lag für das Knorpelvolumen des oberen Sprunggelenks bei 2,6:1, für die Gelenkflächengröße bei 2,4:1, für die mittlere Dicke bei 2,5:1.

Auch im unteren Sprunggelenk war die Variabilität bei Nichtverwandten wesentlich höher als diejenige innerhalb der Geschwisterpaare. Das Verhältnis der Variabilität zwischen Nichtverwandten und den Geschwistern betrug für das Knorpelvolumen des unteren Sprunggelenks 2,2:1, für die Gelenkflächengröße 1,9:1, für die mittlere Dicke 1,9:1

5.3. Korrelationen der Differenzen der Knorpelparameter zwischen Geschwistern mit den Differenzen anthropometrischer Parameter

Die Differenz der anthropometrischen Parameter innerhalb eines Geschwisterpaares wurde mit der Differenz der Knorpelparameter in Korrelation gesetzt, um zu erkennen, inwieweit Unterschiede in den Knorpelparametern durch Unterschiede der anthropometrischen Parameter zu erklären sind. Es konnten jedoch keine signifikante Korrelation gefunden werden (Daten nicht gezeigt).

5.4 Korrelation einzelner Knorpelplatten untereinander am Sprunggelenk

In Tabelle 5 sind die Korrelationen der einzelnen Knorpelparameter von oberem und unterem Sprunggelenk (maximale und mittlere Dicke, Volumen und Gelenkfläche) zueinander dargestellt. Zwischen den beiden Gelenken zeigten sich teils signifikante aber nur mäßig hohe Korrelationen von maximaler und mittlerer Dicke, Volumen und Gelenkflächengröße.

Tabelle 5 Korrelationen der Knorpelparametern des oberen und unteren Sprunggelenks

	Max Dicke OSG	Mittl. Dicke OSG	Volumen OSG	Gelenkfläche OSG
Max. Dicke USG	0,47*	0,59**	0,48*	0,34
Mittl. Dicke USG	0,34	0,36	0,34	0,25
Volumen USG	0,49*	0,55**	0,61**	0,51*
Gelenkfläche USG	0,42*	0,43*	0,59**	0,55**

USG=unteres Sprunggelenk, OSG=oberes Sprunggelenk

* p<0,05 ** p<0,005

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollten die folgenden Hypothesen getestet werden:

1. Die Knorpelparameter des Sprunggelenks (Sprunggelenksknorpelvolumen, -Dicke, Gelenkflächengröße und Knorpelknochengrenze) variieren bei gleichgeschlechtlichen Geschwisterpaaren weniger als bei nichtverwandten Probanden.
2. Unterschiede in der Knorpelmorphologie innerhalb der Geschwisterpaare können durch anthropometrische Variablen (Größe, Gewicht, etc.) erklärt werden.

6.1 Methodendiskussion

6.1.1 Probandenauswahl

Wir wählten in unserer Untersuchung Probanden im Alter zwischen 18 und 30 Jahren. Diese waren somit bereits ausgewachsen, aber in der Regel noch knorpelgesund. Um traumabedingte Veränderungen in den Knorpelparametern zu vermeiden, galt eine vorbestehende Verletzung des Sprunggelenks als Ausschlusskriterium.

Um den Einfluss des Geschlechts auf die Knorpelparameter zu kompensieren (Cicuttini et al. 1999, Faber et al. 2001, Otterness und Eckstein 2007), wurde in dieser Arbeit auf eine ausgeglichene Geschlechterverteilung geachtet (je 7 weibliche und 7 männliche Geschwisterpaare) und nur gleichgeschlechtliche Geschwisterpaare verglichen. Dass die Paare wirklich Geschwisterpaare sind, wurde anamnestisch erfragt. Eventuell besteht ein gewisses Restrisiko, dass in dem einen oder anderen Paar ein Elternteil unterschiedlich ist; auf einen genetischen Nachweis wurde allerdings aufgrund des ausgeprägten Aufwandes und aus Datenschutzgründen verzichtet. Die Anzahl der Probanden wurde mit insgesamt 28 (7 weibliche und 7 männliche Geschwisterpaare) hoch genug gewählt, um eine deskriptiv statistische Analyse durchführen zu können; für eine Untersuchung der Erbllichkeit (Heredität) hätte ein deutlich größeres Probandenkollektiv verwendet werden müssen. Ein Nachteil der relativ geringen Probandenzahl ist auch, dass keine Paare mit gleichem Gewicht, gleicher Körpergröße oder gleichen Alters gebildet werden konnten. Diese Parameter können alle die morphologischen Parameter zu einem gewissen Grad beeinflussen (Dalla Palma et al. 1997, Eckstein et al. 1998a, 2001a, 2001b, Cicuttini et al. 1999, Jones et al. 2000, Eckstein et

al. 2001a, Faber et al. 2001, Hudelmaier et al. 2003), beim Vergleich innerhalb der Geschwisterpaare waren diese Effekte jedoch gering. So ergaben sich beispielsweise bei dem Paar mit dem größten Gewichtsunterschied (9 kg), dem deutlichsten Körpergrößenunterschied (9 cm) und dem größten Altersunterschied (4 Jahre) nicht die eigentlich zu erwartenden Abweichungen in Bezug auf die untersuchten Knorpelparameter.

Bei den Probanden wurde jeweils nur das rechte Sprunggelenk gemessen, da in der Literatur nur minimale Seitendifferenzen beschrieben wurden, die deutlich unter der interindividuellen Variabilität liegen (Besler 2007). Entsprechendes gilt ebenfalls für die interindividuelle Variabilität am Kniegelenk mit etwa $5\% \pm 3.7\%$ für das gesamte Knorpelvolumen, $3.8 \pm 3.1\%$ für die gesamte Knorpeldicke und $3.4 \pm 1.7\%$ für die gesamte Gelenkoberfläche (Eckstein et al 2002c).

6.1.2 Messung der Knorpelmorphologie

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Knorpelmorphologie nichtinvasiv mit hoher Präzision am Lebenden gemessen werden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die MRT-Untersuchung das einzig mögliche Verfahren, das diese Voraussetzungen erfüllt. In früheren Untersuchungen wurden fettunterdrückte Gradientenechosequenzen mit spektralem Vorimpuls verwendet (Recht et al. 1993, Peterfy et al. 1994). Für diese wurde im Vergleich mit invasiven Techniken gezeigt, dass valide Bestimmungen von Knorpelvolumen und –Dicke möglich sind (Peterfy et al. 1994, Eckstein et al. 1996, 1998, 2000a, 2004, 2006, Haubner et al. 1997, Cohen et al. 1999). Eine Verbesserung dieser Methode stellt die Verwendung einer Wasseranregungssequenz (FLASH-3D-Sequenz) dar, bei der die Fettunterdrückung ohne Vorimpuls erreicht wird. Vorteilhaft hierbei ist eine Verkürzung der Akquisitionszeit (ca. 9 Minuten für das Sprunggelenk) (Al-Ali et al. 2002). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Hylik-Dürr et al. (2000) sowie Glaser et al. (2001) für das Kniegelenk, sowie Graichen et al. (2000) für das Ellbogengelenk. Weiterhin zeigte sich auch eine Verbesserung der Reproduzierbarkeit (Glaser et al. 2006). Auch diese Sequenzen konnten validiert werden (Glaser et al. 2001, Burgkart et al. 2001, Eckstein et al. 2002, Graichen et al. 2004).

Gerade beim Sprunggelenk mit seiner im Bereich von 0,9mm liegenden Knorpeldicken ist eine möglichst maximale Auflösung entscheidend. Die in der klinischen Routinediagnostik verwendeten Sequenzen (Auflösung 0,6mm x 0,6mm) sind für die quantitative Beurteilung des Sprunggelenkknorpels dafür nur bedingt geeignet. Die Verwendung einer Bildmatrix von 512 x 512 Pixeln verbessert die Auflösung auf 0,25mm x 0,25mm. Dabei kann bei sagittaler Schichtführung der gesamte Sprunggelenkknorpel aus einer einzigen Aufnahme erfasst

werden. Ähnliche Verhältnisse der Knorpelmorphologie liegen am Schultergelenk vor. So hatten Graichen et al. (2003) in einer Untersuchung an diesem Gelenk die gleiche Auflösung gewählt.

Um verfahrensimmanente Fehler bezüglich der Gelenkpositionierung und Kippung der Schnittbilder zu vermeiden, wurden in dieser Studie dreidimensionale Bildverarbeitungsmethoden eingesetzt (Peterfy et al. 1994, Pilch et al. 1994, Eckstein et al. 1996). Hier erfolgt zuerst die dreidimensionale Rekonstruktion des Knorpels und dann die Berechnung von Knorpeldicke und -volumen unabhängig von der ursprünglichen Schichtorientierung. Dadurch kann die Gelenkfläche insgesamt beurteilt werden, während ohne 3D-Rekonstruktion die Knorpeldicke nur punktuell bestimmt werden kann (Stammberger et al. 1999a).

Die Segmentierung der Knorpelflächen erfolgte halbautomatisch mit Hilfe eines B-spline-Snake-Algorithmus (Stammberger et al. 1999b). Bei Auftreten von Schwierigkeiten in den Rand- oder Kontaktzonen der Knorpelplatten wurde eine manuelle Korrektur durchgeführt. In einer Studie von Millington et al. (2007) wurde ein anisotroper Diffusionsalgorithmus genutzt, um das Hintergrundrauschen zu vermindern, was die automatische Segmentierung vereinfacht und somit weniger manuelle Korrekturen nötig macht. Dieses Verfahren kam hier jedoch nicht zum Einsatz.

Bezüglich der am Sprunggelenk verwendeten Sequenz ermittelten Al-Ali et al. (2002) eine In-vivo-Präzision für das Knorpelvolumen, Knorpeldicke und Gelenkflächengröße von 2,1% - 8,1% für die einzelnen Gelenkflächen sowie einen Wert von <4,5% für die Durchschnittswerte am oberen und unteren Sprunggelenk. Damit liegen die Präzisionsfehler deutlich unter der interindividuellen Variabilität, die in dieser und anderen Studien (Al Ali 2002, Eckstein 2005) am Sprunggelenk ermittelt wurden.

6.2 Ergebnisdiskussion

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig die Knorpelmorphologie des Sprunggelenks an gleichgeschlechtlichen Geschwisterpaaren mittels MRT untersucht. Diese Untersuchungen wurden durchgeführt, um den genetischen Einfluss auf die Ausprägung verschiedener Knorpelparameter abzuschätzen. Die bei unserer Arbeit gefundenen absoluten Werte für Knorpeldicke, -Volumen, und Gelenkfläche stimmten in hohem Maße mit denen aus anderen Untersuchungen überein. Lediglich im Bereich der *Facies articularis calcanea posterior tali*

lagen die Volumen-, Dicken- und Gelenkflächenwerte um mehr als 10% niedriger als in vorliegender Arbeit (Al Ali et al 2002).

Obwohl Körpergröße und Körpergewicht der Probanden insgesamt jeweils signifikant mit den Knorpelparametern korrelierten (Daten nicht gezeigt), ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen der Differenz der anthropometrischen Parameter mit der Differenz der Knorpelparameter innerhalb der Geschwisterpaare nachweisen. Dies steht im Gegensatz zu den Untersuchungen von Siedek et al. (2002) an eineiigen Zwillingen, die für einige Knorpelparameter Korrelationen zwischen den Differenzen der Zwillinge mit den Differenzen der Körpergröße zeigten. Möglicherweise hätte es hier einer höheren Probandenzahl bedurft, um diesen Effekt aufzuzeigen.

Beim Vergleich der Knorpelmorphologie des oberen mit dem unteren Sprunggelenk innerhalb eines Individuums ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung Korrelationen von 0,55 für das Knorpelvolumen, sowie 0,61 für die Gelenkfläche ($p < 0,005$). Für die mittlere Dicke erreichte der Korrelationskoeffizient von 0,36 keine statistische Signifikanz. Siedek et al. (2002) fand hier deutlich höhere Korrelationen von 0,83 für das Knorpelvolumen, 0,82 für die Gelenkflächengröße und 0,61 für die mittlere Dicke im Vergleich von oberen mit unterem Sprunggelenk. Eine Erklärung für die unterschiedlich hohen Korrelationen zwischen der vorliegenden Arbeit und der von Siedek mag in dem unterschiedlichen Untersuchungskollektiv liegen. Eine deutlich höhere Korrelation von 0,92 fanden wir für das Volumen von oberen Sprunggelenk mit dem gesamten Sprunggelenksvolumen ($p < 0,005$). Somit lassen sich nach Bestimmung von nur einem Teil des Gelenks Rückschlüsse auf das gesamte Sprunggelenk ziehen.

In den Abbildungen 11 und 12 sowie zusammenfassend in Tabelle 6 wurden die Variationskoeffizienten für die Knorpelvolumina von OSG und USG der Geschwisterpaare der vorliegenden Studie mit denen von eineiigen Zwillingen (Siedek et al. 2002) sowie von nichtverwandten Probanden (eigene Daten, sowie Besler 2007) verglichen. Bereits optisch ist die deutlich geringere Variabilität von Geschwistern gegenüber Nichtgeschwistern erkennbar. Der Variationskoeffizient am oberen Sprunggelenk bei eineiigen Zwillingen lag für Gesamtvolumen, Gesamtgelenkfläche und mittlere Dicke bei 2,9%, 2,3% und 3,0%; für die Geschwisterpaare ergab sich ein in etwa doppelt so hoher Variationskoeffizient von 7,8%, 5,5% und 4,2%. Eine in etwa doppelt so hohe Varianz zeigte sich im Vergleich dazu bei den nichtverwandten Probanden, nämlich 16,4% für das Volumen, 10,9% für die Gelenkfläche

und 8,5% für die mittlere Dicke. Noch höhere Werte für die interindividuelle Variabilität berichtete Besler (2007) an 13 Probanden mit respektive 27,3%, 18,5% und 12,8% (s. Abbildung 11 und 12).

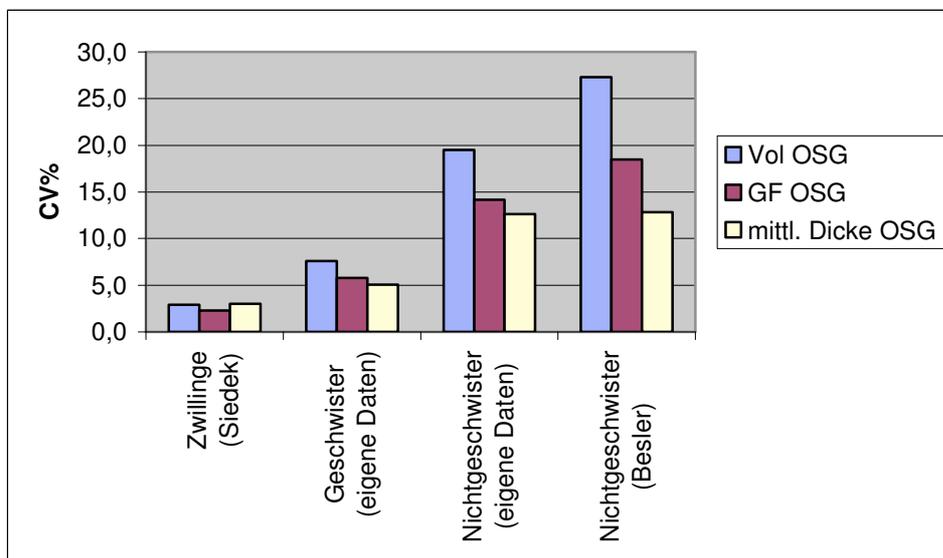


Abbildung 11 Variationskoeffizienten für Knorpelvolumen, Gelenkfläche und mittlere Dicke am oberen Sprunggelenk bei Zwillingen, Geschwistern und Nichtgeschwistern

Auch am unteren Sprunggelenk lag der Variationskoeffizient bei Geschwistern in etwa doppelt so hoch wie bei Zwillingen. Bei Nichtgeschwistern liegt der Variationskoeffizient ca. 2-3mal so hoch wie bei den gleichgeschlechtlichen Geschwistern (s. Abbildung 12).

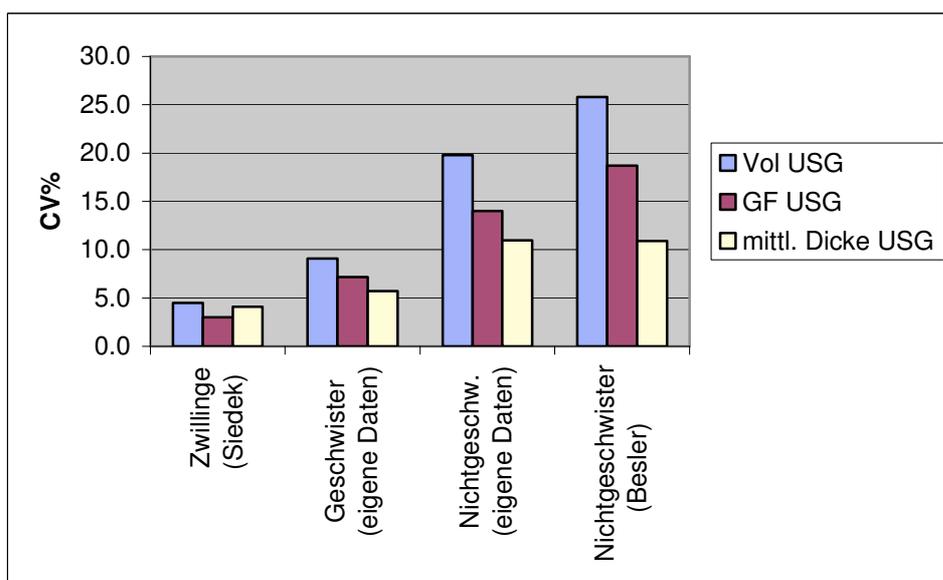


Abbildung 12 Variationskoeffizienten für Knorpelvolumen, Gelenkfläche und mittlere Dicke am unteren Sprunggelenk bei Zwillingen, Geschwistern und Nichtgeschwistern

Zusammenfassend lässt sich anhand des durch unsere Untersuchung festgestellten deutlich geringeren Variationskoeffizienten bei Geschwistern im Vergleich zu den Nichtgeschwistern ein genetischer Einfluss auf die Knorpelmorphologie ableiten. Bei den von Siedek et al. (2002) untersuchten Zwillingsgeschwistern macht sich dieser Einfluss wahrscheinlich aufgrund der Monozygotie und der genetischen Identität noch stärker bemerkbar, ablesbar an den noch deutlich geringeren Variationskoeffizienten gegenüber den Nichtzwillingsgeschwistern.

In der Literatur liegen keine Angaben über die Knorpelmorphologie des Sprunggelenks von Geschwistern vor, wohl aber für das Kniegelenk (Zhai et al. 2004). In einer Studie an 128 Geschwistern konnte hier eine Vererblichkeit von 65-85% der Knorpelparameter des Kniegelenks festgestellt werden. Hunter et al. (2003) zeigten in einer Studie an 136 weiblichen Zwillingen (31 monozygot/37 dizygot) eine Heredität zwischen 61-76% der Knorpelparameter.

Die im Vergleich zu den o.g. Studien niedrigere Probandenanzahl in unserer Untersuchung erlaubt keine Bestimmung der Heredität (Definition: $h^2 = \text{Varianz des Genotyps in der Population} / \text{Varianz des Phänotyps in der Population}$) jedoch eine grobe, deskriptive Abschätzung des Einflusses der Genetik auf die Variabilität der Knorpelmorphologie.

In Tabelle 6 sind die Variationskoeffizienten von Geschwistern und Nichtgeschwistern nach Geschlechtern aufgeteilt und mit den Daten der Zwillingsstudie (Siedek et al. 2002) verglichen. Auch beim Vergleich der Variationskoeffizienten nach Geschlechtern geordnet liegen Geschwister deutlich niedriger als Nichtgeschwister.

Tabelle 6 Variationskoeffizienten (%) am Sprunggelenk von Zwillingen, Geschwistern und Nichtgeschwistern

	Zwillinge	Geschw.	Geschw.	Nichtgeschw	Nichtgeschw	Nichtgeschw	Nichtgeschw	Nichtgeschw
	Siedek	Eigene Daten, männl.	Eigene Daten, weibl	Siedek, männl	Siedek, weibl	Eigene Daten, männl	Eigene Daten, weibl	Besler
OSG								
Volumen	2.9	7.8	7.3	17.3	17.5	23.4	15.6	27.3
Gelenkfläche	2.3	6.5	5.0	9.4	11.3	16.0	12.4	18.5
KKG	-	6.5	4.4	-	-	15.4	11.9	18.5
mittl. Dicke	3.0	5.7	4.4	17.1	13.2	12.4	12.9	12.8
USG								
Volumen	4.5	9.6	8.6	18.6	16.8	21.9	17.7	25.8
Gelenkfläche	3.0	6.7	7.6	10.5	10.9	15.5	12.5	18.7
KKG	-	6.6	7.6	-	-	14.3	12.2	17.3
mittl. Dicke	4.1	8.1	3.4	11.9	13.6	13.3	8.6	10.9
-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt								
Volumen	2.4	7.8	7.8	16.1	16.2	17.6	15.1	26.0
Gelenkfläche	2.1	5.6	5.4	8.5	10.1	11.6	10.1	18.0
KKG	-	5.4	5.1	-	-	11.1	9.8	17.7
mittl. Dicke	2.7	4.9	3.6	17.3	13.1	8.9	8.2	11.4

Abkürzungen: OSG = oberes Sprunggelenk, USG = unteres Sprunggelenk, KKG = Knorpelknochengrenze

6.3 Schlussfolgerungen

1. Die Variationskoeffizienten der untersuchten Knorpelparameter (Volumen, mittlere Dicke, Gelenkfläche, Knorpel-Knochengrenze) des Sprunggelenks sind bei Geschwisterpaaren deutlich niedriger als bei nichtverwandten Probanden aber höher als bei monozygoten Zwillingen. So beträgt der Variationskoeffizient der Knorpelparameter der Geschwisterpaare etwa das Doppelte bis Dreifache wie bei monozygoten Zwillingspaaren, aber etwa nur ein Drittel dessen bei Nichtgeschwistern. Dies zeigt deutlich den genetischen Einfluss auf die Knorpelmorphologie auf.
2. Die Differenz der anthropometrischen Parameter innerhalb eines Geschwisterpaares korreliert nicht mit der Differenz der Knorpelparameter innerhalb der Geschwisterpaare.

7. Zusammenfassung

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass die hohe interindividuelle Variabilität der Gelenkknorpel nicht ausreichend durch Faktoren wie Alter, Körpergröße, Gewicht, Geschlecht, Muskelmasse sowie funktionelle Anpassung beschrieben werden kann. Daher sollte der genetische Einfluss auf die Variabilität von Gelenkflächengröße, Knorpeldicke und Knorpelvolumen des Sprunggelenks anhand der Analyse dieser Knorpelparameter bei Geschwistern untersucht werden.

An 14 gleichgeschlechtlichen Geschwisterpaaren (7 männliche und 7 weibliche) im Alter von 18 bis 30 Jahren, wurden die morphologischen Knorpelparameter des oberen und unteren Sprunggelenks (maximale und mittlere Dicke des Knorpels, Volumen, Knorpel-Knochengrenze sowie Gelenkfläche) mittels MRT ermittelt. Die Messungen wurden mit Hilfe eines klinischen Magnetresonanztomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) mit einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla und einer zirkulär polarisierten Extremitätenspule durchgeführt. Die Daten wurden mittels einer T1-gewichteten, 3D-Gradientenecho-Sequenz mit selektiver Wasseranregung in sagittaler Schichtführung erhoben. Nach Segmentierung und dreidimensionaler Rekonstruktion der Knorpelplatten wurden neben dem Volumen die Dicke des Knorpels durch euklidische Distanztransformation berechnet und die Gelenkflächengröße durch Triangulation bestimmt.

Aus den erhobenen Daten wurden die Variationskoeffizienten der Knorpelparameter innerhalb der Geschwisterpaare bestimmt und mit den nichtverwandten Probanden sowie mit denen aus einer Studie an monozygoten Zwillingen verglichen. Im oberen Sprunggelenk betrug der mittlere Variationskoeffizient innerhalb der Geschwister für das Knorpelvolumen im Mittel 7,6%, für die Gelenkflächengröße 5,8%, für die mittlere Knorpeldicke 5,1% und für die maximale Knorpeldicke 5,9%. Die Variabilität bei Nichtverwandten lag im Vergleich dazu wesentlich höher, sie ergab bei Frauen für das Knorpelvolumen 15,6%, für die Gelenkflächengröße 12,4%, für die mittlere Dicke 12,9% und für die maximale Dicke 11,7%, bei Männern für das Knorpelvolumen 23,4%, für die Gelenkflächengröße 16,0%, für die mittlere Dicke 12,4% und für die maximale Dicke 10,0%. Das Verhältnis der Variabilität zwischen Nichtverwandten und den Geschwistern lag für das Knorpelvolumen des oberen Sprunggelenks bei 3,6:1, für die Gelenkflächengröße bei 3,4:1, für die mittlere Dicke bei 2,6:1 und für die maximale Dicke bei 1,9:1. Im unteren Sprunggelenk ergaben sich ähnliche Verhältnisse.

Diese Ergebnisse lassen einen hochgradigen genetischen Einfluss auf die Knorpelparameter erkennen. Die Differenz der anthropometrischen Parameter (Alter, Körpergröße, Gewicht,

Fußlänge, Achillessehnen- und Knöchelbreite) innerhalb der Geschwisterpaare korrelierte wider Erwarten nicht mit der Differenz der Knorpelparameter, so dass sich die Differenzen zwischen den Geschwisterpaaren nicht anhand von Differenzen im Gewicht oder Größe erklären lassen.

8. Literaturverzeichnis

Adam C, Eckstein F, Milz S, Putz R.

The distribution of cartilage thickness within the joints of the lower limb of elderly individuals.

J Anat. 193 (1998) 203-214

Adams JG, McAlindon T, Dimasi M, Carey J, Eustace S.

Contribution of meniscal extrusion and cartilage loss to joint space narrowing in osteoarthritis.

Clin Radiol. 54 (1999) 502-506

Ahmad CS, Cohen ZA, Levine WN, Ateshian GA, Mow VC.

Biomechanical and topographic considerations for autologous osteochondral grafting in the knee.

Am J Sports Med. 29 (2001) 201-206

Al-Ali D, Graichen H, Faber S, Englmeier KH, Reiser M., Eckstein F.

Quantitative cartilage imaging of the human hind foot: precision and inter-subject variability.

J. Orthop Res. 20 (2002) 249-256

Angeli A, Dovic A, Sartori ML, Masera RG, Ceoloni B, Prolo P, Racca S, Chiappelli F.

Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment.

Ann N Y Acad Sci. 966 (2002) 97-107

Anderson J, Breidahl P.

Cartilage atrophy following spinal cord damage.

Australas Radiol. 25 (1981) 98-103

Antoniades L, MacGregor AJ, Matson M, Spector TD.

A cotwin control study of the relationship between hip osteoarthritis and bone mineral density.

Arthritis Rheum. 43 (2000) 1450-1455

Arden NK, Baker J, Hogg C, Baan K, Spector TD.

The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins.

J Bone Miner Res. 11 (1996) 530-534

Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, Gore LR, Hochberg MC, Scott JC, Pressman AR, Cummings SR.

Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group.

Arthritis Rheum. 42 (1999) 1378-1385

Arden N, Nevitt MC.

Osteoarthritis: epidemiology.

Best Pract Res Clin Rheumatol. 20 (2006) 3-25

Armstrong CG, Bahrani AS, Gardner DL.
In vitro measurement of articular cartilage demonstrations in the intact human hip under load.
J Bone Joint Surg. 61 (1979) 744-754

Armstrong CG, Mow VC.
Variations in the intrinsic mechanical properties of human cartilage with age, degeneration and water content.
J Bone Joint Surg. 64 (1982) 88-94

Aurich M, Squires GR, Reiner A, Mollenhauer JA, Kuettner KE, Poole AR, Cole AA.
Differential matrix degradation and turnover in early cartilage lesions of human knee and ankle joints.
Arthritis Rheum. 52 (2005) 112-119

Azer NM, Winalski CS, Minas T.
MR imaging for surgical planning and postoperative assessment in early osteoarthritis.
Radiol Clin North Am. 42 (2004) 43-60.

Bachmann GF, Basad E, Rauber K, Damian MS, Rau WS.
Degenerative joint disease on MRI and physical activity: a clinical study of the knee joint in 320 patients.
Eur Radiol. 9 (1999) 145-152

Bachrach NM, Valhmu WB, Stazzone E, Ratcliffe A, Lai WM, Mow VC.
Changes in proteoglycan synthesis of chondrocytes in articular cartilage are associated with the time-dependent changes in their mechanical environment.
J Biomech. 28 (1995) 1561-1569

Banerjee S, Krug R, Carballido-Gamio J, Kelley DA, Xu D, Vigneron DB, Majumdar S.
Rapid in vivo musculoskeletal MR with parallel imaging at 7T.
Magn Reson Med. (2008) Jan 25; [Epub ahead of print]

Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, Vogt TM, Lane NE, Hochberg MC, Stone K, Nevitt MC.
Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk.
Study of Osteoporotic Fractures Research Group.
J Bone Miner Res. 11 (1996) 29-35

Ben-Hur H, Thole HH, Mashiah A, Insler V, Berman V, Shezen E, Elias D, Zuckerman A, Ornoy A.
Estrogen, progesterone and testosterone receptors in human fetal cartilaginous tissue: immunohistochemical studies.
Calcif Tissue Int. 60 (1997) 520-526.

Benichou C, Wirotius JM.
Articular cartilage atrophy in lower limb amputees.
Arthritis Rheum. 25 (1982) 80-82

Bergmann G, Graichen F, Rohlmann A.
Hip joint loading during walking and running, measured in two patients.
J Biomech. 26 (1993) 969-990

- Bertelloni S, Cinquanta L, Baroncelli GI, Simi P, Rossi S, Saggese G.
Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone.
Horm Res. 53 (2000) 72-76
- Berthelot JM.
Could rheumatoid arthritis result from an abnormal T cell response towards lubricin/superficial zone protein?
Med Hypotheses. 62 (2004) 894-897
- Besler S
Seitenvergleich der Knorpelmorphologie des Sprunggelenks und Seitendifferenzen bei Patienten mit Umkehrplastik nach Borggreve
Dissertation der LMU München (2007)
- Boegard T, Rudling O, Petersson IF, Jonsson K.
Correlation between radiographically diagnosed osteophytes and magnetic resonance detected cartilage defects in the tibiofemoral joint.
Ann Rheum Dis. 57 (1998) 401-407
- Brandt KD, Fife RS, Braunstein EM, Katz B.
Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis: relation of the Kellgren and Lawrence grade to a grade based on joint space narrowing, and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration.
Arthritis Rheum. 34 (1991) 1381-1386
- Bredella MA, Tirman PF, Peterfy CG, Zarlingo M, Feller JF, Bost FW, Belzer JP, Wischer TK, Genant HK.
Accuracy of T2-weighted fast spin-echo MR imaging with fat saturation in detecting cartilage defects in the knee: comparison with arthroscopy in 130 patients.
AJR Am J Roentgenol. 172 (1999) 1073-1080
- Buckland-Wright JC, Macfarlane DG, Williams SA, Ward RJ.
Accuracy and precision of joint space width measurements in standard and macroradiographs of osteoarthritic knees.
Ann Rheum Dis. 54 (1995) 872-880
- Buckwalter JA, Mankin HJ.
Articular cartilage. 1: tissue design and chondrocyte-matrix interactions.
J Bone Joint Surg. [Am] 79A (1997) 600-611
- Buckwalter JA.
Sports, joint injury, and posttraumatic osteoarthritis.
J Orthop Sports Phys Ther. 33 (2003) 578-588
- Bullough PG.
The geometry of diarthrodial joints, its physiologic maintenance, and the possible significance of age-related changes in geometry-to-load distribution and the development of osteoarthritis.
Clin Orthop. 156 (1981) 61-66

- Burgkart R, Glaser C, Hyhlik-Durr A, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.
Magnetic resonance imaging-based assessment of cartilage loss in severe osteoarthritis: accuracy, precision, and diagnostic value.
Arthritis Rheum. 44 (2001) 2072-2077
- Burgkart R, Glaser C, Hinterwimmer S, Hudelmaier M, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.
Feasibility of T- and Z- scores from magnetic resonance imaging data for quantification of cartilage loss in osteoarthritis.
Arthritis Rheum. 48 (2003) 2829-2835
- Buschmann MD, Hunziker EB, Kim YJ, Grodzinsky AJ.
Altered aggrecan synthesis correlates with cell and nucleus structure in statically compressed cartilage.
J Cell Sci. 109 (1996) 499-508
- Byers PD, Contepomi CA, Farkas TA.
A post mortem study of the hip joint. Including the prevalence of the features of the right side.
Ann Rheum Dis. 29 (1970) 15-31
- Carbone LD, Tylavsky FA, Cauley JA, Harris TB, Lang TF, Bauer DC, Barrow KD, Kritchevsky SB.
Association between bone mineral density and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin: impact of cyclooxygenase selectivity.
J Bone Miner Res. 18 (2003) 1795-1802
- Castriota-Scanderberg A, De Micheli V.
Ultrasound of femoral head cartilage: a new method of assessing bone age.
Skeletal Radiol. 24 (1995) 197-200
- de Castro.
Independence of genetic influences on body size, daily intake, and meal patterns of humans.
JM.Physiol Behav. 54 (1993) 633-639
- Chan WP, Lang P, Stevens MP, Sack K, Majumdar S, Stoller DW, Basch C, Genant HK.
Osteoarthritis of the knee: comparison of radiography, CT, and MR imaging to assess extent and severity.
Am J Roentgenol. 157 (1991) 799-806
- Chubinskaya S, Kumar B, Merrihew C, Heretis K, Rueger DC, Kuettner KE.
Age-related changes in cartilage endogenous osteogenic protein-1 (OP-1).
Biochim Biophys Acta. 20 (2002) 126-134
- Cibere J.
Do we need radiographs to diagnose osteoarthritis?
Best Pract Res Clin Rheumatol. 20 (2006) 27-38
- Cicuttini F, Spector TD.
What is the evidence that osteoarthritis is genetically determined?
Baillieres Clin Rheumatol. 11 (1997) 657-669

Cicuttini F, Forbes A, Morris K, Darling S, Bailey M, Stuckey S.
Gender differences in knee cartilage volume as measured by magnetic resonance imaging.
Osteoarthritis Cartilage 7 (1999) 265-271

Cicuttini FM, Wluka AE, Stuckey SL.
Tibial and femoral cartilage changes in knee osteoarthritis.
Ann Rheum Dis. 60 (2001) 977-980

Cicuttini FM, Wluka AE, Forbes A, Wolfe R.
Comparison of tibial cartilage volume and radiologic grade of the tibiofemoral joint.
Arthritis Rheum. 48 (2003) 682-688

Cicuttini FM, Wluka AE, Wang Y, Stuckey SL, Davis SR.
Effect of estrogen replacement therapy on patella cartilage in healthy women.
Clin Exp Rheumatol. 21 (2003a) 79-82

Cicuttini FM, Wluka A, Bailey M, O'Sullivan R, Poon C, Yeung S, Ebeling PR.
Factors affecting knee cartilage volume in healthy men.
Rheumatology 42 (2003b) 258-262

Cicuttini FM, Wluka AE, Forbes A, Wolfe R.
Comparison of tibial cartilage volume and radiologic grade of the tibiofemoral joint.
Arthritis Rheum. 48 (2003c) 682-688

Cicuttini FM, Wluka AE, Wang Y, Stuckey SL.
Longitudinal study of changes in tibial and femoral cartilage in knee osteoarthritis.
Arthritis Rheum. 50 (2004) 94-97

Cicuttini F, Ding C, Wluka A, Davis S, Ebeling PR, Jones G.
Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: a prospective study.
Arthritis Rheum. 52 (2005a) 2033-2039

Cicuttini FM, Teichtahl AJ, Wluka AE, Davis S, Strauss BJ, Ebeling PR.
The relationship between body composition and knee cartilage volume in healthy, middle-aged subjects.
Arthritis Rheum. 52 (2005b) 461-467

Clark PJ.
The heritability of certain anthropometric characters as ascertained from measurements of twins.
Am J Hum Genet. 8 (1956) 49-54

Cohen ZA, McCarthy DM, Kwak SD, Legrand P, Fogarasi F, Ciaccio EJ, Ateshian GA.
Knee cartilage topography, thickness and contact areas from MRI: in vitro calibration and in vivo measurements.
Osteoarthritis Cartilage 7 (1999) 95-109

Conaghan PG.
Update on osteoarthritis part 1: current concepts and the relation to exercise.

Br J Sports Med. 36 (2002) 330-333

Conaghan P.

Is MRI useful in osteoarthritis?

Best Pract Res Clin Rheumatol. 20 (2006) 57-68.

Corti MC, Rigon C.

Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact.

Aging Clin Exp Res. 15 (2003) 359-363.

Cummings SR, Melton LJ.

Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures.

Lancet 359 (2002) 1761-1767

Dalla Palma L, Cova M, Pozzi-Mucelli RS.

MRI appearance of the articular cartilage in the knee according to age.

J Belge Radiol. 80 (1997) 17-20

Demissie S, Cupples LA, Myers R, Aliabadi P, Levy D, Felson DT.

Genome scan for quantity of hand osteoarthritis: the Framingham Study.

Arthritis Rheum. 46 (2002) 946-952

Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A, Geusens P, Gevers G.

Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study.

Bone 8 (1987) 207-209

Dequeker J, Boonen S, Aerssens J, Westhovens R.

Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis: what is the evidence? What are the consequences?

Br J Rheumatol. 35 (1996) 813-818

Dieppe P, Cushnaghan J, McAlindon T.

Epidemiology, clinical course and outcome of knee osteoarthritis.

In: Kuettner K, Schleyerback R, Peyron JG, Hascall VD, Eds.

Articular Cartilage and Osteoarthritis. New York: Raven Press (1992) 617-627

Ding C, Cicuttini F, Scott F, Glisson M, Jones G.

Sex differences in knee cartilage volume in adults: role of body and bone size, age and physical activity.

Rheumatology (Oxford) 42 (2003) 1317-1323

Ding C, Garnero P, Cicuttini F, Scott F, Cooley H, Jones G.

Knee cartilage defects: association with early radiographic osteoarthritis, decreased cartilage volume, increased joint surface area and type II collagen breakdown.

Osteoarthritis Cartilage 13 (2005a) 198-205

Ding C, Cicuttini F, Scott F, Cooley H, Jones G.

Knee structural alteration and BMI: a cross-sectional study.

Obes Res. 13 (2005b) 350-361

Ding C, Cicuttini F, Scott F, Stankovich J, Cooley H, Jones G.

The genetic contribution and relevance of knee cartilage defects: case-control and sib-pair studies.

J Rheumatol. 32 (2005c) 1937-1942

Ding C, Cicuttini F, Scott F, Cooley H, Jones G.

Association between age and knee structural change: a cross sectional MRI based study.

Ann Rheum Dis. 64 (2005d) 549-555

Ding C, Cicuttini F, Blizzard L, Jones G.

Genetic mechanisms of knee osteoarthritis: a population-based longitudinal study.

Arthritis Res Ther. 21 (2005e) R8 [Epub ahead of print]

Doherty M.

Genetics of hand osteoarthritis.

Osteoarthritis Cartilage 8 (2000) Suppl A:S8-10

Drake TA, Hannani K, Kabo JM, Villa V, Krass K, Lusic AJ.

Genetic loci influencing natural variations in femoral bone morphometry in mice.

J Orthop Res. 19 (2001) 511-517

Drape JL, Pessis E, Auleley GR, Chevrot A, Dougados M, Ayrat X.

Quantitative MR imaging evaluation of chondropathy in osteoarthritic knees.

Radiology 208 (1998) 49-55

Dupuy DE, Spillane RM, Rosol MS, Rosenthal DI, Palmer WE, Burke DW, Rosenberg AE.

Quantification of articular cartilage in the knee with three dimensional MR imaging.

Acad Radiol. 3 (1996) 919-924

Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Chumlea WC, Lee M, Demerath EW, Sun SS, Siervogel RM, Towne B.

Genetic architecture of knee radiographic joint space in healthy young adults.

Hum Biol. 80 (2008) 1-9

Eckstein F, Müller Gerbel M, Putz R.

Distribution of subchondral bone density and cartilage thickness in human patella.

J Anat. 180 (1992) 425-433

Eckstein F, Gavazzeni A, Sittek H, Haubner M, Lösch A, Milz S, Englmeier KH, Schulte E, Putz R, Reiser M.

Determination of knee cartilage thickness using three dimensional magnetic resonance chondro-crassometry (3D-MR-CCM).

Magn Reson Med. 36 (1996) 256-265

Eckstein F, Adam C, Sittek H, Becker C, Milz S, Schulte E, Reiser M, Putz R.

Non-invasive determination of topographical cartilage thickness maps using magnetic resonance imaging (MRI) optimization and comparison with other techniques.

J Biomech. 30 (1997) 285-289

Eckstein F, Winzheimer M, Westhoff J, Schnier M, Haubner M, Englmeier KH, Reiser M, Putz R.

Quantitative relationships of normal cartilage volumes of the human knee joint - assessment by magnetic resonance imaging.

Anat Embryol. 197 (1998a) 383-390

Eckstein F, Schnier M, Haubner M, Priebisch J, Glaser C, Englmeier KH, Reiser M.

Accuracy of three-dimensional knee joint cartilage volume and thickness measurements with MRI.

Clin Orthop. 352 (1998b) 137-148

Eckstein F, Tieschky M, Faber SC, Haubner M, Kolem H, Englmeier KH, Reiser M.

Effect of physical exercise on cartilage volume and thickness in vivo: MR imaging study.

Radiology 207 (1998c) 243-248

Eckstein F, Tieschky M, Faber SC, Englmeier KH, Reiser M.

Functional analysis of articular cartilage deformation, recovery and fluid flow following dynamic exercise in vivo.

Anat Embryol. (Berlin) 200 (1999) 419-424

Eckstein F, Stammberger T, Priebisch J, Englmeier KH, Reiser M.

Effect of gradient and section orientation on quantitative analysis of knee joint cartilage.

J Magn Reson Imaging 11 (2000a) 161-167

Eckstein F, Lemberger B, Stammberger T, Englmeier KH, Reiser M.

Patellar cartilage deformation in vivo after static versus dynamic loading.

J Biomech 33 (2000b) 819-825

Eckstein F, Winzheimer M, Hohe J, Englmeier KH, Reiser M.

Interindividual variability and correlation among morphological parameters of knee joint cartilage plates: analysis with three-dimensional MR imaging.

Osteoarthritis Cartilage 9 (2001a) 101-111

Eckstein F, Reiser M, Englmeier KH, Putz R.

In vivo morphometry and functional analysis of human articular cartilage with quantitative magnetic resonance imaging – from image to data, from data to theory.

Anat Embryol. 203 (2001b) 147-173

Eckstein F, Faber S, Muhlbauer R, Hohe J, Englmeier KH, Reiser M, Putz R.

Functional adaptation of human joints to mechanical stimuli.

Osteoarthritis Cartilage 10 (2002a) 44-50

Eckstein F, Heudorfer L, Faber SC, Burgkart R, Englmeier KH, Reiser M.

Long-term and resegmentation precision of quantitative cartilage MR imaging (qMRI).

Osteoarthritis Cartilage 10 (2002b) 922-928

Eckstein F, Müller S, Faber SC, Englmeier KH, Reiser M, Putz R

Side differences of joint cartilage volume, thickness, and surface area, and correlation with lower limb dominance- an MRI-based study.

Osteoarthritis Cartilage 10 (2002c) 914-921

Eckstein F, Siedek V, Glaser C, Al-Ali D, Englmeier KH, Reiser M, Graichen H.

Correlation and sex differences between ankle and knee cartilage morphology determined by quantitative magnetic resonance imaging.

Ann Rheum Dis. 63 (2004) 1490-1495

Eckstein F, Charles HC, Buck RJ, Kraus VB, Remmers AE, Hudelmaier M, Wirth W, Evelhoch JL.

Accuracy and precision of quantitative assessment of cartilage morphology by magnetic resonance imaging at 3.0T.

Arthritis Rheum. 52 (2005) 3132-3136

Eckstein F, Burstein D, Link TM.

Quantitative MRI of cartilage and bone: degenerative changes in osteoarthritis.

NMR Biomed. 19 (2006a) 822-854

Eckstein F, Cicuttini F, Raynauld JP, Waterton JC, Peterfy C.

Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment.

Osteoarthritis Cartilage 14 (2006b); Suppl A:A46-75

Eckstein F, Mosher T, Hunter D.

Imaging of knee osteoarthritis: data beyond the beauty.

Curr Opin Rheumatol. 19 (2007) 435-443

Egan JM.

A viscoelastic analysis of the tensile weakening of deep femoral head articular cartilage.

Proc Inst Mech Eng H. (2000) 239-247

Eger W, Schumacher BL, Mollenhauer J, Kuettner KE, Cole AA.

Human knee and ankle cartilage explants: catabolic differences.

J Orthop Res. 20 (2002) 526-534

Faber SC, Eckstein F, Lukasz S, Muhlbauer R, Hohe J, Englmeier KH, Reiser M.

Gender differences in knee joint cartilage thickness, volume and articular surface areas: assessment with quantitative three-dimensional MR imaging.

Skeletal Radiol. 30 (2001) 144-150

Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO, Kannel WB, Rosenman R, Schwartz JT, Wagner JO.

The NHLBI Twin Study of Cardiovascular Disease Risk Factors: methodology and summary of results.

Am J Epidemiol. 106 (1977) 248-295

Felson DT.

The epidemiology of osteoarthritis: prevalence and risk factors.

In: Kuettner KE, Goldberg VM, Eds. Osteoarthritis disorders. Rosemont, IL: American Academy Orthopedic Surgeons (1995) 13-24

Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, Hannan MT, Zhang Y, McAlindon TE, LaValley M, Levy D, Myers RH.

Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study.

Arthritis Rheum. 41 (1998) 1064-1071

Felson DT.

An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis.

Radiol Clin North Am. 42 (2004) 1-9

Felson DT.

Clinical practice. Osteoarthritis of the knee.

N Engl J Med. 354 (2006) 841-848. Review

Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, Slosman D, Eisman JA, Bonjour JP.

Vitamin-D-receptor-gene polymorphisms and change in lumbar-spine bone mineral density.

Lancet 345 (1995) 423-424

Fife RS, Brandt KD, Braunstein EM, Katz BP, Shelbourne KD, Kalasinski LA, Ryan S.

Relationship between arthroscopic evidence of cartilage damage and radiographic evidence of joint space narrowing in early osteoarthritis of the knee.

Arthritis Rheum. 34 (1991) 377-382.

Flicker L, Hopper JL, Rodgers L, Kaymakci B, Green RM, Wark JD.

Bone density determinants in elderly women: a twin study.

J Bone Miner Res. 10 (1995) 1607-1613

Forster T, Chapman K, Marcelline L, Mustafa Z, Southam L, Loughlin J.

Finer linkage mapping of primary osteoarthritis susceptibility loci on chromosomes 4 and 16 in families with affected women.

Arthritis Rheum. 50 (2004) 98-102.

Foss MV, Byers PD.

Bone density, osteoarthritis of the hip, and fracture of the upper end of the femur.

Ann Rheum Dis. 31 (1972) 259-264

Franchimont P, Bassleer C.

Effects of hormones and local growth factors on articular chondrocyte metabolism.

J Rheumatol. 27 Suppl. (1991) 68-70.

Gale DR, Chaisson CE, Totterman SM, Schwartz RK, Gale ME, Felson D.

Meniscal subluxation: association with osteoarthritis and joint space narrowing.

Osteoarthritis Cartilage 7 (1999) 526-532.

Garnero P, Arden NK, Griffiths G, Delmas PD, Spector TD.

Genetic influence on bone turnover in postmenopausal twins.

J Clin Endocrinol Metab. 81 (1996) 140-146.

Glaser C, Eckstein F, Faber S, Hyhlik-Dürr A, Burgkart R, Englmeier KH, Reiser M.

MRI-based quantification of cartilage loss in patients with severe gonarthrosis - validation and application of a rapid 3D FLASH water excitation sequence.

Eur Radiol. 10 (2000) [Suppl] : B7

Glaser C, Putz R.

Functional anatomy of articular cartilage under compressive loading. Quantitative aspects of global, local and zonal reactions of the collagenous network with respect to the surface integrity.

Osteoarthritis Cartilage 10 (2002) 83-99

Glaser C, Mendlik T, Dinges J, Weber J, Stahl R, Trumm C, Reiser M.

Global and regional reproducibility of T2 relaxation time measurements in human patellar cartilage.

Magn Reson Med. 56 (2006) 527-534.

Goldring MB, Goldring SR.

Osteoarthritis.

J Cell Physiol. 213 (2007) 626-634

Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM, Wang H, Cundy T, Glorieux FH, Lev D, Zacharin M, Oexle K, Marcelino J, Suwairi W, Heeger S, Sabatakos G, Apte S, Adkins WN, Allgrove J, Arslan-Kirchner M, Batch JA, Beighton P, Black GC, Boles RG, Boon LM, Borrone C, Brunner HG, Carle GF, Dallapiccola B, De Paepe A, Floege B, Halfhide ML, Hall B, Hennekam RC, Hirose T, Jans A, Juppner H, Kim CA, Keppler-Noreuil K, Kohlschuetter A, LaCombe D, Lambert M, Lemyre E, Letteboer T, Peltonen L, Ramesar RS, Romanengo M, Somer H, Steichen-Gersdorf E, Steinmann B, Sullivan B, Superti-Furga A, Swoboda W, van den Boogaard MJ, Van Hul W, Vikkula M, Votruba M, Zabel B, Garcia T, Baron R, Olsen BR, Warman ML; The Osteoporosis-Pseudoglioma Syndrome Collaborative Group.

LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development.

Cell 107 (2001) 513-523

Goto M.

Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal ageing.

Mech Ageing Dev. 98 (1997) 239-254

Graichen H, Springer V, Flamann T, Stammberger T, Glaser C, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.

Validation of high-resolution water-excitation magnetic resonance imaging for quantitative assessment of thin cartilage layers.

Osteoarthritis Cartilage 8 (2000) 106-114

Graichen H, Jakob J, von Eisenhart-Rothe R, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.

Validation of cartilage volume and thickness measurements in the human shoulder with quantitative magnetic resonance imaging.

Osteoarthritis Cartilage 11 (2003) 475-482

Graichen H, von Eisenhart-Rothe R, Vogl T, Englmeier KH, Eckstein F.

Quantitative assessment of cartilage status in osteoarthritis by quantitative magnetic resonance imaging: technical validation for use in analysis of cartilage volume and further morphologic parameters.

Arthritis Rheum. 50 (2004) 811-816

Gratzke C, Hudelmaier M, Hitzl W, Glaser C, Eckstein F.

Knee cartilage morphologic characteristics and muscle status of professional weight lifters and sprinters: a magnetic resonance imaging study.
Am J Sports Med. 35 (2007) 1346-1353

Guermazi A.

Preface-osteoarthritis: from the simple X-ray to compositional MRI: what have we learned?
Rheum Dis Clin North Am. 35 (2009) xiii-xiv

Guermazi A, Burstein D, Conaghan P, Eckstein F, Hellio Le Graverand-Gastineau MP, Keen H, Roemer FW.

Imaging in osteoarthritis.
Rheum Dis Clin North Am. 34 (2008) 645-687

Haapala J, Arokoski JP, Hyttinen MM, Lammi M, Tammi M, Kovanen V, Helminen HJ, Kiviranta I.

Remobilization does not fully restore immobilization induced articular cartilage atrophy.
Clin Orthop. 362 (1999) 218-229

Haapala J, Arokoski J, Pirttimaki J, Lyyra T, Jurvelin J, Tammi M, Helminen HJ, Kiviranta I.
Incomplete restoration of immobilization induced softening of young beagle knee articular cartilage after 50-week remobilization.

Int J Sports Med. 21 (2000) 76-81

Hall FM, Wyshak G.

Thickness of articular cartilage in the normal knee.
J Bone Joint Surg Am. 62 (1980) 408-413

Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, Levy D, Felson DT.

Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study.

Arthritis Rheum. 36 (1993) 1671-1680

Hansen MA, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C.

Is heritability a risk factor for postmenopausal osteoporosis?
J Bone Miner Res. 7 (1992) 1037-1043

Hardy PA, Recht MP, Piraino DW.

Fat suppressed MRI of articular cartilage with a spatial-spectral excitation pulse.
J Magn Reson Imaging 8 (1998) 1279-1287

Hartwig V, Giovannetti G, Vanello N, Lombardi M, Landini L, Simi S.

Biological effects and safety in magnetic resonance imaging: a review.
Int J Environ Res Public Health 6 (2009) 1778-1798

Haubner M, Eckstein F, Schnier M, Löscher A, Sittek H, Becker C, Kolem H, Reiser M, Englmeier KH.

A non-invasive technique for 3-dimensional assessment of articular cartilage thickness based on MRI. Part 2: Validation using CT arthrography.
Magn Reson Imaging 15 (1997) 805-813

- Hauselman HJ, Flechtenmacher J, Michal L, Thonar EJ-MA, Shinmei M, Kuettner KE, Aydelotte MB.
The superficial layer of human articular cartilage is more susceptible to interleukin-1-induced damage than the deeper layers.
Arthritis Rheum. 39 (1996) 478-488
- Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C.
Peak bone mass.
Osteoporos Int. 11 (2000) 985-1009
- Helminen HJ, Kiviranta I, Säämänen AM, Jurvelin JS, Arokoski J, Oettmeier R, Abendroth K, Roth AJ, Tammi MI.
Effect of motion and load on articular cartilage in animal models.
In: *Articular Cartilage and Osteoarthritis*. Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (eds) Raven press (1992) 501-510
- Heudorfer L, Hohe J, Faber S, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.
Precision MRI-based joint surface and cartilage density analysis of the knee joint using rapid water-excitation sequence and semi-automatic segmentation algorithm.
Biomed Tech. 45 (2000) 304-310
- Hinterwimmer S, Krammer M, Krotz M, Glaser C, Baumgart R, Reiser M, Eckstein F.
Cartilage atrophy in the knees of patients after seven weeks of partial load bearing.
Arthritis Rheum. 50 (2004) 2516-2520
- Hirsch R, Lethbridge-Cejku M, Hanson R, Scott WW Jr, Reichle R, Plato CC, Tobin JD, Hochberg MC.
Familial aggregation of osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study on Aging.
Arthritis Rheum. 41 (1998) 1227-1232
- Hirschhorn JN
Genetic and genomic approaches to studying stature and pubertal timing.
Pediatr Endocrinol Rev. 2 Suppl 3 (2005) 351-354
- Hohe J, Ateshian G, Reiser M, Englmeier KH, Eckstein F
Surface size, curvature analysis and quantitative assessment of knee joint incongruity with MR imaging in vivo.
Magn Reson Med. 47 (2002a) 554-561
- Hohe J, Faber S, Muehlbauer R, Reiser M, Englmeier KH, Eckstein F
Three-dimensional analysis and visualization of regional MR signal intensity distribution of articular cartilage.
Med Eng Phys. 24 (2002b) 219-227
- Holzinger KJ,
The relative effect of nature and nurture influences on twin differences.
J Educ Psychol. 20 (1929) 241-248
- Horowitz M, Wishart JM, O'Loughlin PD, Morris HA, Need AG, Nordin BE.
Osteoporosis and Klinefelter's syndrome.
Clin Endocrinol. (Oxf) 36 (1992) 113-118

- Howard GM, Nguyen TV, Harris M, Kelly PJ, Eisman JA.
Genetic and environmental contributions to the association between quantitative ultrasound and bone mineral density measurements: a twin study.
J Bone Miner Res. 13 (1998) 1318-1327
- Huch K, Kuettner KE, Dieppe P.
Osteoarthritis in ankle and knee joints.
Semin Arthritis Rheum. 26 (1997) 667-674
- Huch K.
Knee and ankle: human joints with different susceptibility to osteoarthritis reveal different cartilage cellularity and matrix synthesis in vitro.
Arch Orthop Trauma Surg. 121 (2001) 301-306
- Hudelmaier M, Glaser C, Hohe J, Englmeier KH, Reiser M, Putz R, Eckstein F.
Age-related changes in morphology and deformational behavior of knee joint cartilage.
Arthritis Rheum. 44 (2001) 2556-2561
- Hudelmaier M, Glaser C, Englmeier KH, Reiser M, Putz R, Eckstein F.
Correlation of knee-joint cartilage morphology with muscle cross-sectional areas vs. anthropometric variables.
Anat Rec A. 270 (2003) 175-184
- Hunter DJ, de Lange M, Andrew T, Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD.
Genetic variation in bone mineral density and calcaneal ultrasound: a study of the influence of menopause using female twins.
Osteoporos Int. 12 (2001) 406-411
- Hunter DJ, Snieder H, March L, Sambrook PN.
Genetic contribution to cartilage volume in women: a classical twin study.
Rheumatology (Oxford) 42 (2003) 1495-1500
- Hunter DJ, Demissie S, Cupples LA, Aliabadi P, Felson DT
A genome scan for joint-specific hand osteoarthritis susceptibility: The Framingham Study.
Arthritis Rheum. 50 (2004) 2489-2496
- Hunter DJ, Le Graverand MP, Eckstein F.
Radiologic markers of osteoarthritis progression.
Curr Opin Rheumatol. 21 (2009) 110-117
- Hunziker EB
In : Kuettner KE, Schleyerbach R, Peyron JG, Hascall VC (Hrsg.)
Articular cartilage and osteoarthritis.
Raven Press, New York (1992) 183
- Hunziker EB, Quinn TM, Hauselmann HJ.
Quantitative structural organization of normal adult human articular cartilage.
Osteoarthritis Cartilage 10 (2002) 564-572
- Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston CC, Christian J.

Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus.
J Clin Invest. 94 (1994) 2130-2134

Hutton CW, Vennart W.

Osteoarthritis and magnetic resonance imaging: potential and problems.
Ann Rheum Dis. 54 (1995) 237-243

Hyhlik Dürr A, Faber S, Burgkart R, Stammberger T, Maag KP, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.

Precision of tibial cartilage morphometry with a coronal water-excitation MR-sequence.
European Rad. 10 (2000) 297-303

Ingvarsson T.

Prevalence and inheritance of hip osteoarthritis in Iceland.
Acta Orthop Scand. Suppl 298 (2000) 1-46

Iqbal J, Dudhia J, Bird JL, Bayliss MT.

Age-related effects of TGF-beta on proteoglycan synthesis in equine articular cartilage.
Biochem Biophys Res Commun. 274 (2000) 467-471

Jelic M, Pecina M, Haspl M, Kos J, Taylor K, Maticic D, McCartney J, Yin S, Rueger D, Vukicevic S.

Regeneration of articular cartilage chondral defects by osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in sheep.
Growth Factors 19 (2001) 101-113

Johnstone EW, McArthur M, Solly PB, Higginson K, Byers S, Foster BK.

The effect of osteogenic protein-1 in an in vivo physeal injury model.
Clin Orthop. 395 (2002) 234-240

Jones IL, Klamfeldt A, Sandstrom T.

The effect of continuous mechanical pressure upon the turnover of articular cartilage proteoglycans in vitro.
Clin Orthop. 165 (1982) 283-289

Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Lord SR, Kelly PJ, Eisman JA.

Osteoarthritis, bone density, postural stability, and osteoporotic fractures: a population based study.
J Rheumatol. 22 (1995) 921-925

Jones G, Glisson M, Hynes K, Cicuttini F.

Sex and site differences in cartilage development: a possible explanation for variations in knee osteoarthritis in later life.
Arthritis Rheum. (2000) 2543-2549

Jones G, Ding C, Glisson M, Hynes K, Ma D, Cicuttini F.

Knee articular cartilage development in children: a longitudinal study of the effect of sex, growth, body composition, and physical activity.
Pediatr Res. 54 (2003) 230-236

Jones G, Ding C, Scott F, Cicuttini F.

Genetic mechanisms of knee osteoarthritis: a population based case-control study.
Ann Rheum Dis. 63 (2004) 1255-1259

Jortikka MO, Inkinen RI, Tammi MI, Parkkinen JJ, Haapala J, Kiviranta I, Helminen HJ, Lammi MJ.
Immobilisation causes longlasting matrix changes both in the immobilised and contralateral joint cartilage.
Ann Rheum Dis. 56 (1997) 255-261

Jurvelin J, Kiviranta I, Tammi M, Helminen HJ.
Effect of physical exercise on indentation stiffness of articular cartilage.
Int J Sports Med. 7 (1986) 106-110

Jurvelin J, Kiviranta I, Säämänen Am, Tammi M, Helminen HJ.
Indentation stiffness of young canine knee articular cartilage - influence of strenous joint loading.
J Biomech. 23 (1990) 1239-1246

Kang Y, Koepp H, Cole AA, Kuettner KE, Homandberg GA.
Cultured human ankle and knee cartilage differ in susceptibility to damage mediated by fibronectin fragments.
J Orthop Res. 16 (1998) 551-556

Karvonen RL, Negendank WG, Teitge RA, Reed AH, Miller PR, Fernandez Madrid F.
Factors affecting articular cartilage thickness in osteoarthritis and aging.
J Rheumatol. 21 (1994) 1310-1318

Karvonen RL, Miller PR, Nelson DA, Granda JL, Fernandez-Madrid F.
Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee.
J Rheumatol. 25 (1998) 2187-2194.

Kawano K, Ogata N, Chiano M, Molloy H, Kleyn P, Spector TD, Uchida M, Hosoi T, Suzuki T, Orimo H, Inoue S, Nabeshima Y, Nakamura K, Kuro-o M, Kawaguchi H.
Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women.
J Bone Miner Res. 17 (2002) 1744-1751

Keen RW, Hart DJ, Lanchbury JS, Spector TD.
Association of early osteoarthritis of the knee with a Taq I polymorphism of the vitamin D receptor gene.
Arthritis Rheum. 40 (1997) 1444-1449

Kelly PJ, Nguyen T, Hopper J, Pocock N, Sambrook P, Eisman J.
Changes in axial bone density with age: a twin study.
J Bone Miner Res. 8 (1993) 11-17

Kempson GE.
Relationship between the tensile properties of articular cartilage from the human knee an age.
Ann Rheum Dis. 41 (1982) 508-511

Kerna I, Kisand K, Tamm AE, Lintrop M, Veske K, Tamm AO. Missense single nucleotide polymorphism of the ADAM12 gene is associated with radiographic knee osteoarthritis in middle-aged Estonian cohort.

Osteoarthritis Cartilage 17 (2009) 1093-1098

King KB, Opel CF, Rempel DM

Cyclical articular joint loading leads to cartilage thinning and osteopontin production in a novel in vivo rabbit model of repetitive finger flexion.

Osteoarthritis Cartilage 2005 Sep 14; [Epub ahead of print]

Kim YJ, Bonassar LJ, Grodzinsky AJ.

The role of cartilage streaming potential, fluid flow and pressure in the stimulation of chondrocyte biosynthesis during dynamic compression.

J Biomechanics 28 (1995) 1055-1066

Kiviranta I, Tammi M, Jurvelin J, Säämänen AM, Helminen HJ.

Moderate running exercise augments glycosaminoglycans and thickness of articular cartilage in the knee joint of young beagle dogs.

J Orthop Res. 6 (1988) 188-195

Kiviranta I; Tammi M, Jurvelin A, Arokosi J, Säämänen AM, Helminen HJ.

Articular cartilage thickness and glykosaminoglycan distribution in the young canine knee joint after remobilization of the immobilized limb.

J Orthop Res. 12 (1994) 161-167

Kiviranta P, Töyräs J, Nieminen MT, Laasanen MS, Saarakkala S, Nieminen HJ, Nissi MJ, Jurvelin JS.

Comparison of novel clinically applicable methodology for sensitive diagnostics of cartilage degeneration.

Eur Cell Mater 13 (2007) 46-55

Kladny B, Bail H, Swoboda B, Schiwy Bochat H, Beyer WF, Weseloh G.

Cartilage thickness measurement in magnetic resonance imaging.

Osteoarthritis Cartilage 4 (1996) 181-186

Konradsen L, Hansen EM, Sondergaard L.

Long distance running and osteoarthrosis.

Am J Sports Med. 18 (1990) 379-381

Korhonen RK, Julkunen P, Rieppo J, Lappalainen R, Konttinen YT, Jurvelin JS.

Collagen Network of Articular Cartilage Modulates Fluid Flow and Mechanical Stresses in Chondrocyte.

Biomech Model Mechanobiol. 2006 Feb 28; [Epub ahead of print]

van der Kraan PM, Buma P, van Kuppevelt T, van den Berg WB.

Interaction of chondrocytes, extracellular matrix and growth factors: relevance for articular cartilage tissue engineering.

Osteoarthritis Cartilage 10 (2002) 631-637.

Krampla W, Mayrhofer R, Malcher J, Kristen KH, Urban M, Hruby W.

MR imaging of the knee in marathon runners before and after competition.

Skeletal Radiol. 30 (2001) 72-76

Kshirsagar AA, Watson PJ, Tyler JA, Hall LD.

Measurement of localized cartilage volume and thickness of human knee joints by computer analysis of three-dimensional magnetic resonance images.

Invest Radiol. 33 (1998) 289-299

Kuettner KE, Thonar EJ-MA.

Cartilage and homeostasis.

In: Klippel JH, Dieppe P, Eds. Rheumatology. 2nd Edition. London: Mosby (1998): Section 8, 6.1-6.16

Kuettner KE, Cole AA.

Cartilage degeneration in different human joints.

Osteoarthritis Cartilage 13 (2005) 93-103

De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.

Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis.

Osteoporos Int. 16 (2005) 1330-1338

Lanyon P, Muir K, Doherty S, Doherty M.

Assessment of a genetic contribution to osteoarthritis of the hip: sibling study.

BMJ 321 (2000) 1179-1183

Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, Heyse SP, Hirsch R, Hochberg MC, Hunder GG, Liang MH, Pillemer SR, Steen VD, Wolfe F.

Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States.

Arthritis Rheum. 41 (1998) 778-799

Lee RB, Wilkins RJ, Razaq S, Urban JP.

The effect of mechanical stress on cartilage energy metabolism.

Biorheology 39 (2002) 133-143

Lequesne MG, Dang N, Lane NE.

Sport practice and osteoarthritis of the limbs.

Osteoarthritis Cartilage 5 (1997) 75-86

Lequesne M.

Osteoarthritis of the hip

Rev Prat. 52 (2002) 605-610

Li G, Park SE, DeFrate LE, Schutzer ME, Ji L, Gill TJ, Rubash HE.

The cartilage thickness distribution in the tibiofemoral joint and its correlation with cartilage-to-cartilage contact.

Clin Biomech. 20 (2005) 736-744

Li KW, Williamson AK, Wang AS, Sah RL.

Integrins and stretch activated ion channels; putative components of functional cell surface mechanoreceptors in articular chondrocytes.
Cell Biol Int. 26 (2002) 1-18

Li W, Abram F, Beaudoin G, Berthiaume MJ, Pelletier JP, Martel-Pelletier J.
Human hip joint cartilage: MRI quantitative thickness and volume measurements discriminating acetabulum and femoral head.
IEEE Trans Biomed Eng. 55 (2008) 2731-2740

Li X, Gu W, Masinde G, Hamilton-Ulland M, Rundle CH, Mohan S, Baylink DJ.
Genetic variation in bone-regenerative capacity among inbred strains of mice.
Bone 29 (2001) 134-140

Li X, Chen S, Kantorovich V, Cheng LS, Cohn DH, Rotter JI, Yang H, Adams JS.
Genetic determinants of osteoporosis susceptibility in a female Ashkenazi Jewish population.
Genet Med. 6 (2004) 33-37

Li X, Han ET, Ma CB, Link TM, Newitt DC, Majumdar S.
In vivo 3T spiral imaging based multi-slice T(1rho) mapping of knee cartilage in osteoarthritis.
Magn Reson Med. 2005 Sep 9; [Epub ahead of print]

Link TM, Majumdar S, Peterfy C, Daldrup HE, Uffmann M, Dowling C, Steinbach L, Genant HK.
High resolution MRI of small joints: impact of spatial resolution on diagnostic performance and SNR.
Magn Reson Imaging 16 (1998) 147-155

Livshits G, Kalichman L, Cohen Z, Kobylansky E.
Mode of inheritance of hand osteoarthritis in ethnically homogeneous pedigrees.
Hum Biol. 74 (2002) 849-860

Loughlin J.
Genetic epidemiology of primary osteoarthritis.
Curr Opin Rheumatol. 13 (2001) 111-116

Lubec B, Fang-Kircher S, Lubec T, Blom HJ, Boers GH.
Evidence for McKusick's hypothesis of deficient collagen cross-linking in patients with homocystinuria.
Biochim Biophys Acta 1315 (1996) 159-162

Lukasz S, Mühlbauer R, Faber S, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.
Geschlechtsspezifische Analyse der Knorpelvolumina des Kniegelenks – eine quantitative MRT-basierte Studie.
Ann Anat. 180 (1998) 487-493

Lutz J.
Bone mineral, serum calcium, and dietary intakes of mother/daughter pairs.
Am J Clin Nutr. 44 (1986) 99-106

Lutz J, Tesar R.

Mother-daughter pairs: spinal and femoral bone densities and dietary intakes.
Am J Clin Nutr. 52 (1990) 872-877

MacGregor AJ, Antoniadou L, Matson M, Andrew T, Spector TD.

The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women: results of a classic twin study.
Arthritis Rheum. 43 (2000) 2410-2416

Maroudas A.

Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and degenerated cartilage.
Nature 269 (1976) 808-809

Maroudas A, Venn M.

Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. II. Swelling.
Ann Rheum Dis. 36 (1977) 399-406

Marshall KW, Guthrie BT, Mikulis DJ.

Quantitative cartilage imaging.
Br J Rheumatol. 34 (1995) [Suppl 1] 29-31

Martin JA, Buckwalter JA.

Roles of articular cartilage aging and chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis.
Iowa Orthop. J 21 (2001) 1-7

Martin JA, Buckwalter JA.

Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis.
Biogerontology 3 (2002) 257-264

McLeod WD, Moschi A, Andrews JR, Hughston JC.

Tibial plateau topography.
Am J Sports Med. 5 (1977) 13-18

Meachim G.

Effect of age on the thickness of adult articular cartilage at the shoulder joint.
Ann Rheum Dis. 30 (1971) 43-46

Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL.

Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites.
J Bone Miner Res. 8 (1993) 1227-1233

Meulenbelt I, Bijkerk C, Miedema HS, Breedveld FC, Hofman A, Valkenburg HA, Pols HA, Slagboom PE, van Duijn CM.

A genetic association study of the IGF-1 gene and radiological osteoarthritis in a population-based cohort study (the Rotterdam Study).
Ann Rheum Dis. 57 (1998) 371-374

Millington SA, Li B, Tang J, Trattinig S, Crandall JR, Hurwitz SR, Acton ST.

Quantitative and topographical evaluation of ankle articular cartilage using high resolution MRI

J Orthop Res. 25 (2007) 143-151

Mitrovic D, Quintero M, Stankovic A, Ryckewaert A.

Cell density of adult human femoral condylar articular cartilage. Joints with normal and fibrillated surfaces.

Lab Invest. 49 (1983) 309-316

Mobasheri A, Carter SD, Martin-Vasallo P, Shakibaei M.

Integrins and stretch activated ion channels; putative components of functional cell surface mechanoreceptors in articular chondrocytes.

Cell Biol Int. 26 (2002) 1-18

Modl JM, Sether LA, Haughton VM, Kneeland JB.

Articular Cartilage: Correlation of histological zones with Signal Intensity at Magnetic Resonance Imaging.

Radiology 181 (1991) 853

Mollano AV, Martin JA, Buckwalter JA.

Chondrocyte senescence and telomere regulation: implications in cartilage aging and cancer (a brief review).

Iowa Orthop J. 22 (2002) 1-7

Moller M, Horsman A, Harvald B, Hauge M, Henningsen K, Nordin BE.

Metacarpal morphometry in monozygotic dizygotic elderly twins.

Calcif Tissue Res. 25(1978) 197-201

Morgan SR, Waterton JC, Maciewicz RA, Leadbetter JE, Gandy SJ, Moots RJ, Creamer P, Nash AF.

Magnetic resonance imaging measurement of knee cartilage volume in a multicentre study. Rheumatology (Oxford) 43 (2004) 19-21

Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles.

Nature 367 (1994) 284-287

Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bone mineral density in older women: the Rancho Bernardo study.

J Bone Miner Res. 13 (1998) 1924-1931

Mosher TJ, Dardzinski BJ.

Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications.

Semin Musculoskelet Radiol. 8 (2004) 355-368

Mow VC, Ateshian GA, Spilker RL.

Biomechanics of diarthroidal joints-a review of 20 years of progress.

J Biomech Eng. 115 (1993) 460-467

Mow VC, Ratcliffe A.

Structure and function of articular cartilage and meniscus.

In: Mow VC, Hayes WC (Hrsg.) Basic Orthopaedic Biomechanics. Raven Press, New York (1997) 113-177

Muehlbauer R, Lukasz TS, Faber TS, Stammberger T, Eckstein F.

Comparison of knee joint cartilage thickness in triathletes and physically inactive volunteers based on magnetic resonance imaging and three-dimensional analysis.

Am J Sports Med. 28 (2000) 541-546

Muensterer OJ, Eckstein F, Hahn D, Putz R.

Computer-aided three dimensional assessment of knee-joint cartilage with magnetic resonance imaging.

Clin Biomech. 11 (Bristol, Avon) (1996) 260-266

Müller-Gerbl M

Anatomy and biomechanics of the upper ankle joint

Orthopäde 30 (2001) 3-11.

Naganathan V, Zochling J, March L, Sambrook PN.

Peak bone mass is increased in the hip in daughters of women with osteoarthritis.

Bone 30 (2002) 287-292

Neame RL, Muir K, Doherty S, Doherty M.

Genetic risk of knee osteoarthritis: a sibling study.

Ann Rheum Dis. 63 (2004) 1022-1027

Newman B, Wallis GA.

Is osteoarthritis a genetic disease?

Clin Invest Med. 25 (2002) 139-149

Newton PM, Mow VC, Gardner TR, Buckwalter JA, Albright JP.

The effect of lifelong exercise on canine articular cartilage.

Am J Sports Med. 25 (1997) 282-287

Nishida Y, Knudson CB, Kuettner KE, Knudson W.

Osteogenic protein-1 promotes the synthesis and retention of extracellular matrix within bovine articular cartilage and chondrocyte cultures.

Osteoarthritis Cartilage 8 (2000) 127-136

Ohmori H, Makita Y, Funamizu M, Hirooka K, Hosoi T, Orimo H, Suzuki T, Ikari K,

Nakajima T, Inoue I, Hata A.

Linkage and association analyses of the osteoprotegerin gene locus with human osteoporosis.

J Hum Genet. 47 (2002) 400-406

Okma-Keulen P, Hopman-Rock M.

The onset of generalized osteoarthritis in older women: a qualitative approach.

Arthritis Rheum. 45 (2001) 183-190

Othman SF, Li J, Abdullah O, Moinnes JJ, Magin RL, Muehleman C.

High-resolution/high-contrast MRI of human articular cartilage lesions.

Acta Orthop. 78 (2007) 536-546

Otterness IG, Eckstein F

Women have thinner cartilage and smaller joint surfaces than men after adjustment for body height and weight.

Osteoarthritis Cartilage 15 (2007) 666-72

Panush RS, Schmidt C, Caldwell JR, Edwards NL, Longley S, Yonker R, Webster E, Nauman J, Stork J, Pettersson H.

Is running associated with degenerative joint disease?

JAMA 255 (1986) 1152-1154

Panush RS, Brown DG.

Exercise and arthritis.

Sports Med. 4 (1987) 54-64

Pauwels F.

Gesammelte Abhandlungen zur funktionellen Anatomie des Bewegungsapparates.

Springer, Berlin Heidelberg New York (1965)

Pauwels F.

Biomechanics of the locomotor apparatus.

Springer Heidelberg New York (1980)

Peacock M, Hustmyer FG, Hui S, Johnston CC, Christian J.

Vitamin D receptor genotype and bone mineral density. Evidence conflicts on link.

BMJ 311 (1995) 874-875

Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T.

Genetics of osteoporosis.

Endocr Rev. 23 (2002) 303-326

Pessis E, Drape JL, Ravaut P, Chevrot A, Dougados M, Ayrat X.

Assessment of progression in knee osteoarthritis: results of a 1 year study comparing arthroscopy and MRI.

Osteoarthritis Cartilage 11 (2003) 361-369

Peterfy CG, Dijke CF van, Janzen DL, Gluer CC, Namba R, Majumdar S, Lang P, Genant HK.

Quantification of articular cartilage in the knee with pulsed saturation transfer subtraction and fat suppressed MR imaging; optimization and validation.

Radiology 192 (1994) 485-491

Peterfy CG, Dijke CF van, Lu Y, Nguyen A, Connic TJ, Kneeland JB, Tirman PF, Lang P, Dent S, Genant HK.

Quantification of volume of articular cartilage in the metacarpophalangeal joints of the hand: accuracy and precision of three dimensional MR imaging.

Am J Roentgenol. 165 (1995) 371-375

Peterfy CG.

Imaging of the disease process.

Curr Opin Rheumatol. 14 (2002) 590-596

Phan CM, Link TM, Blumenkrantz G, Dunn TC, Ries MD, Steinbach LS, Majumdar S.
MR imaging findings in the follow-up of patients with different stages of knee osteoarthritis and the correlation with clinical symptoms.
Eur Radiol. 16 (2006) 608-618

Pietiläinen KH, Kaprio J, Rasanen M, Rissanen A, Rose RJ.
Genetic and environmental influences on the tracking of body size from birth to early adulthood.
Obes Res. 10 (2002) 875-884

Pilch L, Stewart C, Gordon D, Inman R, Parsons K, Pataki I, Stevens J.
Assessment of cartilage volume in the femorotibial joint with magnetic resonance imaging and 3D computer reconstruction.
J Rheumatol. 21 (1994) 2307-2321

Piplani MA, Disler DG, Mc Cauley TR, Holmes TJ, Cousins JP.
Articular cartilage volume in the knee: semiautomatic determination from three-dimensional reformations of MR images.
Radiology 198 (1996) 855-859

Plumb MS, Aspden RM.
The response of elderly human articular cartilage to mechanical stimuli in vitro.
Osteoarthritis Cartilage. 2005 Sep 8; [Epub ahead of print]

Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S.
Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study.
J Clin Invest. 80 (1987) 207-209

Pool WH.
Cartilage atrophy.
Radiology 112 (1974) 47-50

Potter HG, Linklater JM, Allen AA, Hannafin JA, Haas SB.
Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee. An evaluation with use of fast-spin-echo imaging.
J Bone Joint Surg Am. 80 (1998) 1276-1284

Prentice A.
The relative contribution of diet and genotype to bone development.
Proc Nutr Soc. 60 (2001) 45-52

Prockop DJ, Colige A, Helminen H, Khillan JS, Pereira R, Vandenberg P.
Mutations in type 1 procollagen that cause osteogenesis imperfecta: effects of the mutations on the assembly of collagen into fibrils, the basis of phenotypic variations, and potential antisense therapies.
J Bone Miner Res. 8 Suppl 2 (1993) 489-492

Procter P, Paul JP

Ankle joint biomechanics.
J Biomech. 15 (1982) 627–634

Ralston SH.
Genetic control of susceptibility to osteoporosis.
J Clin Endocrinol Metab. 87 (2002) 2460-2466

Ranganathan P.
Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis--role of vitamin D receptor polymorphisms.
Rheumatology 48 (2009) 342-346

Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Berthiaume MJ, Labonte F, Beaudoin G, de Guise JA, Bloch DA, Choquette D, Haraoui B, Altman RD, Hochberg MC, Meyer JM, Cline GA, Pelletier JP.
Quantitative magnetic resonance imaging evaluation of knee osteoarthritis progression over two years and correlation with clinical symptoms and radiologic changes.
Arthritis Rheum. 50 (2004) 476-487

Recht MP, Kramer J, Marcelis S, Pathria MN, Trudell D, Haghigi P, Sartoris DJ, Resnick D.
Abnormalities of articular cartilage in the knee: analysis of available MR techniques.
Radiology 187 (1993) 473-478

Recht MP, Resnick D.
MR Imaging of the Articular Cartilage: Current Status and Future Directions.
Am J Roentgenol. 163 (1994) 283-290

Recht MP, Goodwin DW, Winalski CS, White LM.
MRI of articular cartilage: revisiting current status and future directions.
AJR Am J Roentgenol. 185 (2005) 899-914

Rhee DK, Marcelino J, Baker M, Gong Y, Smits P, Lefebvre V, Jay GD, Stewart M, Wang H, Warman ML, Carpten JD.
The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth.
J Clin Invest. 115 (2005) 622-631

Richardson ML, Helms CA, Vogler JB 3rd, Genant HK.
Skeletal changes in neuromuscular disorders mimicking juvenile rheumatoid arthritis and hemophila.
Am J Roentgenol. 143 (1984) 893-897

Roberts S, Weightman B, Urban J, Chappell D.
Mechanical and biochemical properties of human articular cartilage in osteoarthritic femoral heads and in autopsy specimens.
J Bone Joint Surg Br. 68 (1986) 278-288

Roemhildt ML, Coughlin KM, Peura GD, Fleming BC, Beynon BD.
Material properties of articular cartilage in the rabbit tibial plateau.
J Biomech. 2005 Sep 13; [Epub ahead of print]

Rosen F, McCabe G, Quach J, Solan J, Terkeltaub R, Seegmiller JE, Lotz M.

Differential effects of aging on human chondrocyte responses to transforming growth factor beta: increased pyrophosphate production and decreased cell proliferation.
Arthritis Rheum. 40 (1997) 1275-1281

Sah RL, Kim YJ, Doong JY, Grodzinsky AJ, Plaas AH, Sandy JD.
Biosynthetic response of cartilage explants to dynamic compression.
J Orthop Res. 7 (1989) 619-636

Salter RB, Simmonds DF, Malcolm BW, Rumble EJ, MacMichael D, Clements ND.
The biological effect of continuous passive motion on the healing of full-thickness defects in articular cartilage. An experimental investigation in the rabbit.
J Bone Joint Surg. Am 62 (1980) 1232-1251

Schibany N, Ba-Ssalamah A, Marlovits S, Mlynarik V, Nobauer-Huhmann IM, Striessnig G, Shodjai-Baghini M, Heinze G, Trattnig S.
Impact of high field (3.0 T) magnetic resonance imaging on diagnosis of osteochondral defects in the ankle joint.
Eur J Radiol. 55 (2005) 283-288

Schiefke I, Weiss J, Keller F, Leutert G.
Morphological and histochemical ageing changes in patellar articular cartilage of the rat.
Anat Anz. 180 (1998) 495-500

Schmitt H, Brocai DR, Lukoschek M.
High prevalence of hip arthrosis in former elite javelin throwers and high jumpers: 41 athletes examined more than 10 years after retirement from competitive sports.
Acta Orthop Scand. 75 (2004) 34-39.

Schneider S, Schmitt G, Mau H, Schmitt H, Sabo D, Richter W.
Prävalenz und Korrelate der Osteoarthrose in der BRD. Repräsentative Ergebnisse des ersten Bundesgesundheitsurvey.
Der Orthopäde 34 (2005) 782-790

Schumacher BL, Su JL, Lindley KM, Kuettner KE, Cole AA.
Horizontally oriented clusters of multiple chondrons in the superficial zone of ankle, but not knee articular cartilage.
Anat Rec. 266 (2002) 241-248

Shepherd DE, Seedhom BB.
Thickness of human articular cartilage in joints of the lower limb.
Ann Rheum Diss. 58 (1999) 27-34

Siebler T, Shalet SM, Robson H.
Effects of chemotherapy on bone metabolism and skeletal growth.
Horm Res 58 (2002) [Suppl 1] 80-85

Siedek V, Glaser C, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.
MRI-based analysis of knee and ankle cartilage in monozygotic twins suggests that its morphology is strongly determined by genetics.
Osteoarthritis Cartilage 10 (2002) [Suppl. A] 56

Silventoinen K, Kaprio J, Lahelma E.

Genetic and environmental contributions to the association between body height and educational attainment: a study of adult Finnish twins.

Behav Genet. 30 (2000) 477-485

Silventoinen K, Sarmalisto S, Perola M, Boomsma DI, Cornes BK, Davis C, Dunkel L, De Lange M, Harris JR, Hjelmborg JV, Luciano M, Martin NG, Mortensen J, Nistico L, Pedersen NL, Skytthe A, Spector TD, Stazi MA, Willemsen G, Kaprio J.

Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries.

Twin Res. 6 (2003) 399-408

Silver FH, Bradica G, Tria A.

Relationship among biomechanical, biochemical, and cellular changes associated with osteoarthritis.

Crit Rev Biomed Eng. 29 (2001) 373-391

Simi S, Ballardini M, Casella M, De Marchi D, Hartwig V, Giovannetti G, Vanello N, Gabbriellini S, Landini L, Lombardi M.

Is the genotoxic effect of magnetic resonance negligible? Low persistence of micronucleus frequency in lymphocytes of individuals after cardiac scan.

Mutat. Res Fundam. Mol Mech Mutagen 645 (2008) 39-43

Sitteck H, Eckstein F, Gavazzeni A, Milz S, Kiefer B, Schulte E, Reiser M.

Assessment of normal patellar cartilage volume and thickness with MRI and analysis of currently available sequences.

Skeletal Radiol. 25 (1996) 55-62

Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC Jr.

Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates

J Bone Miner Res. 6 (1991) 561-567.

Slemenda CW, Turner CH, Peacock M, Christian JC, Sorbel J, Hui SL, Johnston CC.

The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density.

Osteoporos Int. 6 (1996) 178-182.

Smith DM, Nance WE, Kang KW, Christian JC, Johnston Jr CC.

Genetic factors in determining bone mass.

J Clin Invest. 52 (1973) 2800-2808

Smith GN Jr, Myers SL, Brandt KD, Mickler EA, Albrecht ME.

Diacerhein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis.

Arthritis Rheum. 42 (1999) 545-554.

Smith RL, Rusk SF, Ellison BE, Wessels P, Tsuchiya K, Carter DR, Caler WE, Sandell LJ, Schurman DJ.

In vitro stimulation of articular chondrocyte mRNA and extracellular matrix synthesis by hydrostatic pressure.

J Orthop Res. 14 (1996) 53-60

- Sowers MR, Boehnke M, Jannausch ML, Crutchfield M, Corton G, Burns TL.
 Familiarity and partitioning the variability of femoral bone mineral density in women of child-bearing age.
Calcif Tissue Int. 50 (1992) 110-114
- Sowers MR, Lachance L, Jamadar D, Hochberg MC, Hollis B, Crutchfield M, Jannausch ML.
 The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenopausal women.
Arthritis Rheum. 42 (1999) 483-489
- Sowers MF, Hayes C, Jamadar D, Capul D, Lachance L, Jannausch M, Welch G.
 Magnetic resonance-detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis.
Osteoarthritis Cartilage 11 (2003) 387-393
- Spector TD, Keen RW, Arden NK, Morrison NA, Major PJ, Nguyen TV, Kelly PJ, Baker JR, Sambrook PN, Lanchbury JS, et al.
 Influence of vitamin D receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women: a twin study in Britain.
BMJ 310 (1995) 1357-1360
- Spector TD, Harris PA, Hart DJ, Cicuttini FM, Nandra D, Etherington J, Wolman RL, Doyle DV.
 Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls.
Arthritis Rheum. 39 (1996a) 988-995
- Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D.
 Genetic influences on osteoarthritis in women: a twin study.
BMJ 312 (1996b) 940-943
- Spector TD, MacGregor AJ.
 Risk factors for osteoarthritis: genetics.
Osteoarthritis Cartilage 12 Suppl A (2004) 39-44.
- Springer V, Graichen H, Stammberger T, Englmeier KH, Reiser M, Eckstein F.
 Noninvasive analysis of cartilage volume and cartilage thickness in the human elbow joint using MRI
Anat Anz. 180 (1998) 331-338
- Stauffer RN, Segal NM
 Total ankle arthroplasty: four year's experience.
Clin Orthop. 160 (1981) 217-221
- Stammberger T, Eckstein F, Englmeier KH, Reiser M.
 Determination of 3D cartilage thickness data from MR imaging – computational method and reproducibility in the living.
Magn Reson Med. 41 (1999a) 529-536
- Stammberger T, Eckstein F, Michaelis M, Englmeier KH, Reiser M.

Intraobserver reproducibility of quantitative cartilage measurements: comparison of B-Spline snakes and manual segmentation.

Magn Reson Imaging 17 (1999b) 1033-1042

Stecher RM.

Heberden's nodes: heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints [letter].

Am J Med Sci. 201 (1941) 801

Stockwell RA.

Changes in the acid glycosaminoglycan content of the matrix of ageing human articular cartilage.

Ann Rheum Dis. 29 (1970) 509-515

Sugimoto K, Takakura Y, Tohno Y, Kumai T, Kawate K, Kadono K.

Cartilage thickness of the talar dome.

Arthroscopy 21 (2005) 401-404

Takagi T, Takahashi S, Koshino T, Okamoto R, Jasin HE.

Isolation and differential secretion of metalloproteinase by superficial chondrocytes in articular cartilage.

Int Orthop. 22(1998) 55-58

Tan TC, Wilcox DM, Frank L, Shih C, Trudell DJ, Sartoris DJ, Resnick D.

MR imaging of articular cartilage in the ankle: comparison of available imaging sequences and methods of measurement in cadavers.

Skeletal Radiol. 25 (1996) 749-755

Tannirandorn P, Epstein S.

Drug-induced bone loss.

Osteoporos Int. 11 (2000) 637-659

Trattnig S, Domayer S, Welsch GW, Mosher T, Eckstein F.

MR imaging of cartilage and its repair in the knee - a review.

Eur Radiol. 19 (2009) 1582-1594

Treppo S, Koepp H, Quan EC, Cole AA, Kuettner KE, Grodzinsky AJ.

Comparison of biomechanical and biochemical properties of cartilage from human knee and ankle pairs.

J Orthop Res. 18 (2000) 739-748

Tylavsky FA, Bortz AD, Hancock RL, Anderson JJ.

Familial resemblance of radial bone mass between premenopausal mothers and their college-age daughters.

Calcif Tissue Int. 45 (1989) 265-272

Uitterlinden AG, Pols HA, Burger H, Huang Q, Van Daele PL, Van Duijn CM, Hofman A, Birkenhager JC, Van Leeuwen JP.

A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density.

J Bone Miner Res. 11 (1996) 1241-1248

Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Odding E, Duijn CM, Hofman A, Birkenhager JC, van Leeuwen JP, Pols HA.

Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee.
J Clin Invest. 15 (1997) 259-263

Uitterlinden AG, Burger H, van Duijn CM, Huang Q, Hofman A, Birkenhager JC, van Leeuwen JP, Pols HA.

Adjacent genes, for COL2A1 and the vitamin D receptor, are associated with separate features of radiographic osteoarthritis of the knee.
Arthritis Rheum. 43 (2000) 1456-1464

Urban JP, Bayliss MT.

Regulation of proteoglycan synthesis rate in cartilage in vitro: influence of extracellular ionic composition.

Biochim Biophys Acta 992 (1989) 59-65

Urban JP.

The chondrocyte: a cell under pressure.

Br J Rheumatol. 33 (1994) 901-908

Ushiyama T, Ueyama H, Inoue K, Nishioka J, Ohkubo I, Hukuda S.

Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis.

J Rheumatol. 25 (1998) 134-137

Valdes AM, Van Oene M, Hart DJ, Surdulescu GL, Loughlin J, Doherty M, Spector TD.

Reproducible genetic associations between candidate genes and clinical knee osteoarthritis in men and women.

Arthritis Rheum. 54 (2006) 533-539

Valero C, Zarrabeitia MT, Hernandez JL, Zarrabeitia A, Gonzalez-Macias J, Riancho JA.

Bone mass in young adults: relationship with gender, weight and genetic factors.

J Intern Med. 258 (2005) 554-562

Vandervoort AA.

Effects of ageing on human neuromuscular function: implications for exercise.

Can J Sport Sci. 17 (1992) 178-184

Van Hul E, Gram J, Bollerslev J, Van Wesenbeeck L, Mathysen D, Andersen PE,

Vanhoenacker F, Van Hul W.

Localization of the gene causing autosomal dominant osteopetrosis type I to chromosome 11q12-13.

J Bone Miner Res. 17 (2002) 1111-1117

Vanwanseele B, Lucchinetti E, Stussi E.

The effects of immobilization on the characteristics of articular cartilage: current concepts and future directions.

Osteoarthritis Cartilage 10 (2002a) 408-419

Vanwanseele B, Eckstein F, Knecht H, Stussi E, Spaepen A.

Knee cartilage of spinal cord-injured patients displays progressive thinning in the absence of normal joint loading and movement.

Arthritis Rheum. 46 (2002b) 2073-2078

Vanwanseele B, Eckstein F, Knecht H, Spaepen A, Stussi E.
Longitudinal analysis of cartilage atrophy in the knees of patients with spinal cord injury.
Arthritis Rheum. 48 (2003) 3377-3381

Vanwanseele B, Eckstein F, Hadwighorst H, Knecht H, Spaepen A, Stussi E.
In vivo precision of quantitative shoulder cartilage measurements, and changes after spinal
cord injury.
Magn Reson Med. 51 (2004) 1026-1030

Wang H, Strauch RJ, Ateshian GA, Pawluk RJ, XU LF, Soltz MA, Rosenwasser MP, Mow
VC.
Variations of compressive stiffness and thickness of the thumb carpometacarpal joint cartilage
with degenerations and age.
Transactions ORS 23 (1998) 488

Waterton JC, Solloway S, Foster JE, Keen MC, Gandy S, Middleton BJ, Maciewicz RA, Watt
I, Dieppe PA, Taylor CJ.
Diurnal variation in the femoral articular cartilage of the knee in young adult humans.
Magn Reson Med. 43 (2000) 126-132

Williams FM, Andrew T, Saxne T, Heinegard D, Spector TD, MacGregor AJ.
The heritable determinants of cartilage oligomeric matrix protein.
Arthritis Rheum. 54 (2006) 2147-2151

Wluka AE, Wolfe R, Davis SR, Stuckey S, Cicuttini FM.
Tibial cartilage volume change in healthy postmenopausal women: a longitudinal study.
Ann Rheum Dis. 63 (2004) 444-449

Wluka AE, Davis SR, Bailey M, Stuckey SL, Cicuttini FM.
Users of oestrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users.
Ann Rheum Dis. 60 (2001) 332-336

Wluka AE, Stuckey S, Snaddon J, Cicuttini FM.
The determinants of change in tibial cartilage volume in osteoarthritic knees.
Arthritis Rheum. 46 (2002) 2065-2072

Wong M, Carter D.
Articular cartilage functional histomorphology and mechanobiology: a research perspective.
Bone 33 (2003) 1-13

Woolf AD.
The bone and joint decade 2000-2010.
Ann Rheum Dis. 59 (2000) 81-82

Wright GD, Regan M, Deighton CM, Wallis G, Doherty M.
Evidence for genetic anticipation in nodal osteoarthritis.
Ann Rheum Dis. 57 (1998) 524-526

Zhai G, Stankovich J, Ding C, Scott F, Cicuttini F, Jones G.

The genetic contribution to muscle strength, knee pain, cartilage volume, bone size, and radiographic osteoarthritis: a sibpair study.
Arthritis Rheum. 50 (2004) 805-810

Zhai G, Ding C, Stankovich J, Cicuttini F, Jones G.
The genetic contribution to longitudinal changes in knee structure and muscle strength: A sibpair study.
Arthritis Rheum. 52 (2005) 2830-2834

Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, McAlindon TE, Evans SR, Aliabadi P, Levy D, Felson DT.
Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study.
J Rheumatol. 27 (2000) 1032-1037

Zmuda JM, Sheu YT, Moffett SP.
Genetic epidemiology of osteoporosis: past, present, and future.
Curr Osteoporos Rep. 3 (2005) 111-115

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Aurel Rambeck
 Geburtsdatum: 08.02.1973
 Geburtsort: Oakland, Kalifornien, USA
 Familienstand: verheiratet, 2 Töchter
 Eltern: Prof. Dr. W. A. Rambeck, Tierphysiologie der Ludwig-Maximilian-Universität München
 Dr. Brigitta. Rambeck, Philologin

Schulbildung

1979 – 1992 Grundschule und Gymnasium in München

Hochschulbildung

1994 – 1999 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
 1999 Wechsel an die Ludwig-Maximilian-Universität München
 1999 3. Staatsexamen

Berufliche Tätigkeit

03/2001-08/2002 Arzt im Praktikum in der 3. Medizinischen Abteilung am Krankenhaus München Schwabing (Chefarzt Prof. Standl)

04/2003-09/2003 Assistenzarzt in der 1. Medizinischen Abteilung am Krankenhaus Fürstfeldbruck (Chefarzt Dr. Kolbe)

10/2003-04/2004 Assistenzarzt in der 1. Medizinischen Abteilung am Krankenhaus Dachau (Chefarzt Dr. Weber)

Seit 06/2004 Assistenzarzt in der Argirovlinik am Starnberger See (Chefarzt Prof. Beuckelmann)

Seit 10/2008 Facharzt für Innere Medizin

11. Danksagung

Zu großem Dank verpflichtet bin ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. F. Eckstein für die Überlassung des Themas sowie die tatkräftige Unterstützung.

Besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. R. Putz, ehemaligem Vorstand der Anatomischen Anstalt für die wissenschaftliche Beratung und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. M. Hudelmaier für die Einführung in die MRT-Diagnostik sowie die Segmentierung bedanken.

Ebenfalls möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Radiologie des Krankenhaus Großhadern bedanken, insbesondere Herrn Dr. Ch. Glaser und Herrn Dr. Pander, für die freundliche Beantwortung von MRT-technischen Fragen. Herzlichen Dank auch an Frau Dr. S. von Rosenberg und Herrn Dr. U. Wehr für ihre Hilfe bei formatierungstechnischen Fragen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei all meinen Freunden, Bekannten und Kommilitonen bedanken, die sich netterweise als Probanden zur Verfügung gestellt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Besonderer Dank gilt auch meiner Familie, insbesondere meinem Vater, für die tatkräftige Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.