

Aus dem Institut für klinische Radiologie -  
Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität  
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

**T-Scores**  
**zur quantitativen Knorpelbewertung:**  
**Eine Option**  
**in der Diagnostik der Gonarthrose**

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

vorgelegt von  
Gudrun Pforte

aus  
Hage

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR  
Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Matthias Pietschmann  
Priv. Doz. Dr. Stefan Piltz

Mitbetreuung durch  
die promovierten Privatdozentin Dr. med. Sabine Weckbach  
Mitarbeiter: Privatdozent Dr. med. Christian Glaser

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

Tag der mündlichen Prüfung: 12.01.2012

# INHALTSVERZEICHNIS

I

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Grundlagen und Stand der Forschung .....	2
1.2.1	Anatomie des Gelenkknorpels.....	2
1.2.2	Ätiologie der Arthrose .....	3
1.2.3	Bisherige Diagnostik .....	6
1.2.4	Statistischer Überblick.....	12
1.3	Ziel dieser Arbeit .....	16
1.4	Fragestellungen dieser Studie.....	17
<b>2</b>	<b>Patienten und Methode .....</b>	<b>18</b>
2.1	Patienten und Referenzgruppe.....	18
2.2	Methode .....	18
2.2.1	Einstufung.....	18
2.2.2	MR-Scanner und Spulentechnologie .....	19
2.2.3	MR-Sequenz, Bilddaten .....	19
2.2.4	Bildverarbeitungssystem .....	19
2.2.5	Untersuchte Parameter.....	22
2.3	Statistische Auswertung .....	22
2.3.1	T-Wert-Berechnung.....	22
2.3.2	Überprüfung als diagnostischer Test .....	24
2.3.3	Optimale Schwellenwerte.....	24
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
3.1	Morphologische Daten .....	25
3.1.1	Volumen .....	25
3.1.2	Mittlere Dicke.....	25
3.1.3	Knorpelknochengrenze.....	26
3.1.4	Normiertes Volumen (Vol/KKG).....	26
3.2	T - Werte.....	28
3.2.1	Volumen .....	28
3.2.2	Mittlere Dicke.....	28
3.2.3	Normiertes Volumen (Vol/KKG).....	29
3.3	Statistische Auswertung .....	30
3.3.1	ROC-Kurven und ihre AUC.....	30
3.3.2	Statistische Aussagen der Parameter + Parametervergleich.....	31
3.3.3	Koordinaten, Sensitivität und 1-Spezifität .....	33
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	39
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>42</b>
4.1	Diskussion des Patientengutes.....	42
4.2	Diskussion der Methode .....	43
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	47
4.4	Diskussion des Studieninhaltes und Vergleich mit anderen Arthroseklassifikationen der Literatur .....	52
<b>5</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>87</b>

<b>9</b>	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>94</b>
<b>III</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>96</b>

## ABKÜRZUNGEN

AUC	Area Under the Curve	Fläche unter der Kurve
BMI	Body-mas-Index	Körper-Gewichtindex
BML/ BME	bone marrow lesion/ - edema	Knochenmarkläsion/ -ödem
CR	Conventional radiology	Konventionelle Radiologie
CTX-II		C-Telopeptide of type II
DMOAD	Disease modifying osteoarthritis drug	Arthrosemedikamente
F		Frauen
FA	Flip angle	Flipwinkel
FS	fat saturated	Fett gesättigt
FLASH	fast low angle shot	Schnelle Sequenz durch eine kleine Auslenkung der Protonen
G		Gesund
GRE		Gradientenecho
HF-Impuls		Hochfrequenz Impuls
JSN	Joint space narrowing	Gelenkspaltverschmälerung
JSW	Joint space width	Gelenkspaltweite
KG		Kniegelenk
KL	Kellgren-Lawrence	Kellgren-Lawrence
KKG		Knorpel-Knochen-Grenze
LFTJ	Lateral Femorotibial Joint	Laterales Femurotibial-Gelenk
M		Männer
mD		mittlere Dicke
MFTJ	Medial Femorotibial Joint	Mediales Femurotibial-Gelenk
MRI	Magnetic resonance imaging	Magnetresonanztomographie
MRT		Magnetresonanztomograph
pMRT		Peripherer MRT
MW		Mittelwert
OA	Osteoarthrose	Arthrose
PFJ	Patellofemoral Joint	Patellofemoral-Gelenk
RF-Impuls		Radiofrequenz Impulse
ROC	Receiver Operating Characteristic Curves	Receiver Operating Characteristic Curves
ROI	Region of interest	Untersuchte Struktur/ Studienobjekt
S	Significance	Signifikanz
SD	standard deviation	Standardabweichung
SNR	signal-to-noise-ratio	Signal-zu-Rausch-Verhältniss
SqS		Semiquantitative Scores
TE		Echozeit
TF-Gelenk		Tibiofemoral - Gelenk
TR		Relaxationszeit
Vol		Volumen
Vol/KKG		normiertes Volumen (zur Knorpel-Knochengrenze)
WE	water excited	Wasser angeregt
X <sub>i</sub>		Einzelmesswert

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie

Das Bulletin der World Health Organization (WHO) von 2003 erwartet, dass die Osteoarthrose (OA) durch die gesteigerte Lebenserwartung und immer älter werdende Bevölkerung zur viert-häufigsten Ursache für Erwerbs- und Arbeitsunfähigkeit bis zum Jahre 2020 wird. Vor diesem Hintergrund entschloss sich die WHO die Dekade 2000 - 2010 zur Knochen- und Gelenkdekade zu erklären<sup>100</sup>. 2003 litten 6,8% der Männer und 18% der Frauen über dem 60. Lebensjahr unter dieser Krankheit, hauptsächlich waren das Knie- und Hüftgelenk betroffen. Im Jahr 2000 wurden die muskuloskelettalen Erkrankungen von der WHO an dritter Stelle der DALYS-Rangliste (disability adjusted life years = Verlust an Lebensjahren durch Krankheit oder vorzeitigem Tod) geführt<sup>100</sup>.

Unter den chronischen Erkrankungen liegt die Osteoarthrose, die zu Schmerzen und Funktions-einschränkung führt, an der Spitze im Bezug auf Verlust an Lebensqualität<sup>25</sup>. In den USA laute-te am 24. Oktober 2002 eine Pressemitteilung des Centers for Disease Control and Prevention, dass bis zu 33% der erwachsenen Amerikaner Symptome arthrotischer Knorpelveränderungen haben<sup>40</sup>. B. Swoboda bezeichnet die Arthrose als die „weltweit häufigste Gelenkerkrankung“ und als eine der häufigsten und volkswirtschaftlich bedeutendsten chronischen Erkrankungen des Erwachsenen<sup>91</sup>. 2001 kam es in Deutschland durch die Erkrankung zu Kosten in Höhe von 1% des Bruttosozialproduktes<sup>20</sup>. 2002 wurden für die Behandlung der Arthrose 7 Mio. Euro aufgewendet, das sind fast 30% der direkten Kosten für die Behandlung aller muskuloskeletta-len Erkrankungen. Dazu kommt noch ein erheblicher Teil an indirekten Kosten, z. B. Arbeitsun-fähigkeitstagen, Frühberentung und Rehabilitationsmaßnahmen. Aufgrund der demografischen Entwicklung und der bis heute immer noch nicht ausreichenden Therapie und Prävention der Arthrose ist eine weitere Steigerung der Inzidenz sowie der Kosten zu erwarten<sup>40</sup>.

Dies ist eine Auswahl der vielen Untersuchungen und Bewertungen, die die Bedeutung und Wichtigkeit der Krankheit Arthrose betonen. Sie verdeutlichen die Dringlichkeit der Erfor-schung dieses Leidens, der Entwicklung einer suffizienten Therapie und einer adäquaten Thera-pieüberwachung. Ebenso wird der Ruf nach Vorschlägen zur Vorbeugung oder zur Einschrän-kung der Progression immer lauter.

## 1.2 Grundlagen und Stand der Forschung

### 1.2.1 Anatomie des Gelenkknorpels

Bis auf wenige Ausnahmen besteht der Gelenkknorpel aus hyalinem Knorpel. Er ist der oberflächliche Rest des Epiphysenknorpels, aus dem während der enchondralen Ossifikation in der kindlichen Entwicklung der subchondrale Epiphysenknochen entsteht. Hier liegt auch die Erklärung, warum der Knorpel des Jugendlichen um einiges dicker ist als der des Erwachsenen, er ist noch proliferationsaktiv. Die Verkalkungszone ist bei ihm fast doppelt so dick wie beim Erwachsenen, erst mit der Verknöcherung im Laufe der Zeit wird sie dünner. Die Knorpeldicke ist unter anderem von der Belastung abhängig, so kann bei der stark beanspruchten Patella der Knorpel bis zu 8 mm dick werden. Die Knorpeldicke liegt bei den meisten anderen Gelenken in einem Bereich von 1–4 mm vor, bei den kleinen Gelenken ist es häufig weniger als ein Millimeter<sup>14</sup>.

Histologisch besteht der Knorpel im Wesentlichen aus drei verschiedenen Bestandteilen<sup>14</sup> (s. Abb.1):

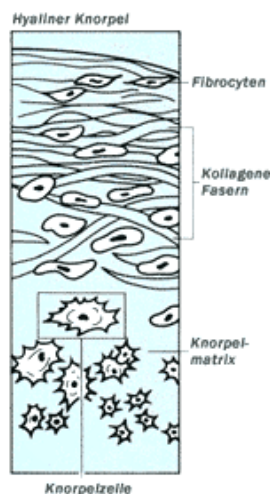


Abb. 1.1: Der histologische Aufbau des hyalinen Knorpels<sup>14</sup>

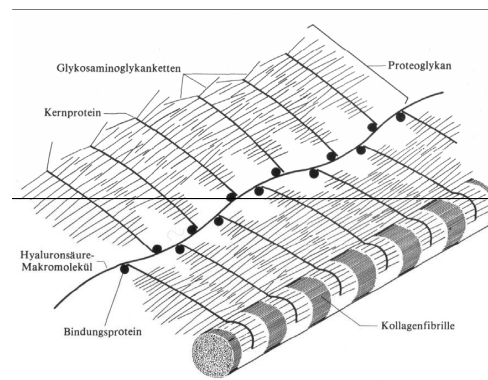


Abb. 1.2: Schematische Darstellung eines Proteoglykan-Hyaluronsäurekomplexes gebunden an eine Kollagenfibrille<sup>14</sup>

- Wasser:

Wasser ist mit 60 -80% die Hauptsubstanz. In den oberflächigen Bereichen des Knorpels ist der Wassergehalt größer (80%) als in den tieferen Zonen (65%).

- Extrazelluläre Knorpelmatrix:

Die extrazelluläre Knorpelmatrix besteht aus Proteoglykane/Aggrecan (ca. 5 – 7%) und Kollagen Typ II (ca. 10 – 20%), sie verleihen dem Knorpel seine Form und Eigenschaft.

- Chondrozyten:

Chondrozyten sind spezialisierte Fibrozyten, sie betragen lediglich 1-3% des Knorpelvolu-

mens und liegen je nach Knorpelzone in unterschiedlicher Größe, Form und metabolischer Aktivität vor. Ihre Hauptaufgabe ist die Produktion der extrazellulären Knorpelmatrix.

Ca. 5% des Knorpels wird aus weiteren kleinen Bestandteilen wie anderen Proteoglykanen oder Kollagentypen, Eiweißen und Lipiden gebildet, sie tragen zur Funktion des Knorpels bei. Die kovalenten Bindungen (Bindungen von elektrostatischer Natur) der Wasserstoffbrücken zwischen den positiven Protonen des Wassers und den negativ geladenen Teilchen der Proteoglykane sind der Grund für die gute Pufferfunktion des Knorpels (s. Abb. 1.2). Sie bleiben auch noch unter hohem Druck erhalten. Diese kovalenten Bindungen ermöglichen ebenfalls eine weitere typische Eigenschaft des Knorpels, das annähernd reibungsfreie Gleiten.

Elektronenmikroskopisch sind 4 verschiedene Zonen im hyalinen Knorpel zu erkennen (s. Abb. 1.3). Sie dienen der perfekten Anpassung an die unterschiedlichen Belastungskräfte<sup>14</sup>.



**Zone I: Tangentialfaserzone**, hier laufen sowohl Kollagenfasern, als auch Chondrone parallel zur Oberfläche. Im Alter, bei nachlassender Produktion der Grundsubstanz können die Tangentialfasern freigelegt werden und als verklebte Bündel (Fibrillenmuster) makroskopisch sichtbar werden. Die Randzone zur Gelenkkapsel geht kontinuierlich in die Membrana synovialis über.

**Zone II: Übergangszone**, die Kollagenfasern überkreuzen sich hier, die Chondrone haben uneinheitliche Ausrichtungen

**Zone III: Radiärfaserzone**, radiärer Verlauf der Kollagenfasern, die Chondrone stehen senkrecht zur Oberfläche, durch die Tidemark (intensiv anfärbbares Gewebe) von der Zone IV abgetrennt

**Zone IV: Mineralisierungszone**, ist über feine Auswerfungen fest mit dem subchondralen Knochen verzahnt, relativ arm an Chondrozyten, Einlagerung von Kalziumphosphatkristallen, die einzige Schicht, die sich veränderter Beanspruchung anpassen kann (Remodelling).

Abb. 1.3: Die 4 Zonen des hyalinen Knorpels<sup>14</sup>

Studien habe erwiesen, dass das Knorpelvolumen weder mit der Körpergröße noch dem Gewicht korreliert. Auch eine Trainierbarkeit konnte nicht nachgewiesen werden. Somit ist eine genetische Determination anzunehmen<sup>20</sup>.

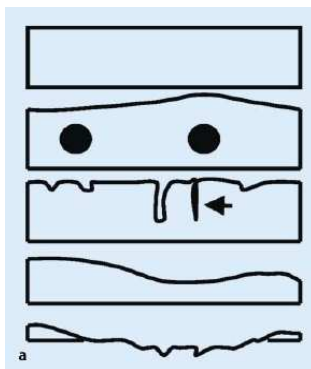
### 1.2.2 Ätiologie der Arthrose

Lange Zeit wurde alleine das Knorpelvolumen als wichtigster globaler Parameter für die Diagnose und den Verlauf der Arthrose angesehen. Die Abnahme des Knorpelvolumens wird als Folge einer Überlastung dieses Gewebes im Laufe des Lebens gesehen. 1987 kam Hutton<sup>52</sup> zur Schlussfolgerung, dass sich vor allem in den Gelenken eine Arthrose entwickelt, die in der Primatenevolution als letztes entstanden – Arthrose sozusagen als Folge der Evolution. Streng gesehen ist die Ätiologie auch heute noch nicht eindeutig geklärt. Manche Autoren sehen sie sogar als gänzlich ungeklärt<sup>96</sup>. Nachgewiesen ist jedoch, dass mit dem Alter die Proteoglykan-

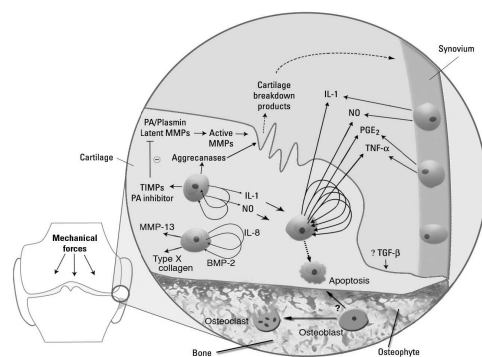


moleküle nicht mehr perfekt gebildet werden können und es zur Ruptur des Kollagenetzwerkes kommt. Die Abriebpartikel, die in den tieferen Lagen des Knorpels entstehen, können dann in der Gelenkflüssigkeit festgestellt werden<sup>96</sup>. Außerdem kommt es zu einem Entzündungsprozess und zur Wassereinlagerung.

Da die Klinik oft nicht mit dem Ausmaß des Knorpelverlustes korrelierte, wird der Arthrose aktuell eine multifaktorielle Genese zugeschrieben<sup>3,6,7,29,82,93,96</sup>. Das heißt, alle artikulären Gewebe und Strukturen sind an den Veränderungen beteiligt, was letztendlich zu einem Organversagen des Gelenkes in seiner Gesamtheit führt<sup>21</sup>. G. Nuki<sup>71</sup> beschreibt die Arthrose (OA) als eine klinische und pathologische Folge mehrere Erkrankungen bzw. Störungen, welche letztendlich in einem Gelenkversagen enden. Fraglich ist für mehrere Autoren<sup>u.a.24,42,47,96</sup>, ob der Beginn der Arthrose im Bereich des hyalinen Knorpels oder aber an einer anderen Stelle zu sehen ist, z. B. Knochenmark, Meniskus oder Bänder. Was Ursache, was Folge ist, konnte bis jetzt noch nicht geklärt werden. Die Bedeutung des Knorpels als Hauptfaktor bleibt aber weiterhin bestehen<sup>7,21,24,29,82,96</sup>. Für eine Beurteilung der Progredienz sind jedoch nach J. Samuels<sup>82</sup> die sekundären Knochenveränderungen entscheidend. Er beschreibt, dass sowohl beim Knorpel, als auch beim Knochen und der Synovia die strukturellen Veränderungen durch mechanischen Stress und Gelenkfehlstellung ausgelöst werden. Letztendlich führt die Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren zur bekannten Klinik mit Schmerzen und Funktionseinschränkungen (s. Abb. 1.4 und 1.5).



**Abb. 1.4:** Schematische Darstellung von Knorpelläsionen<sup>15b</sup>  
Von oben nach unten:  
Intakter Knorpel – Frühstadium mit Wassereinlagerung –  
Rissbildung in der oberflächigen Schicht, tiefergehend –  
Knorpelausdünnung – Knorpelglatze mit Knochenabrieb.



**Abb. 1.5:** Molekulare Pathogenese der Osteoarthritis.  
Biomarker und Krankheitsreaktionen als eine Folge von Ereignissen im Knorpel, Knochen und Synovium.  
(aus: Abramson SB, et al. Prospects for disease modification in osteoarthritis. Nat. Clin. Pract. Rheumat. 2006; 2, 304-312)

Entzündungsreaktionen gehen immer mit Wassereinlagerungen im Gewebe einher, so auch bei der OA. Als erstes Zeichen wird daher das Volumen des Knorpels nicht geringer, sondern nimmt eher zu<sup>24,46</sup>. Dies stellt die OA-Diagnostik per Volumen- oder Dickenbestimmung vor das Problem der möglichen Fehlbestimmung. Eine Differenzierung des strukturell veränderten Knorpels zum intakten Knorpel ist nur durch eine qualitative Knorpelbeurteilung sicher möglich.

Watt<sup>96</sup> beschreibt in seinem Fazit die Arthrose als eine multifaktorielle Krankheit, welche in der Ätiologie, der Klinik und Ausprägung zum Teil angeboren, aber auch im Verlauf des Lebens erworben sein kann. Er sieht darin die Ursache für die zahlreichen Untereinteilungen dieser Erkrankung. Grundsätzlich sieht auch er einen Zusammenhang zwischen Knorpelveränderung, Bandinstabilität, Trabekelorganisation, lokaler Mineralisation und Kristallbildung. Wie jedoch die genaue Verbindung dieser Merkmale untereinander ist, wie ihr Zusammenspiel in Bezug auf Ursache und Folge, konnte auch er nicht beschreiben. Fest steht jedoch auch für Watt, dass das Knorpelgewebe weiterhin eine tragende Rolle bei der Beurteilung der Osteoarthrose hat und in die Arthrose-Definition mit eingehen muss. Weiter beschreibt er einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf in unterschiedlichen Patientengruppen. So fand er heraus, dass z. B. bei den Frauen die Kniegelenke häufiger und früher als bei den Männern befallen sind. Bei den Männern manifestiert sich die OA dagegen meist in einem höheren Lebensalter und eher am Hüftgelenk.

K. Brandt<sup>14</sup> sieht die Arthrose im Wesentlichen durch zwei Faktoren beeinflusst. Einerseits durch eine abnormale mechanische Belastung, andererseits durch die Abnormität einer oder mehrerer Gewebestrukturen, sowohl einzelner Faktoren als auch in Kombination. Als Endreaktion der OA sieht auch er immer eine Ausschüttung von Mediatoren mit darauf folgender Entzündungsreaktion und entsprechender Klinik.

#### Bekannte Risikofaktoren der Osteoarthrose:

Ein wichtiger, wenn nicht sogar der wichtigste, Risikofaktor ist das Alter<sup>11,46,47,58,73,100</sup>. Das biologische Gewebe des Gelenkes unterliegt mit der Zeit einem natürlichen Verschleiß. Schon 20-40% der Sechzigjährigen weisen im Röntgen degenerative Veränderungen auf. In Anbetracht der demografischen Entwicklung ist somit ein weiterer Anstieg der Prävalenz der OA zu erwarten<sup>90</sup>. Ein ebenso wichtiger Risikofaktor ist die mechanische Überbelastung der Gelenkstruktur, sei es durch körperliches Übergewicht<sup>11,25,47,58,73</sup> oder durch eine berufliche Fehlbelastung (Fliesenleger, Maurer, Arbeiten mit dem Presslufthammer, Landwirt – hier ist die OA als Berufserkrankung anerkannt<sup>12,93</sup>). Aber auch angeborene oder erworbene Gelenkfehlstellungen sowie eine Bandinstabilität können zu einer Arthrose führen<sup>12,46</sup>. Schon eine Achsabweichung von einem Grad hat im Schnitt einen durchschnittlichen jährlichen Knorpelschwund von 17,7 µl zur Folge<sup>12</sup>. Weitere Risikofaktoren sind: Traumata, Hämarthros, Infektionen oder operative Eingriffe, entzündlich-rheumatische Erkrankungen sowie Stoffwechselerkrankungen (Hyperurikämie, Hypercholesterinämie, Hyperglucosämie)<sup>25,93,94</sup>. Auch scheint das Geschlecht eine Rolle zu spielen. Vor allem Frauen ab dem 55. Lebensjahr sind häufiger und oft schwerer als Männer betroffen. Als Ursache wird der Wegfall der protektiven Östrogenwirkung mit Eintritt der Menopause vermutet<sup>12,25,26,99</sup>.

### 1.2.3 Bisherige Diagnostik

#### Klinik

Die Klinik beschreibt das gesamte Erscheinungsbild und den Verlauf einer Krankheit an Hand der Anamnese und der körperlichen Untersuchung. Die klinischen Befunde können zum Beispiel durch einen einheitlichen Fragebogen, der speziell auf eine Krankheit abgestimmt wurde, in gewissem Maß objektiviert werden. Letztendlich bleibt die Klinik aber immer auch ein subjektiver Faktor. Die Fragen werden individuell unterschiedliche interpretiert und beantwortet. Eine ärztliche Überprüfung der Antworten kann im Allgemeinen nicht durchgeführt werden<sup>13</sup>. Auf die Osteoarthrose bezogen sind vor allem die, für den Patienten oft sehr schwerwiegenden Probleme der Schmerzen und der Funktionsbeeinträchtigung durch Steifheit und Bewegungseinschränkung von großer Bedeutung. Ergussbildung, Überwärmung und Krepitation sind weitere wichtige Zeichen zur Einstufung der Arthrose.

Zur besseren Beurteilung der Klinik wurde 1988 der Western Ontario and McMaster University osteoarthritis Index (WOMAC) von N. Bellamy<sup>4</sup> entwickelt und vorgestellt. Er quantifizierte die Symptomatik durch ein Punktesystem von 0 (keine Beschwerden) bis 500 (stärkstes Ausmaß von Schmerz, Gelenksteifigkeit und Funktionseinschränkung), um dadurch eine bessere Diagnostik und Überwachung medikamentöser Therapieerfolge zu ermöglichen. Der WOMAC ist inzwischen breit anerkannt und wird in vielen Studien zur klinischen Beurteilung herangezogen. Bellamy wollte mit dem WOMAC eine bessere Korrelation der Symptomatik mit der Bildgebung zu erreichen.

#### Technische Methoden

##### a) Konventionelles Röntgen

Der knöcherne Status und seine Veränderungen können mit dem konventionellen Röntgen optimal dargestellt werden. Basierend auf dieser Tatsache wurde 1957 von den Radiologen Kellgren und Lawrence ein Schema für die einfache radiologische Beurteilung des Tibiofemorallgelenks entwickelt, der Kellgren-Lawrence-Score (KL-Score, s. Tab.1.1). Er galt lange als Goldstandard in der Arthrose-Diagnostik und ist auch heute noch ein bewährtes Diagnostikum<sup>56</sup>.

Tab. 1.1: Original Tabelle der Arthrose - Stadien nach Kellgren und Lawrence<sup>56</sup>

Stadium 0	Keine Zeichen einer Arthrose
Stadium I:	Fragliche, minimale Osteophyten mit zweifelhafter klinischer Signifikanz (Wertigkeit)
Stadium II:	Deutliche Osteophyten mit normal weitem Gelenkspalt
Stadium III:	Deutliche Osteophyten mit leichter Gelenkspaltverringerng/-schmälerung
Stadium IV:	Deutliche Osteophyten mit schwerer Gelenkspaltverringerng und subchondraler Sklerose

Problematisch ist jedoch, dass sehr unterschiedliche Interpretationen dieses Scores existieren. Schipho<sup>84</sup> beschäftigte sich 2008 mit diesem Thema und konnte zeigen, dass der KL-Score auch in verschiedenen großen Kohortenstudien unterschiedlich interpretiert wurde. Besonders deutlich wird dies in einer von ihm erstellten Tabelle mit den Beschreibungen der einzelnen Grade bei verschiedenen Untersuchern, Tab 1.2 stellt zur besseren Verdeutlichung der unterschiedlichen Interpretationen die Originaltabelle dar. Die größte Prägnanz hat dabei Grad 2, da er als Eingangstufe für die Arthrose gilt. Kellgren und Lawrence beschrieben den zweiten Grad mit „deutlichen Osteophyten und normal weitem Gelenkspalt“. Interpretiert wurde dieser Grad allerdings in einer Spannweite von „deutlichen Osteophyten und möglicher Verkleinerung des Gelenkspaltes“ bis „minimale Osteophyten, mögliche Verkleinerung des Gelenkspaltes, Zysten und Sklerose“. Diese unterschiedlichen Interpretationen sind natürlich nicht ohne Auswirkung auf die Einstufung der Patienten und somit nicht ohne Auswirkung auf die Studienergebnisse.

**Tab. 1.2:** Originaltabelle von Schipho<sup>84</sup> zur Darstellung der unterschiedlichen Interpretationen des KL-Scores:

**Table 1** Different descriptions of the Kellgren and Lawrence (K&L) criteria of knee osteoarthritis (OA)

Original description*	Alternative A†	Alternative B‡	Alternative C§	Alternative D¶
Grade 1: doubtful narrowing of joint space and possible osteophytic lipping	Minute osteophyte, doubtful significance	Possible osteophytes only	Possible osteophyte lipping	Doubtful pathology
Grade 2: definite osteophytes and possible narrowing of joint space	Definite osteophyte, unimpaired joint space	Definite osteophytes and possible joint space narrowing	Definite osteophyte and possible joint space narrowing	Minimal osteophytes, possible narrowing, cysts, and sclerosis
Grade 3: moderate multiple osteophytes, definite narrowing of joint space and some sclerosis and possible deformity of bone ends	Moderate diminution of joint space (with osteophytes)	Moderate osteophytes and/or definite narrowing	Moderate multiple osteophytes, definite joint space narrowing, some sclerosis, and possible bone contour deformity (bony attrition)	Moderate, as in definite osteophytes with moderate joint space narrowing
Grade 4: large osteophytes, marked narrowing of joint space, severe sclerosis and definite deformity of bone ends	Joint space greatly impaired with sclerosis of subchondral bone	Large osteophytes, severe joint space narrowing and/or bony sclerosis	Large osteophytes, marked joint space narrowing, severe sclerosis, and definite bone contour deformity (bony attrition)	Severe, with large osteophytes and definite joint space narrowing

\*Kellgren *et al.*<sup>1</sup> Kellgren and Lawrence,<sup>2</sup> Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA),<sup>3</sup> Southeast Michigan Cohort (SMC),<sup>4</sup> †Johnston County Osteoarthritis Project (JCOP),<sup>7</sup> Chingford Study (CS),<sup>8</sup> † Beijing Study (BS),<sup>11</sup> ‡ Clearwater Osteoarthritis Study (COS),<sup>12</sup> Mechanical factors of Arthritis of the Knee study (MAK),<sup>13</sup> ¶Williams *et al.*<sup>15</sup>

Ein weiteres Problem des konventionellen Röntgens sind die Projektionsfehler, morphologischen Verzerrungen, Vergrößerungen und Überlagerungen der abgebildeten Strukturen auf Grund der Projektion des Röntgenstrahls<sup>24,46,73</sup>. So ist ein exaktes Vermessen der Zielobjekte oft nicht oder nur schwer möglich<sup>73</sup>.

Auch kann im konventionellen Röntgen der eigentliche Knorpelverlust nicht direkt und quantitativ bestimmt werden, als Ersatz-Marker wird die Gelenkspaltweite (Joint Space Width, JSW) herangezogen. Der Gelenkspalt enthält aber nicht nur den Gelenkknorpel, sondern auch andere Weichteilgewebe wie Menisken, Bänder, Synovialfalten, welche durch das konventionelle Röntgen nicht zu differenzieren sind. So existieren aktuelle Studien, die die Gelenkspaltverschmälerung nicht nur auf eine Knorpelausdünnung zurückführen, sondern z. B. eher mit einer Meniskusveränderung<sup>24,46</sup> begründen.

Voraussetzung für eine gute Reproduzierbarkeit der Gelenkspaltweite ist eine gute Schulung des technischen Personals und auch der auswertenden Personen sowie eine standardisierte Aufnahmetechnik und standardisierte Beurteilungskriterien für den JSW<sup>21</sup>. Selbst bei Beachtung all dieser Bedingungen bleibt es ein problematisches Verfahren. Schon die geringste Abweichung

des Strahlengangs vom Optimum, sei es durch eine falsche Positionierung des Patienten (optimal: stehend, leicht gebeugtes Knie - am besten unter Durchleuchtung zu erreichen) oder eine leicht verkippte Filmebene führt zu deutlichen Fehlmessungen<sup>2,21,24,46,84,85</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass valide Ergebnisse eigentlich nur im medialen femorotibialen Kompartiment erbracht werden können und dass tibialer und femoraler Knorpel nicht unterschieden werden können<sup>9,21,62,85</sup>. Darüber hinaus handelt es sich im konventionellen Röntgen um eine Einpunktmessung, die weder etwas über das Gesamt-Knorpelvolumen noch etwas über die allgemeine Knorpelverteilung, bzw. -dicke aussagen kann. Auch die Knorpelveränderungen der Initialphase oder die Veränderungen des schon völlig aufgebrauchten Gelenkspaltes können durch diese Methode nicht erfasst werden (Bottom - und Ceiling – Effekt)<sup>10,21,26</sup>.

Aufgrund dieser Tatsachen ist durch das konventionelle Röntgen allein eine verlässliche Aussage zum Knorpel eigentlich nicht möglich und das konventionelle Röntgen als ideales Verfahren zur Erfassung der Arthrose in Frage zu stellen. Trotzdem wurde diese Methode durch die European CPMP guidelines für die Beurteilung der DMOADs (disease modifying osteoarthritis drug) als maßgebliches Diagnostikum und für das Therapie-Monitoring anerkannt<sup>1,10</sup>.

#### b) Sonographie, Ultraschall (US)

Die Sonographie ist auf Grund ihrer leichten Einsetzbarkeit, ihrer Strahlenfreiheit und Nicht-invasivität weit verbreitet und beliebt. Schon kleinste Ergüsse, Poplitealzysten und die Synovialverdickung bei einer Entzündung, welche bei der Arthrose mit Schmerz und Steifigkeit korrelieren, können dargestellt und unterschieden werden. Über den Einsatz der Farbdoppler, bzw. der Power-Sonographie können auch weitere Strukturen (z. B. Gefäße und deren Fluss) identifiziert und eine aktivierte von einer inaktiven Arthrose unterscheiden werden<sup>100</sup>. Geht es jedoch um die Darstellung der Knorpeldegeneration oder der Osteophyten hat diese Technik ihre Grenzen. Osteophyten sind nur bei oberflächiger Lage und guter Zugängigkeit schallbar, der Knorpelschwund ist über die Echogenität zwar detektierbar, aber nicht konkret quantifizierbar<sup>69</sup>. Auch wenn schon vereinzelt mit dreidimensionalen Ultraschall-Geräten gearbeitet wird, wird in der Überzahl nur eine zweidimensionale Bildgebung angeboten, welche die gute Lokalisation eines strukturellen Problems erschwert.

#### c) Biomarker

Biochemische Marker, z. B. CTX-II (C-Telopeptide of type II) sind Zwischenstufen der Knorpelsynthese oder Metaboliten aus dem Knorpelabbau und können entweder im Urin, Serum oder der Gelenkflüssigkeit nachgewiesen werden. Sie sind unspezifische und relative Marker (ohne Möglichkeit der quantitativen Aussage über das Ausmaß der Läsion) und bei Bestimmung aus Urin oder Serum ohne spezifische Aussage über das betroffene Gelenk<sup>15,21,60,85</sup>. Jedoch beschrieb Hunter<sup>46</sup> in seinem Review eine Korrelation des ansteigenden CTX-II Spiegels mit einem erhöhten BMI, Varusfehlstellung im TF-Gelenk, Vorhandensein von BML und Meniskusveränderungen.

#### d) Arthrographie und Arthroskopie

Beide Techniken lassen nur eine Beurteilung der oberflächigen Struktur zu. Die Arthrographie wird dafür sogar als Goldstandard angesehen<sup>21</sup>. Jedoch lässt weder die Arthrographie noch die Arthroskopie eine Aussage über die Dicke, das Volumen, die Knorpelbeschaffenheit unter der Knorpeloberfläche oder die Veränderungen des subchondralen Knochens zu. Beide Verfahren sind invasiv. Die Arthrographie ist zusätzlich von einer Kontrastmittelgabe abhängig, die Arthroskopie ist teuer und aufwendig. Eine Indikation für diese Eingriffe ist daher immer kritisch zu stellen, auch wenn sie gleichzeitig mit einem therapeutischen Eingriff verbunden werden können<sup>21</sup>. Für engmaschige Verlaufskontrollen oder ein Screening sind sie ungeeignet.

#### e) Magnetresonanztomographie, MRT

##### Grundlagen:

Der große Vorteil der MRT ist, dass alle Gewebe und jede Komponente des Gelenkes für sich direkt und nicht invasiv in einer unvergleichbaren Art und Weise in verschiedenen Ebenen dreidimensional visualisiert werden können. Dies kommt folgendermaßen zustande<sup>83</sup>:

Im Magnetresonanztomograph werden die Protonen des Weichteilgewebes in einem starken Magnetfeld längs zu einem äußeren Magnetfeld ausgerichtet. Durch zusätzliche hochfrequente Radiowellen (RF-Impuls) absorbieren die Atomkerne Energie, wodurch es zu einer Auslenkung der zuvor parallel zum Magnetfeld ausgerichteten Protonen kommt. Ein Teil dieser Protonen gehen in ein höheres Energieniveau über. Ist der Impuls beendet, fallen die zuvor auf höherem Energieniveau drehenden Protonen wieder in ihren ursprünglichen Energiezustand zurück. Die dabei freiwerdende Energie wird als elektrisches Signal aufgezeichnet und über einen Computer zu einem digitalen Bild rekonstruiert. Je stärker die abgegebene Signalintensität ist, umso heller erscheint die dargestellte Struktur im errechneten Bild. Die Intensität, mit der ein Gewebe auf den RF-Impuls reagiert, hängt von der MR-Sequenz und von den Gewebeeigenschaften ab<sup>83</sup>.

##### Die Entwicklung zur optimalen MRT-Knorpelbeurteilung:

Die am häufigsten in der klinischen Routine verwendeten Sequenzen sind Spinecho-Sequenzen und die daraus abgeleitete Turbo-Spinecho-Sequenzen. Durch den unterschiedlichen Einfall der Impulse wird eine Auslenkung des Protonen-Summenvektors von  $90^\circ$ - $180^\circ$  ausgelöst. Diese Sequenzen sind relativ störungsunempfindlich und sie zeigen bei geeigneter Parameterwahl (Relaxationszeit TR, Echozeit TE = Zeit bis der nächste Impuls einfällt) einen hohen Weichteilkontrast. Es gibt T1- oder T2-gewichtete Sequenzen. In T1 gewichteten Bildern erscheint Flüssigkeit dunkel (hypointens), die anatomischen Strukturen sind mit dieser Sequenz gut darzustellen. In T2-gewichteten Bildern erscheint Wasser hell (hyperintens). Da in pathologischen Strukturen vermehrt Wasser eingelagert ist, haben T2-gewichtete Sequenzen eine höhere Sensitivität gegenüber pathologischen Läsionen als T1-gewichtete Aufnahmen<sup>83</sup>.

Die Gradientenecho (GRE)-Sequenz ist eine weiterentwickelte Spinecho-Sequenz. Hier liegt die Rephasierung des Impulses kleiner als  $90^\circ$ - $180^\circ$ , womit die Akquisitionszeit wesentlich verkürzt wird. Eine dabei abfallende Feldstärke des Magnetfeldes erzeugt einen Gradienten und gibt der Sequenz ihren Namen. Auch hier kann ebenfalls ein T1- oder T2-gewichteter Kontrast erzeugt

werden. Der Vorteil dieser Sequenz ist das bessere Signal-zu-Rausch-Verhältniss (SNR, signal-to-noise-ratio), allerdings ist sie auch anfälliger gegenüber magnetischen Artefakten. Problematisch ist, dass der RF-Impuls sowohl in den Wasserprotonen als auch in den Fettprotonen ein starkes Signal auslöst, so dass nur ein geringer Kontrast zwischen Fett und Wasser erzeugt wird. Ein Knochenmarködem zum Beispiel wäre nur schwer abgrenzbar. Dieses Problem konnte gelöst werden, indem eine Sequenz zur Fettunterdrückung vorgeschaltet und somit die Wasserkomponente hervorgehoben wurde. Alternativ kann auch statt der Fettauslöschung die Wasserkomponente gesondert angeregt werden (WE, water excited). D. h. man benötigt keinen extra Vorimpuls mehr, die Repetitionszeit wird dadurch noch einmal verkürzt, was wiederum mit einer Komfortsteigerung für den Patienten verbunden ist. Sowohl die fettunterdrückende als auch die wasseranregende Sequenz zeichnet sich durch einen sehr deutlichen Knorpelkontrast aus<sup>75,83</sup>.

1986 wurde von A. Haase<sup>41</sup> eine neue gespoilte GRE-Sequenz mit der Bezeichnung FLASH für "fast low angle shot" entwickelt. Diese FLASH - Sequenz zeichnet sich durch einen besonders kleinen Auslenkungswinkel (Flipwinkel genannt) der Protonen aus z. B.  $30^\circ$  oder  $60^\circ$ . Der Flipwinkel von  $30^\circ$  ergab in Studien die besten SNR-Werte (signal-to-noise-ratio, Signal-Rausch-Verhältnis) und einen hohen Kontrast (contrast-to-noise ratio, CNR), so entstand der höchste Kontrast zwischen dem hyperintensiven Knorpelgewebe und dem Signal des umliegenden Gewebes. Das bietet optimale Ausgangsbedingungen für eine weitere exakte Knorpelberechnung (u. a. die 3D-Rekonstruktion des Knorpels mit halbautomatisierter Segmentierung). Vor allem in den kritischen Problemzonen ist so eine genauere Differenzierung möglich<sup>16</sup> - und dies ohne Kontrastmittel oder schmerzhafte Aufdehnung des Gelenkspaltes.

Damit auch kleinste Knorpelläsionen präzise erkannt und zuverlässig berechnet werden können, ist weiter eine hohe Auflösung notwendig. Diese hohe Auflösung steht jedoch in enger Wechselwirkung mit SNR, CNR und der Akquisitionszeit, zum Beispiel bewirkt eine Verdoppelung der Auflösung in alle drei Richtungen bei gleich bleibendem SNR/CNR eine Verlängerung der Akquisitionszeit um das 64-fache<sup>20</sup>. Bei einer Auflösung von  $0,3 \times 0,3$  mm, einer Schichtdicke von 2 mm, einem Bildfeld von 160 mm und der Matrix von  $512 \times 512$  Pixel kommt es zu einer guten Balance zwischen diesen 3 Faktoren<sup>20</sup>.

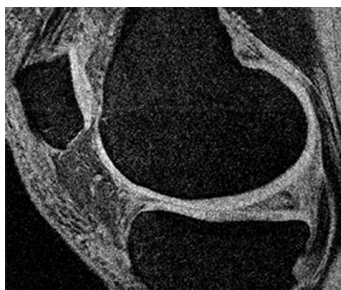


Abb. 1.7

Sagittaler Schnitt durch ein Kniegelenk dieser Studie in einer FLASH-3D Sequenz mit selektiver Wasseranregung (Knorpel erscheint hell, Knochen dunkel).

Die dreidimensionale Wiedergabe der verschiedenen Strukturen erfolgt durch eine Phasenkodierung sowohl der planaren Ebene (zweidimensional), als auch der Schicht der Schichtselekti-

onsrichtung (3. Dimension). Die Daten daraus werden anschließend im Computer zu einem vollständigen 3D-Bild verrechnet. Zusätzlich kann bei Verwendung eines 3-fachen-Spulensatzes (Spule: ein weiteres Magnetfeld, welches die Restmagnetisierung der XY-Ebene vollständig auslöscht) ein 3D-Effekt erzeugt werden<sup>75,83</sup>.

Seit Beginn der Knorpel-Bildgebung wurden Validität, Präzision und Reproduzierbarkeit in vielen Studien<sup>z.B.31,53,62,73,89,91,99</sup> geprüft, auch speziell für das Kniegelenk<sup>21,35,36,39,82,90</sup>. Heute wird die MRT, mit der Möglichkeit über verschiedene Sequenzen verschiedene Fragestellungen beantworten zu können, in der Arthrodiagnostik als Goldstandard betrachtet<sup>23,24</sup>. Dies ist eine wichtige Tatsache für die Anerkennung und Gültigkeit der Verlaufskontrollen. In Studien von Eckstein et al<sup>24</sup> wurde weiter beschrieben, dass steigende MR-Feldstärke (klinisch bis 3 Tesla (T), in wenigen Zentren bereits 7 T) den Präzisionsfehler weiter reduziert. Die Feldstärken 1,5 und 3T sind validiert.

Eine Möglichkeit der MRT-Arthrosebeurteilung stellt die quantitative Analyse der Knorpelmorphologie (Volumen, Dicke und Grenzflächen) dar. Allgemein empfohlen wird hierzu eine Gradientenecho-Sequenz T1-w WE-3D FLASH mit starker T1-Wichtung und kurzer TR und TE (<12 ms), die als optimalste Sequenz für diese Fragestellung gilt<sup>24</sup>. Sie sorgt für eine kontrastreiche Knorpeldarstellung, fettreiches Knochenmark hebt sich sehr gut vom Knochen ab und ein Knochenmarködem kann gut detektiert werden. Da trotz intensiver Forschung die Differenz zwischen Bildgebung und Klinik nicht immer eindeutig geklärt werden konnte, wurden parallel zur isolierten Knorpelbeurteilung verschiedene semiquantitative Scores entwickelt, die die Vielseitigkeit der OA besser berücksichtigen sollen:

- Im April 2004 wurde der „Whole Organ MRT Score“ (WOMRS)<sup>73</sup> als multifaktorielle Beurteilung des Gelenks als Gesamtorgan vorgestellt und ist inzwischen zur Bewertung der Osteoarthrose etabliert<sup>47</sup>.

In diesem Score werden 14 Merkmale an Hand der MRT beurteilt: Knorpelzustand, BML, subartikuläre Zysten, subartikuläre Knochenabnutzung, Osteophyten, Zustand der Menisken, der Kreuz- und Kollateralbänder, dazu wurde die Synovia und ein eventueller Erguss beurteilt, die Frage nach freien Gelenkkörper, periartikuläre Zysten und Bursen geklärt. Je nach Fragestellung wurden unterschiedliche Sequenzen verwendet. Bei den zu prüfenden anatomischen Strukturen (Femur, Tibia, Patella – jeweils in weitere Untereinheiten unterteilt) wurde jedes Merkmal in bis zu 6 verschiedene Schweregrade eingestuft. Getestet wurde dieser Score von 2 Radiologen eines Instituts an 19 Patienten mit vordiagnostizierter Arthrose. Die Auswertung durch geübte Radiologen ergab eine hohe Interobserver-Übereinstimmung. Die Merkmale Knorpelverlust (98%) und Osteophyten (92%) waren vorherrschend. Insgesamt wurde diese Methode als wertvoll für epidemiologische Studien und klinische Versuche beschrieben.

- Nahezu parallel wurde das „Knee Osteoarthritis Scoring System“ (KOSS)<sup>58</sup> entwickelt und 2005 vorgestellt.

Hier bewerteten zwei Prüfer an Hand von MR-Serien mit unterschiedlichen Sequenzen 25 Patienten mit klinischen Symptomen und radiologischen Zeichen einer Arthrose. Beurteilt



wurden 8 Merkmale (Knorpelverlust, Osteophyten, subchondrale Zysten, Knochenödeme, Meniskusauffälligkeiten, Erguss, Synovitis und Bakerzyste) an Patella, Tibia und Femur, wobei diese Gelenkkompartimente weiter unterteilt wurden. Sowohl die Knorpelveränderungen als auch das Knochenmarködem wurden qualitativ nicht aber quantitativ bewertet. Die Ergebnisse der Interobserver-Reproduzierbarkeit (ICC) zeigten ebenso gute Werte (0,63-0,91) wie die Intraobserver-Reproduzierbarkeit des einzelnen Beobachters (0,76-0,96). Somit wurde KOSS von seinem Verfasser zur standardisierten Bewertung von Arthroseveränderungen und zum Monitoring medikamentöser Therapien empfohlen.

- Der 2007 von englischen und amerikanischen Rheumatologen und Radiologen entwickelte „Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score“ (BLOKS)<sup>47</sup> beinhaltet ebenfalls acht Merkmale, welche an neun verschiedenen Stellen des Kniegelenkes überprüft wurden: Knorpelschwund, BML (bone marrow lesion), Osteophyten, Synovitis, Erguss, Meniskusauffälligkeiten, Bandläsionen, periartikuläre Besonderheiten. Bis auf die letzten zwei wurden die Merkmale nach 3 Schweregraden eingeteilt. Für jedes Merkmal konnte seine Inter-Reader-Zuverlässigkeit und somit auch eine gute Gesamt-Reliabilität für den BLOKS bestätigt werden. Die beste Einzelreliabilität lies sich für den Meniskusriss nachweisen (0,79), gefolgt von Knorpelverlust und BML (0,72). Auch die Synovitis zeigte sich mit 0,62 als zuverlässiges Zeichen für die Arthrose. Parallel wurde die Korrelation zwischen BML und Schmerz untersucht (linear), sowie die von BML und Knorpelschwund.

#### 1.2.4 Statistischer Überblick

##### a) T-Score

Mit einem T-Score kann eine Substanzveränderung quantifiziert werden. Hierbei wird der einzelne direkte und absolute Messwert in Beziehung zum Mittelwert der Streuung einer gesunden Referenzgruppe gesetzt. Die Abweichung des einzelnen Messwertes vom Mittelwert wird in einem Vielfachen der Standardabweichung (SD) beschrieben und somit normiert. Durch diese Bewertung in Einheiten der Standardabweichung können Auswirkungen unterschiedlicher Eichungen verschiedener Geräte, zum Beispiel MRTs, reduziert werden<sup>56</sup>, d.h. Messergebnisse verschiedener Studien werden vergleichbarer. Ebenfalls könnten auch Veränderungen verschiedener Kompartimente verglichen werden.

Soll ein altersabhängiger Verschleiß einer Substanz vergleichbar und korrekt bewertet werden, so muss der zu prüfende Wert den Referenzwerten einer gesunden Referenzgruppe seiner Altersgruppe gegenübergestellt werden. Diese Bewertung wird dann als Z-Score bezeichnet.

##### b) Diagnostischer Test

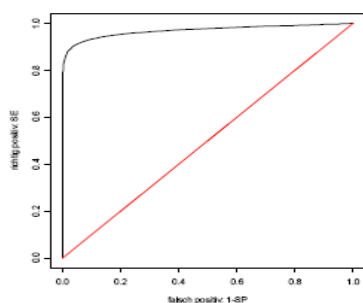
Die Güte eines diagnostischen Testes wird anhand von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten quantifiziert. Sensitivität und Spezifität gelten als unabhängig von der Prävalenz, d. h. von der Vorliegenswahrscheinlichkeit der Erkrankung. Der prädiktive Wert dagegen verändert sich mit der Prävalenz der Erkrankung<sup>64</sup>. Da bei der Stichprobenauswahl dieser Studie die Wi-

derspiegelung der Arthroseprävalenz nicht im Vordergrund stand, wurde vom prädiktiven Wert Abstand genommen und dieser nicht in die weiteren Berechnungen, Vergleiche und Bewertungen einbezogen werden.

Viele diagnostische Tests liefern numerische Messwerte. Um die positiven Befunden von den negativen selektieren zu können, ist nachträglich die Bestimmung eines geeigneten Schwellenwertes gefordert. Zur Bestimmung des optimalen Schwellenwertes hat sich die Analyse von ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic Curves) bewährt (vgl. Abb. 1.8). Das Besondere an der ROC-Kurve ist, dass die Koordinaten des dazugehörigen Koordinatensystems aus Sensitivität (Y-Achse) und Spezifität, genauer „1 – Spezifität“ (X-Achse), gebildet werden.

„1 – Spezifität“ steht statistisch für die durch den Test falsch positiv getesteten Personen, „Sensitivität“ für die durch den Test korrekt positiv getesteten Personen, so dass die ROC-Kurve die Fähigkeit eines diagnostischen Testes widerspiegelt, das gewünschte Merkmal möglichst korrekt herauszufiltern. Als globales Maß für die Güte des diagnostischen Testes dient häufig die Fläche unter der ROC-Kurve, die AUC (Area Under the Curve)<sup>64</sup>.

Zur Konstruktion der ROC-Kurve werden alle in der Stichprobe beobachteten Messwerte als potenzielle Schwellenwerte betrachtet. Bei perfekter Trennschärfe des Tests nähert sich die ROC-Kurve mit ihrer Krümmung der oberen linken Ecke des Koordinatensystems an (vgl. Abb. 1.8). D. h. der Test entdeckt viele Kranke korrekt (100%ige Sensitivität, 100%ige Spezifität), mit vielen richtig positiven Testergebnissen bei einer geringen Zahl falsch positiver und falsch negativer Testergebnisse, die AUC nimmt ihren größten Wert an (AUC=1). Die ROC-Kurve eines diagnostisch wertlosen Tests - d. h. die zu differenzierenden Gruppen können durch den Test nicht klar getrennt werden - entspricht der Diagonalen, die den Koordinatenursprung mit der oberen rechten Ecke verbindet (vgl. Abb. 1.8, rot dargestellt). Die Fläche unterhalb der ROC-Kurve eines solchen wertlosen Tests beträgt 0,5. Die Wahrscheinlichkeit einer korrekten Aussage zur Diagnose läge bei 50%<sup>64</sup> (vgl. Abb. 3.6: KKG als Testparameter).



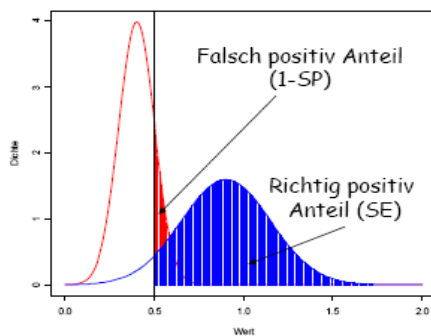
**Abb. 1.8:** ROC-Kurve

Werden „krank“ und „gesund“ perfekt durch den diagnostischen Test getrennt, so nimmt die Fläche unter der ROC-Kurve (Area Under the Curve, AUC) ihren größten Wert an (AUC=1) und die ROC-Kurve liegt mit ihrer Krümmung der linken oberen Ecke des Koordinatensystems an. Könnten jedoch die beiden Gruppen durch den Parameter nicht differenziert werden, so liegt die ROC-Kurve auf der Diagonalen des Koordinatensystems. Der Wert der AUC ist dann 0,5<sup>64</sup>.

### c) Der Schwellenwert

Jeder diagnostische Test sollte eine möglichst maximale Sensitivität (Fähigkeit des Tests, die Kranken unter den Getesteten sicher zu erkennen) und Spezifität (Fähigkeit des Tests, die Gesunden unter den Getesteten zu erkennen) aufweisen. Bei einem optimalen diagnostischen Test lägen beide Faktoren bei 100% und „krank“, und „gesund“ könnten klar getrennt werden. In der

Realität muss aber meistens ein Kompromiss eingegangen werden, da sich die getesteten Werte der Kranken mit den Werten der Gesunden in ihrem Randbereich überschneiden<sup>64</sup>. Hilfestellung in der Diagnosefindung bietet dann ein von Experten vorgeschlagener Schwellenwert (vgl. Abb. 1.9, senkrechte Linie). Da dieser Schwellenwert zur Diagnosestellung (krank oder gesund) und zur Entscheidung des weiteren Behandlungsverlaufs (konservative oder operative Therapie) mit beiträgt, muss er möglichst kritisch bestimmt werden.



**Abb. 1.9:** Der Schwellenwert  
Werte Verteilung einer Gruppe Kranker (blau) und einer Gruppe Gesunder (rot). Die senkrechte Linie bei 0.5 stellt den Schwellenwert dar. Alle Werte die rechts dieser Linie liegen werden als „positiv“, d.h. krank bezeichnet. So auch die kleine Gruppe der Gesunden, deren Werte rechts der Linie liegen. Sie werden als falsch positiv bezeichnet (entspricht „1-Spezifität“)<sup>64</sup>.

Möchte man mit dem Schwellenwert eine maximale Sensitivität erzielen, d. h. alle Kranken herausfiltern, muss der Schwellenwert relativ weit im „gesunden Bereich“ angesetzt werden. Bei Betrachtung von Abb. 1.9. würde dies bedeuten, die senkrechte Linie (Schwellenwert) müsste so weit nach links versetzt werden, bis auch der letzte blaue Punkt rechts davon zu liegen käme. Die Folge dieser hochsensitiven Schwelle wäre, dass zwar kein Kranker unentdeckt bleiben würde (es gibt keinen falsch negativ Getesteten), aber es gäbe viele falsch Positive, d. h. Gesunde, die der Test als krank bewertet.

Bei einem Test mit einer maximalen Spezifität, d. h. es sollen alle Gesunden sicher als gesund getestet werden, muss der Schwellenwert so weit in den „kranken Bereich“ hineinragen, bis auch der letzte Gesunde außerhalb dieser Schwelle liegt. Im Vergleich zu Abb. 1.9 würde das bedeuten, die senkrechte Linie müsste soweit rechts liegen, bis auch der letzte rote Punkt (= gesund) links von ihr zu liegen käme. Die Folge wäre nun: Unter den Getesteten würde es sicher keine falsch positiv getesteten Personen geben, dafür aber viele falsch Negative, d. h. kranke Personen, die vom Test als „gesund“ bezeichnet würden. Deswegen ist jeder Schwellenwert, auch der optimale Schwellenwert, ein Kompromiss zwischen einem Anteil an falsch positiv (FP; 1-Spezifität) zu falsch negativ (FN; 1-Sensitivität) Getesteten<sup>64</sup>.

Der Grenzwert muss so gesetzt werden, dass die Anforderung des Testes erfüllt werden, aber auch der damit verbundene negative Kompromiss akzeptiert werden kann. Das heißt, es muss hinterfragt werden, ob es zum Beispiel nicht besser wäre eine geringere Sensitivität zu akzeptieren, um somit die Anzahl der falsch positiv bzw. falsch negativ getesteten Personen geringer zu halten. In Abhängigkeit von der Anforderung an den Test wird der Schwellenwert jeweils anders gesetzt: In einem Bestätigungstest zum sicheren Nachweis von Gesunden wird eine hohe Spezifität mit wenig falsch positiv Getesteten gefordert. Ist es dagegen schwerwiegend, wenn Kranke übersehen werden, d. h. falsch negativ Getestete sollten möglichst vermieden werden,

ist eine hohe Sensitivität gefordert (= Entdeckungstest, Screeningtest). Soll eine Krankheit dahingegen ausgeschlossen werden (= Ausschlusstest) ist eine noch höhere Sensitivität gefordert<sup>64</sup>.

d) Alternativer Schwellenwert

In der vorliegenden Studie wird der optimale Schwellenwert mit Hilfe der ROC-Kurve über die optimale Sensitivität und Spezifität ermittelt.

In der Literatur<sup>64</sup> wurde eine weitere Art zur Findung eines Schwellenwertes beschrieben in dem Ökonomie und Ethik Einfluss haben. Dabei wurden die Folgekosten eines durch den Test nicht entdeckten (falsch negativ, FN; 1-Sensitivität) und daraufhin zu spät behandelten Patienten ebenso beachtet wie die Kosten, die durch eine unnötige Behandlung eines fälschlicherweise als krank beurteilten Gesunden das Budget belasten. Außerdem sollte das Stigmatisierungsproblem falsch positiv Getesteter beachtet werden. Der Zusammenhang wurde über eine mathematische Formel (s. Formel 1.1) beschrieben werden. Dabei werden die Kosten (K) der falsch positiv Getesteten (FP) und der falsch negativ Getesteten (FN) gegenübergestellt ( $K_{FP}/K_{FN}$ ), der Schwellenwert wird an Hand der Steigung ermittelt. Bei einer Steigung von 1 wird der Schwellenwert als optimal beschrieben.

$$K_{(SW)} = (1\text{-Spezifität}_{(SW)}) \times K_{FP} + (1\text{-Sensitivität}_{(SW)}) \times K_{FN}$$

(1-Sensitivität = falsch negativ, 1-Spezifität = falsch positiv)

Formel 1.1: Berechnung der Kosten einer Diagnose für den gegebenen Schwellenwert (SW)<sup>64</sup>

### 1.3 Ziel dieser Arbeit

Wenngleich die Methode der konventionellen Radiologie fraglich ist, gilt sie inklusive der GSW-Bestimmung als Goldstandard zur Beurteilung des OA-Schweregrades und seiner Progression. Sie ist als maßgebliches Diagnostikum und für das Therapie-Monitoring anerkannt<sup>1,10</sup>. Der Versuch, über die MRT eine validere Diagnostik zu erarbeiten, konnte sich bisher noch nicht vollständig durchsetzen, obwohl die MRT für die Knorpeldiagnostik inzwischen als Goldstandard gilt<sup>23,24</sup>. Die ehemals viel versprechenden semiquantitativen Scores scheinen, wohl aufgrund des hohen Zeitaufwandes zur Erhebung, wieder in den Hintergrund getreten zu sein. Man kann behaupten, dass nach wie vor eine exakte Definition für die Krankheit der Arthrose fehlt und kein Schwellenwert existiert, ab dem eine Knorpelveränderung als Arthrose bezeichnet werden kann<sup>13,84,85</sup>.

Die vorliegende Studie geht nun ganz an die Basis der Arthroseforschung zurück. Es soll eine objektive, direkte, exakte quantitative und vergleichbare Knorpelbewertung entwickelt und anhand dieser Werte ein Schwellenwert für die Arthrose vorgeschlagen werden. In Anlehnung an den von der WHO für die Osteoporose empfohlenen T-Score<sup>60,97</sup> sollen T-Scores für die OA entwickelt werden. Burgkart et al.<sup>11</sup> haben bereits 2003 den Einsatz und die Möglichkeit des T- und Z-Scores in der Arthrose-Diagnostik anhand eines kleinen Probekollektivs untersucht und als sinnvoll und durchführbar erachtet.

Diese Arbeit baut nun auf der Studie von Burgkart et al. auf und möchte den T-Score als diagnostischen Test für die quantitative Knorpelbewertung zur Arthroseerkennung prüfen. Dazu soll ein Schwellenwert für das Charakteristikum der Arthrose, den Knorpelschwund, vorgeschlagen werden. Da für einen T-Score zum Erhalt der Referenzdaten die Untersuchung einer möglichst großen Gruppe gesunder Probanden notwendig ist und auch bei Patienten wiederholte Therapiekontrollen risikolos durchgeführt werden müssen, wählten wir die nicht invasive, risikoarme Methode der MRT. Als Studienobjekt entschieden wir uns in der hier vorgelegten Pilotstudie für den Retropatellarknorpel, da dieser bezüglich seiner Genauigkeit und Reproduzierbarkeit in MRT-Messungen am besten bewertet wurde<sup>43</sup>.

## 1.4 Fragestellungen dieser Studie

In der vorliegenden Arbeit werden folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Kann der T-Scores als quantitative Bewertung des Knorpels und damit als diagnostischer Test für die OA bestätigt und systematisch verifiziert werden?
- Welcher Parameter hat für die Arthroseinteilung die beste Aussagekraft, v. a. in Anbetracht der großen interindividuellen Variabilität?
- Wie verhalten sich Sensitivität und Spezifität der getesteten Parameter?
- Welche Schwellenwerte können für die Arthrose- Diagnostik vorgeschlagen werden?

Ein Vergleich der Ergebnisse unserer Methoden mit den Ergebnissen der ökonomischen Methode gehörte zwar nicht zur eigentlichen Fragestellung dieser Studie, erschien der Autorin jedoch erwähnenswert.

## 2 Patienten und Methode

### 2.1 Patienten und Referenzgruppe

Insgesamt wurden die MR-Serien von 254 Personen aus dem Archiv der Radiologie des Universitätsklinikums Großhadern, München, zu dieser Studie herangezogen um den Retropatelarknorpel in seiner Morphologie zu untersuchen.

Die Patienten unserer Stichprobe wurden zuerst entsprechend dem Schweregrad ihrer Arthrose eingeteilt. Danach wurde die Knorpelmorphologie der gesamten Stichprobe berechnet und nach Diagnose (185 Gesunde, 69 an Arthrose erkrankter Patienten) unterteilt, weiter wurden Untergruppen nach Geschlecht gebildet. Eine genaue Verteilung unserer Stichprobe ist der Tabelle 2.1 zu entnehmen.

Tab. 2.1: Stichprobenbeschreibung

				Anzahl	Alter(J)	MW(J)					
Ge- samt	Anzahl	Alter(J)	MW(J)	Gesunde	185	19 - 35	26,33	Frauen	76	19 – 35	26,33
								Männer			
	254	19-84	38,75	Arthrotiker	69	22 - 84	57,38	Frauen	39	22 – 84	58,18
								Männer			

### 2.2 Methode

#### 2.2.1 Einstufung

Die Zuordnung zu der Gruppe „Arthrotiker“ erfolgte an Hand der Nativ-Röntgenbilder, nach dem seit langem etablierten Kellgren-Lawrence-Score (KLS), s. Tab. 2.2. Dieser Score stützt sich auf die Merkmale Gelenkspaltbreite, Osteophyten und subchondrale Sklerosierung.

Tab. 2.2: Arthrose-Stadien nach der originalen Kellgren-Lawrence-Tabelle <sup>56</sup>:

Stadium 0	Keine Zeichen einer Arthrose
Stadium I:	Fragliche, minimale Osteophyten mit zweifelhafter klinischen Signifikanz (Wertigkeit)
Stadium II:	Deutliche Osteophyten mit normal weiten Gelenkspalt
Stadium III:	Deutliche Osteophyten mit leichter Gelenkspaltverringerng/-schmälerung
Stadium IV:	Deutliche Osteophyten mit schwere Gelenkspaltverringerng und Subchondraler sklerose

Tab. 2.3: Patienten-Verteilung gemäß ihrem KL-Score:

Arthrose- Patienten: (69 P)	KLS	%
	0	5,26
	1	22,81
	2	15,79
	3	31,58
	4	24,56

In unserer Stichprobe konnte der größte Anteil der Untersuchten dem 3. Schweregrad der Arthrose zugeordnet werden (31,58%), die zweitgrößte Gruppe bildeten Patienten mit einer Arthrose im 4. Stadium (24,56%). Die weitere Verteilung ist der Tab. 2.3 zu entnehmen. In der Referenzgruppe wurden 185 Gesunde untersucht, bei denen weder ein klinisches noch radiologisches Zeichen einer Arthrose vorlag. In dieser Gruppe ließ sich weder ein operativer Eingriff noch ein Trauma eruieren.

### **2.2.2 MR-Scanner und Spulentechnologie**

Der Patellarknorpel wurde an Hand der Bilder eines 1,5 T MRT (Magnetom Avanto, Sonata, Symphony, Siemens Healthcare, Erlangen) untersucht. Zur exakten Darstellung und Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde eine 1-Kanal zirkulär-polarisierende Kniespule verwendet (Siemens Healthcare, Erlangen). Zur Vermeidung eines Reproduktionsfehlers und Verbesserung der Validität wurde das Knie in einer leichten 15°-Flexionstellung fixiert.

### **2.2.3 MR-Sequenz, Bilddaten**

Alle MR-Bilder wurden in sagittaler Schnittebene mit der hochauflösenden T1-gewichteten (T1-w) 3D FLASH WE- (water excitation) Sequenz akquiriert. Als Sequenz-Parameter wurde die Relaxationszeit (TR) mit 21 ms gewählt, die Echozeit (TE) lag bei 9,31 ms, der Flipwinkel (FA) bei 30°. Diese Sequenz hat sich für die Knorpelquantifizierung bewährt, wurde schon mehrfach validiert, sowohl für Gesunde, als auch für Osteoarthrosepatienten<sup>22,35,36,38,39,46</sup> und sie ist in den meisten Kliniken verfügbar<sup>24</sup>. Durch den Wegfall des Vorimpulses zur Fettunterdrückung konnte die Repetitionszeit weiter verringert werden, die Akquisitionszeit lag bei insgesamt 9 Min. Eine hohe räumliche Auflösung wurde gewährleistet durch 0,3 x 0,3 mm<sup>2</sup> für die verwendeten Bildpunkte und 2 mm für die Schichtdicke. Das Bildfeld betrug in der Bildebene 160 mm x 160 mm, die Matrix 512 x 512 Pixel.

### **2.2.4 Bildverarbeitungssystem**

In dieser Studie wurden die MR-Serien zuerst auf einen speziellen Hochleistungsgraphikrechner (Octane Duo, Silikon Graphics, Mountain View, Californien) transferiert und in ein Spezialformat (img-Format) konvertiert. Die anschließenden Berechnungen der anonymisierten Daten wurden mit der Bildbearbeitungssoftware „Medvis“ (für das Volumen) und „Thickness“ (für die Dicke) durchgeführt.

Zur Segmentierung wurde das halbautomatische, von Kass et al 1988 vorgestellte und von Stammler 1999 zum halbautomatischen B-Spline Snake-Segmentationsverfahren<sup>88</sup> weiterentwickelte Segmentierungsprogramm verwendet. Mit diesem Algorithmus wurden die 2D-Informationen der MR-Bilder in eine räumliche 3D-Rekonstruktion der Knorpelknochengrenze und Knorpeloberfläche transferiert. Diese räumliche Rekonstruktion wurde dann zu einem 3D-Knorpelkörper zusammengeführt. Anschließend konnte der Abstand zwischen den zwei Flächen dieses Knorpelkörpers (Knorpelknochengrenze und Knorpeloberfläche) gemessen werden, wo-



mit die Knorpeldicke berechnet war (vgl. Abb. 2.1 – 2.4). Bei dieser halbautomatischen Segmentierung wurde als erstes die Knorpelkontur, d.h. Knorpeloberfläche und Knorpelknochengrenze, manuell markiert (vgl. Abb. 2. 5). Die markierte Knorpelkontur wurde dann vom Programm als B-Spline-Kurve parametrisiert, welche sich danach an die Knorpelgrenzen herantastete. Der Segmentierungsprozess wurde dabei von insgesamt 3 Faktoren kontrolliert: den Bildkräften (Grauwertgradienten), den Modellkräften (verhindern ein Ausreißen hin zu Grauwerten anderer Bildobjekte) und den Kopplungskräften (Kopplung der Segmentierung an die vorherige segmentierte Schicht, da unter aufeinander folgenden Schichten nur eine geringe Formveränderung zu erwarten ist)<sup>88</sup>. Falls notwendig wurde das errechnete Computerbild manuell korrigiert. Dies geschah hauptsächlich an den Stellen, wo der Knorpelknochen-Kontrast für den Computer nicht eindeutig erkennbar war.



Abb.2.1: Sag. Darstellung des patellaren Knorpels eines Gesunden, vor dem Segmentierungsprozess.

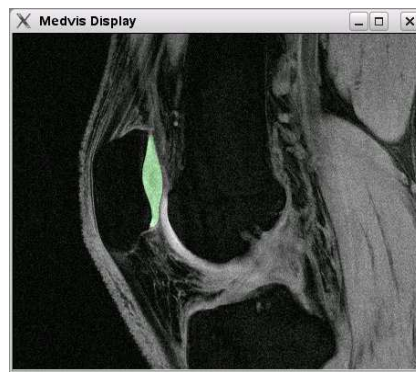


Abb.2.2: Darstellung des gesunden patellaren Knorpels nach Durchführung des Segmentierungsprozesses.



Abb.2.3: Sag. Darstellung des patellaren Knorpels eines Arthrosepatienten vor dem Segmentierungsprozess.



Abb.2.4: Darstellung des arthrotisch veränderten Knorpels nach Durchführung des Segmentierungsprozesses

Voraussetzung für die Analyse der Knorpeldicke war die Trennung der Kontur in ihre zwei Oberflächen (Gelenkfläche und Knorpelknochengrenze). Im Anschluss daran konnte mit der von Stammberger erweiterten euklidischen Distanztransformation die Knorpeldicke quantitativ analysiert werden. Dabei wurde aus jedem Pixel eine Distanzkarte erzeugt, d. h. ein Bild, dessen Bildpunkte den kürzesten Abstand zum jeweils nächsten markierten Pixel des Ausgangsbildes zugeordnet werden konnte. Diese Distanzkarte wurde sowohl von der Gelenkfläche, als auch von der Knorpelknochengrenze generiert. Durch sukzessive Aufaddierung der lokalen Abstände

zum direkten Nachbarpixel ergaben sich die Abstandswerte, welche die Dickenwerte darstellen<sup>88</sup>. (Abb. 2.5 + 2.6).

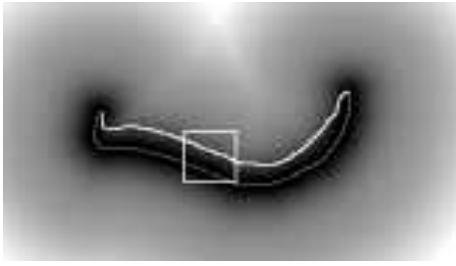


Abb.2.5:Verfahren zur Berechnung der Knorpeldicke<sup>88</sup> (a).

Die segmentierte Knorpelkontur wurde in Knorpelknochengrenze (weiß) und Gelenkfläche (grau) getrennt. Dargestellt ist die 3D-Distanzkarte nach Anwendung der 3D-Euklidischen Distanztransformation (3D EDT) auf die Gelenkfläche (grau). Die Abstände zum nächstgelegenen Punkt der Gelenkfläche sind in der Distanzkarte als Grauwerte kodiert, wobei helle Grauwerte große Distanzen und dunkle Grauwerte niedrige Distanzen darstellen.

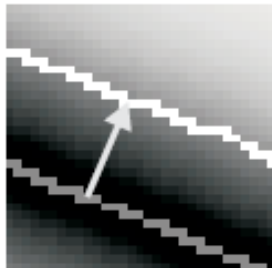


Abb.2.6:Verfahren zur Berechnung der Knorpeldicke<sup>88</sup> (b).

Vergrößerter Ausschnitt aus der Distanzkarte. Die Abstandswerte werden entlang der Knorpelknochengrenze (weiß) zur Gelenkfläche (grau) ausgelesen. Aufgrund ihrer Definition als minimale Abstände entspricht dies mathematisch einer Messung der Distanzen zur Gelenkfläche.

Für die Bestimmung der Oberflächenmaße war ebenfalls die Trennung der Knorpelkontur in Gelenkfläche und Knorpelknochengrenze Voraussetzung. Zur anschließenden Flächenberechnung wurde das „Triangulierung-Prinzip“ verwendet. Dabei wurden in den Knorpelflächen der einzelnen Schichten kleine Dreiecke lückenlos aneinander gereiht. Die Eckpunkte der Dreiecke der entsprechenden Konturpunkte der Nachbarschicht werden miteinander verbunden<sup>88</sup> (Abb. 2.7).

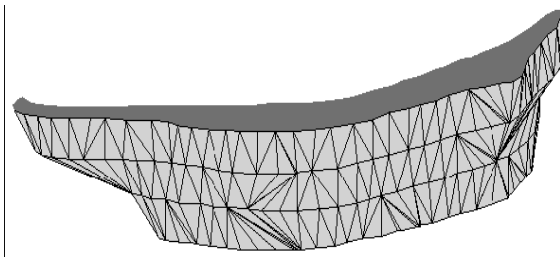


Abb. 2.7: Triangulierung<sup>88</sup>

Konturbasierte Triangulierung einiger Knorpelkonturen am Beispiel von 3 Bildschichten:  
Die Konturpunkte einer Schicht müssen mit den Konturpunkten der benachbarten Schicht zu Dreiecken verbunden werden.  
Diese Dreiecke repräsentieren die Oberfläche des Objektes.

Nach entsprechendem Zusammenfügen der Konturpunkte aller Schichten (2D) ergab sich eine 3D-Annäherung der jeweiligen Knorpeloberfläche im Raum. Jede Krümmung und Unebenheit der Knorpelplatte wurde so miteinbezogen<sup>88</sup> (Abb. 2.8).

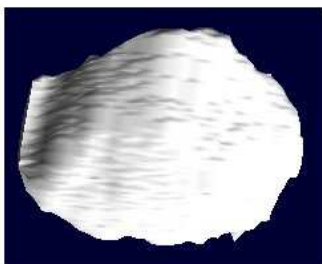


Abb. 2.8:  
3D-Bild einer in dieser Studie segmentierten Patella-Knorpeloberfläche

Die Volumenberechnung erfolgte durch eine Aufsummierung der Voxelpunkte in den einzelnen Knorpelschichten<sup>88</sup>.

### 2.2.5 Untersuchte Parameter

In dieser Studie wurden die mittlere Dicke (mD), das Volumen (Vol) und auch die Knorpelknorpelchengrenze (KKG) des patellaren Knorpels untersucht und berechnet. Die KKG wurde aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der Knorpeldicke und des Volumens mit ihrer fehlenden Korrelation zu Größe, Gewicht oder Geschlecht zusätzlich berechnet. Durch die Normierung des Volumens durch die KKG (Vol/KKG) konnte nachweislich<sup>10,19</sup> die große interindividuelle Variabilität von Knorpeldicke und Volumen relativiert werden.

## 2.3 Statistische Auswertung

Nachdem die Daten von allen 254 Studienteilnehmern für jeden Parameter berechnet waren, wurden diese Daten mit dem Statistikprogramm SPSS 15.0 bzw. 16.0 weiterverarbeitet (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

### 2.3.1 T-Wert-Berechnung

Zur Berechnung der einzelnen T-Werte wurden initial von den verschiedenen Parameter (Vol, mD und Vol/KKG), jeweils aus den Messreihen der gesunden Stichprobe, die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) benötigt. Diese Werte wurden mit Formeln 2.1 und 2.2 berechnet (jeweils allgemein gehalten, in den gewünschten Untergruppen entsprechende Bedienung):

Mittelwert:

$$MW = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n}$$

Formel 2.1: Mittelwert-Berechnung

Standardabweichung:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_i (x_i - MW)^2}{n - 1}}$$

Formel 2.2: Berechnung der Standardabweichung

So ergab sich für jeden Parameter jeweils eine Gruppe aus drei Wertepaaren, bei der geschlechtsspezifischen Berechnung wurden die entsprechenden Einzelwerte des jeweils anderen Geschlechtes nicht miteinbezogen. Hier am Beispiel Volumen dargestellt:

Mittelwert und Standardabweichung der gesamten gesunden Zielgruppe (Frauen + Männer):

$$MW_{Vol\Sigma IG}, SD_{Vol\Sigma IG};$$

Mittelwert und Standardabweichung der gesunden Zielgruppe, Frauen:

$$MW_{Vol\Sigma IG-W}, SD_{Vol\Sigma IG-W};$$

Mittelwert und Standardabweichung der gesunden Zielgruppe, Männer:

$$MW_{Vol\Sigma IG-M}, SD_{Vol\Sigma IG-M}$$

Mit diesen Werten konnte jeder Einzelwert (Absolutwert), in Abhängigkeit von den verschiedenen Zielgruppen (Gesamtkohorte, Diagnose, Geschlecht der verschiedenen Parameter) in den entsprechenden T-Wert umgerechnet werden (vgl. Tab. 2.4). Die Einzelwerte und die dazugehörigen errechneten MW und SD mussten dazu in die Formel 2.3a eingesetzt werden.

Tab. 2.4 zeigt eine Übersicht über alle Untergruppen und ihre entsprechenden Abkürzungen:

Gesamte Stichprobe	Gesamte Stichprobe separiert nach Geschlecht		Gesamte Stichprobe separiert nach Diagnose		Gesamte Stichprobe separiert nach Diagnose+Geschlecht	
	Frauen:	Vol <sub>Σi-W</sub>	Gesund:	Vol <sub>Σi-G</sub>	Gesund + Frauen:	Vol <sub>Σi-G-W</sub>
Volumen (Vol <sub>Σi</sub> )	Männer:	Vol <sub>Σi-M</sub>	Arthrose:	Vol <sub>Σi-A</sub>	Gesund+ Männer:	Vol <sub>Σi-G-M</sub>
					Arthrose+ Frauen:	Vol <sub>Σi-A-W</sub>
					Arthrose+Männer:	Vol <sub>Σi-A-M</sub>
Mittlerer Dicke (mD <sub>Σi</sub> )	Frauen:	mD <sub>Σi-W</sub>	Gesund:	mD <sub>Σi-G</sub>	Gesund + Frauen:	mD <sub>Σi-G-W</sub>
	Männer:	mD <sub>Σi-M</sub>	Arthrose:	mD <sub>Σi-A</sub>	Gesund +Männer:	mD <sub>Σi-G-M</sub>
					Arthrose +Frauen:	mD <sub>Σi-A-W</sub>
					Arthrose+Männer:	mD <sub>Σi-A-M</sub>
Volumen/KKG (Vol/KKG <sub>Σi</sub> )	Frauen:	Vol/KKG <sub>Σi-W</sub>	Gesund:	Vol/KKG <sub>Σi-G</sub>	Gesund + Frauen:	Vol/KKG <sub>Σi-G-W</sub>
	Männer:	Vol/KKG <sub>Σi-M</sub>	Arthrose:	Vol/KKG <sub>Σi-A</sub>	Gesund+ Männer:	Vol/KKG <sub>Σi-G-M</sub>
					Arthrose+ Frauen:	Vol/KKG <sub>Σi-A-W</sub>
					Arthrose+Männer:	Vol/KKG <sub>Σi-A-M</sub>

T-Wert, allgemein:

$$T\text{-Wert}_{(MW;SD)} = \frac{(X_i - MW_{\Sigma i G})}{SD_{\Sigma i G}}$$

Formel 2.3a: T-Wert, allgemein

Am Beispiel des Parameters Volumen und der gesamten Kohorte:

$$T\text{-Wert Vol}_{\Sigma i (MW;SD)} = \frac{(X_{iVol} - MW_{Vol\Sigma i G})}{SD_{Vol\Sigma i G}}$$

Formel 2.3b: T-Wert-Berechnung; Volumen, gesamte Kohorte

Diese einzelnen T-Werte einer Messreihe eines Parameters (Zielgruppe) stellen in ihrer Gesamtheit den T-Score dar und wurden miteinander verglichen. In der Studie wurden folgende T-Scores betrachtet (entsprechend Tab. 2.4):

Volumen:	Betrachtet in der Gesamtkohorte:	T-Score <sub>VolΣi</sub>
	Aufgeteilt nach Geschlecht:	T-Score <sub>VolΣi-W</sub> , T-Score <sub>VolΣi-M</sub>
	Aufgeteilt nach Diagnose:	T-Score <sub>VolΣi-G</sub> , T-Score <sub>VolΣi-A</sub>
	Aufgeteilt nach Diagnose + Geschlecht:	T-Score <sub>VolΣi-GW</sub> , T-Score <sub>VolΣi-GM</sub> , T-Score <sub>VolΣi-AW</sub> , T-Score <sub>VolΣi-AM</sub>
Mittlere Dicke:	Betrachtet in der Gesamtkohorte:	T-Score <sub>mDΣi</sub>
	Aufgeteilt nach Geschlecht:	T-Score <sub>mDΣi-W</sub> , T-Score <sub>mDΣi-M</sub>
	Aufgeteilt nach Diagnose:	T-Score <sub>mDΣi-G</sub> , T-Score <sub>mDΣi-A</sub>
	Aufgeteilt nach Diagnose + Geschlecht:	T-Score <sub>mDΣi-GW</sub> , T-Score <sub>mDΣi-GM</sub> , T-Score <sub>mDΣi-AW</sub> , T-Score <sub>mDΣi-AM</sub>
Normiertes Volumen (Vol/KKG)	Betrachtet in der Gesamtkohorte:	T-Score <sub>Vol/KKG-Σi</sub>
	Aufgeteilt nach Geschlecht:	T-Score <sub>Vol/KKG-Σi-W</sub> , T-Score <sub>Vol/KKG-Σi-M</sub>
	Aufgeteilt nach Diagnose:	T-Score <sub>Vol/KKG-Σi-G</sub> , T-Score <sub>Vol/KKG-Σi-A</sub>
	Aufgeteilt nach Diagnose + Geschlecht:	T-Score <sub>Vol/KKG-Σi-W</sub> , T-Score <sub>Vol/KKG-Σi-M</sub> , T-Score <sub>Vol/KKG-ΣiAW</sub> , T-Score <sub>Vol/KKG-ΣiAM</sub>

### 2.3.2 Überprüfung als diagnostischer Test

Zur Beurteilung der Aussagekraft der einzelnen Parameter wurde die AUC (Fläche unter der ROC-Kurve) ermittelt (vgl. Kap. 1, Abb. 1.8). Diese Fläche wurde mit dem Analyseprogramm der SPSS-Software von jedem Parameter und seinen Untergruppen bestimmt, anschließend wurden alle Ergebnisse miteinander verglichen.

Wichtig für den Erhalt der korrekten ROC-Kurven war die korrekte Bestimmung der Testvariablen (vgl. Tab. 2.3) und Ausschluss der nicht zutreffenden Daten. Da es bei diesem diagnostischen Test das Ziel war OA-Patienten herauszufiltern, wurde die Diagnose „Arthrose“ als zständige Variable bestimmt und mit „1“ als positives Testergebnisses angegeben. Da bei der OA der Knorpelschwund von Bedeutung ist, war es wesentlich das negative Ergebnis als positives Testergebnis zu bewerten.

### 2.3.3 Optimale Schwellenwerte

Der optimale Schwellenwert, bzw. Cut-off konnte in dieser Studie für jede Gruppe durch einen Vergleich jedes einzelnen Koordinatenpunktes der X-Achse („1-Spezifität“) mit seinem gegenüberliegenden Koordinatenpunkt auf der Y-Achse („Sensitivität“) der ROC-Kurve gefunden werden (s. Anhang). Die genaue Spezifität wurde aus der Differenz des Wertes „1-Spezifität“ von 1, ( $1 - [1\text{-Spezifität}]$ ), errechnet.

Im Anschluss daran wurde noch, aus eigenem Interesse, ein Vergleich zum optimalen Schwellenwert unter ökonomischem Aspekt erstellt. Dieser optimale „Schwellenwert der geringsten Kosten“ wird über die Steigung der ROC-Kurve ermittelt. Die Formel 1.1 wurde der Berechnung zu Grunde gelegt:

$$K_{(SW)} = (1\text{-Spezifität}_{(SW)}) \times K_{FP} + (1\text{-Sensitivität}_{(SW)}) \times K_{FN}$$

Wdh. Formel 1.1: Berechnung der Kosten einer Diagnose für den gegebenen Schwellenwert (SW)<sup>88</sup>

Für den Vergleich wurde eine Tangente mit der Steigung 1 ( $\Delta (1\text{-Spezifität}) / \Delta \text{Sensitivität} = 1$ ) an die ROC-Kurve angelegt (Abb.2.9). Die an ihrem Kontaktpunkt ermittelten Koordinaten ergaben den jeweiligen Wert der Sensitivität und Spezifität. Entsprechend dieser Daten wurde dann über die Koordinaten-Tabellen (s. Anhang) der dazugehörige optimale ökonomische T-Wert ermittelt.

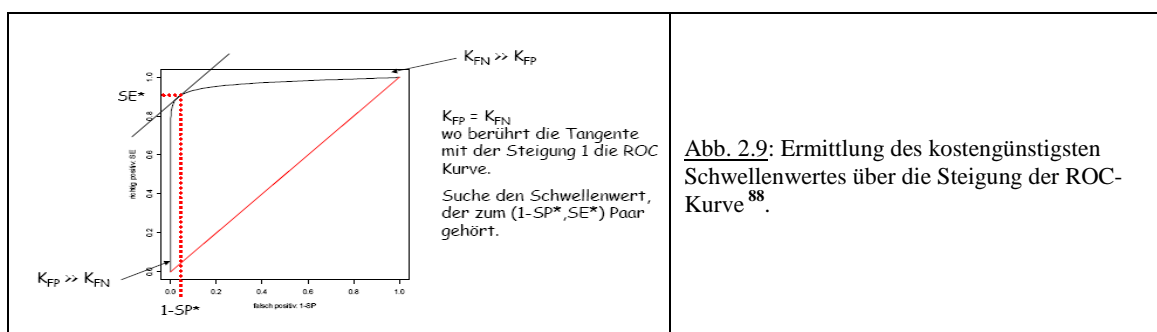


Abb. 2.9: Ermittlung des kostengünstigsten Schwellenwertes über die Steigung der ROC-Kurve<sup>88</sup>.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Morphologische Daten

#### 3.1.1 Volumen

Bei der Bestimmung der morphologischen Maße ergab sich in der gesunden Referenzgruppe ein durchschnittliches Volumen von  $4096,51 \text{ mm}^3$  ( $1416,99 - 7822,52 \text{ mm}^3$ ), die SD lag bei  $1142,53 \text{ mm}^3$ . Differenziert nach Geschlecht ergaben sich die Werte  $3537,96 \text{ mm}^3$  (Frauen), bzw.  $4485,95 \text{ mm}^3$  (Männer) mit den Standardabweichungen  $936,07 \text{ mm}^3$  und  $1114,84 \text{ mm}^3$ . Bei den Arthrosepatienten lag das Volumen in der Gesamtheit im Schnitt bei  $1475,45 \text{ mm}^3$  ( $341,46 - 3783,69 \text{ mm}^3$ ), die SD bei  $668,87 \text{ mm}^3$ , aufgeteilt nach Geschlecht ergab sich ein Mittelwert von  $1178,95 \text{ mm}^3$ , SD  $372,01 \text{ mm}^3$  bei den Frauen und  $1860,90 \text{ mm}^3$ , SD  $771,87 \text{ mm}^3$  bei den Männern.

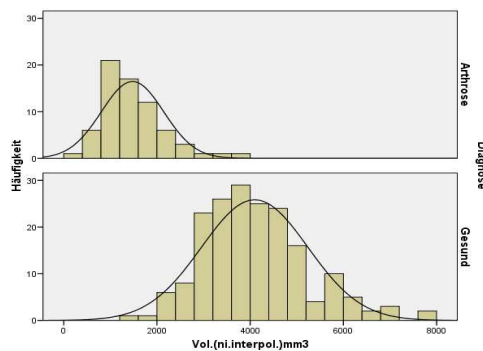


Abb. 3.1: Häufigkeitsverteilung des Parameters **Volumen**, aufgeteilt nach **Diagnose**

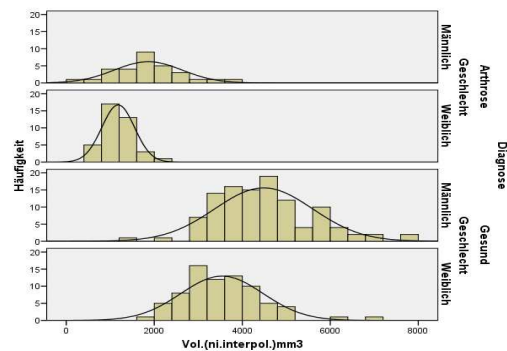


Abb. 3.2: Häufigkeitsverteilung des Parameters **Volumen**, aufgeteilt nach **Diagnose** und **Geschlecht**.

#### 3.1.2 Mittlere Dicke

Die Auswertung der mittleren Dicke ergab folgende Werte: Die gesunde Stichprobe zeigte im Gesamten ein Mittelwert von  $2,6612 \text{ mm}$ , bei einem Min / Max von  $1,75 \text{ mm} / 3,7388 \text{ mm}$  und einer SD von  $0,4254 \text{ mm}$ .

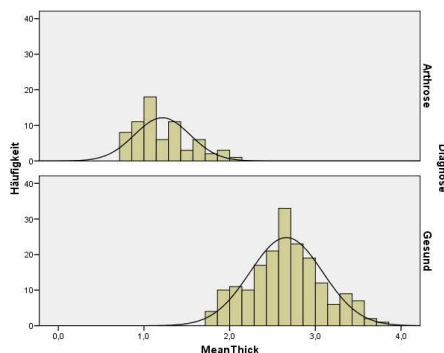


Abb. 3.3: Häufigkeitsverteilung des Parameters **Mittlere Dicke**, aufgeteilt nach **Diagnose**

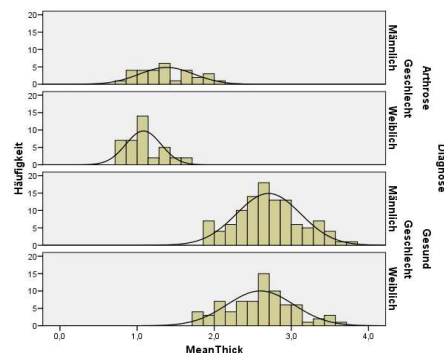


Abb. 3.4: Häufigkeitsverteilung des Parameters **Mittlere Dicke**, aufgeteilt nach **Diagnose** und **Geschlecht**.

Aufgeteilt nach Frauen und Männern errechneten sich die Mittelwerte 3,6310 mm, bzw. 3,7388 mm mit den Standardabweichungen 0,4324 mm und 0,4169 mm. Die Gruppe mit der Diagnose Arthrose erzielte durchschnittlich eine mittlere Dicke von 1,2130mm (SD 0,3240 mm) in der gemischten Gruppe, bzw. 1,0821 mm (SD 0,2284 mm) für die Frauen und 1,3833 mm (SD 0,3531 mm) für die Männer.

### 3.1.3 Knorpelknochengrenze

Bei der Knorpelknochengrenze (KKG)-Berechnung ergab sich ein MW für die gesamte gesunde Referenzgruppe von 1336,37 mm<sup>2</sup> in einem Bereich von 869,85 bis 1868,77 mm<sup>2</sup>, die SD lag bei 427,63 mm<sup>2</sup>. Der KKG-MW für gesunde Frauen betrug 1160,56 mm<sup>2</sup> (SD 371,38 mm<sup>2</sup>), für gesunde Männer 1457,80 mm<sup>2</sup> (SD 466,49 mm<sup>2</sup>). Das Gesamtkollektiv mit der Diagnose Arthrose zeigte einen MW von 1314,90 mm<sup>2</sup>, (SD 423,77 mm<sup>2</sup>). Die Frauen dieser Gruppe hatten im Mittel eine KKG von 1203,62 mm<sup>2</sup> (SD 385,16 mm<sup>2</sup>), die Männer, für sich betrachtet, 1423,36 mm<sup>2</sup> (SD 455,47 mm<sup>2</sup>).

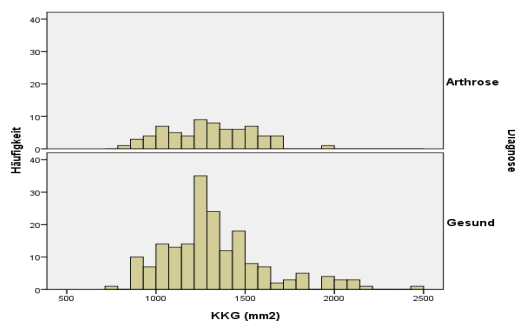


Abb. 3.5: Häufigkeitsverteilung des Parameters **KKG**, aufgeteilt nach **Diagnose**

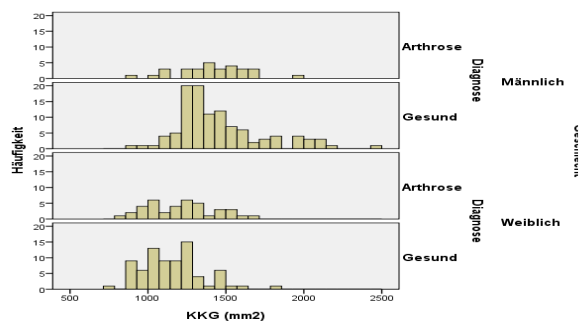


Abb. 3.6: Häufigkeitsverteilung des Parameters **KKG**, aufgeteilt nach **Diagnose** und **Geschlecht**.

### 3.1.4 Normiertes Volumen (Vol/KKG)

Auf Grund der hohen interindividuellen Variationsbreite und der von Eckstein et al<sup>11</sup> festgestellten signifikanten Korrelation zwischen Volumen und KKG wurde zusätzlich der Quotient Vol/KKG berechnet (Tab. 3.2).

Für die gesunde Gesamtgruppe wurde ein MW von 3,0654 mm, mit einem Range von 1,6290 mm – 4,1860 mm festgestellt. Die SD lag hier bei 0,4822 mm. Die gesunden Frauen zeigten den MW 3,04810 mm mit der SD 0,4865 mm. Bei den Männer konnte der MW bei 3,0772 mm und eine bei SD 0,4810 mm bestimmt werden. In der mit Arthrose diagnostizierten Gruppe lag der Gesamtmittelwert bei 1,1221 mm, mit einem Min – Max von 0,3094 – 1,9923 mm und der SD 0,3894 mm. Aufgeteilt ergab sich für die Frauen der MW 0,9795 mm (SD 0,2665 mm) und für die Männer 1,3074 mm (SD 0,4467 mm)

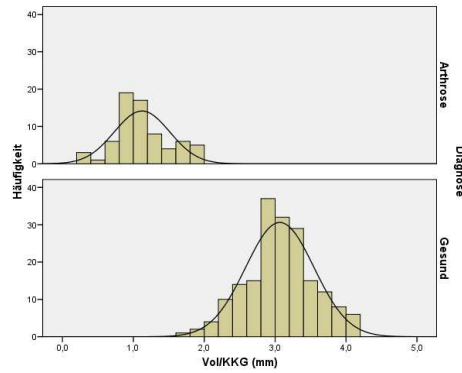


Abb. 3.7: Häufigkeitsverteilung des Parameters Vol/KKG, aufgeteilt nach **Diagnose**

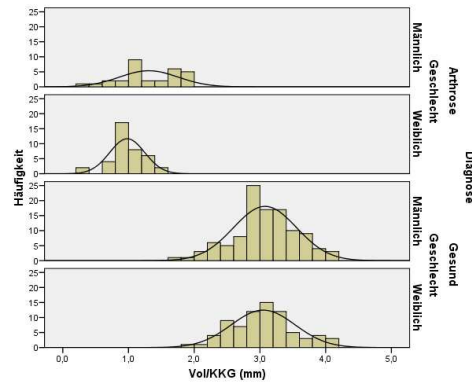


Abb. 3.8: Häufigkeitsverteilung des Parameters Vol/KKG, aufgeteilt nach **Diagnose** und **Geschlecht**.

## Übersicht der Messdaten

Eine Gesamtübersicht über die gemessenen Daten kann in Tab. 3.1 noch einmal betrachtet werden.

Tab. 3.1: Übersicht der gemessenen Daten

<u>Gemessene Daten</u>	<u>Gesamte Stichprobe</u> (254 P.)	<u>Gesund:</u> (185 P.)	<u>Arthrose:</u> (69 P.)	<u>Gesund +Frauen</u> (76 P.)	<u>Gesund +Männer</u> (109 P)	<u>Arthrose +Frauen:</u> (39 P.)	<u>Arthrose +Männer</u> (30 P.)
<b>Volumen, (mm<sup>3</sup>)</b>							
<u>Min</u>	341,46	1416,99	341,46	1672,26	1416,99	457,81	341,46
<u>Max</u>	7822,66	7822,66	3783,69	7016,41	7822,66	2069,92	3783,69
<u>MW</u>	<b>3384,49</b>	<b>4096,51</b>	<b>1475,45</b>	<b>3537,96</b>	<b>4485,95</b>	<b>1178,95</b>	<b>1860,90</b>
<u>SD</u>	1560,21	1142,53	668,87	936,07	1114,84	372,01	771,87
<b>Mi. Dicke (mm)</b>							
<u>Min</u>	0,8000	1,7500	0,8000	1,7500	1,8800	0,8100	0,8000
<u>Max</u>	3,7388	3,7388	2,1100	3,6310	3,7388	1,6500	2,1100
<u>MW</u>	<b>2,2678</b>	<b>2,6612</b>	<b>1,2130</b>	<b>2,5987</b>	<b>2,7048</b>	<b>1,0821</b>	<b>1,3833</b>
<u>SD</u>	0,7592	0,4254	0,3240	0,4324	0,4169	0,2284	0,3531
<b>KKG (mm<sup>2</sup>)</b>							
<u>Min</u>	756,82	756,82	792,86	756,82	869,85	792,86	895,06
<u>Max</u>	2488,91	2488,91	19949,23	1799,54	1868,77	1651,86	1949,23
<u>MW</u>	<b>1321,46</b>	<b>1331,59</b>	<b>1294,29</b>	<b>1152,75</b>	<b>1456,29</b>	<b>1209,50</b>	<b>1404,53</b>
<u>SD</u>	279,55	293,78	237,06	195,24	287,00	215,37	220,81

Eine Übersicht der Daten des errechneten Parameters normiertes Volumen (Vol/KKG) ist in Tab. 3.2 zu sehen.

Tab. 3.2: Berechnete Vol/KKG-Werte

<u>Errechnete Daten</u>	<u>Gesamte Stichprobe</u> (254 P.)	<u>Gesund:</u> (185 P.)	<u>Arthrose:</u> (69 P.)	<u>Gesund +Frauen</u> (76 P.)	<u>Gesund +Männer</u> (109 P)	<u>Arthrose +Frauen:</u> (39 P.)	<u>Arthrose +Männer</u> (30 P.)
<b>Vol/KKG (mm)</b>							
<u>Min</u>	0,3094	1,6290	0,3094	1,8764	1,6290	0,3497	0,3094
<u>Max</u>	4,1860	4,1860	1,9923	4,0641	4,1860	1,5230	1,9923
<u>MW</u>	<b>2,5375</b>	<b>3,0654</b>	<b>1,1221</b>	<b>3,0485</b>	<b>3,0772</b>	<b>0,9795</b>	<b>1,3074</b>
<u>SD</u>	0,9798	0,4822	0,3894	0,4865	0,4810	0,2665	0,4467



## 3.2 T - Werte

### 3.2.1 Volumen

Die Volumenfraktion der T-Werte zeigten folgende Werte: In der gesunde Referenzgruppe lag der MW genau bei  $\pm 0$  mit einer Spannweite von  $-2,3452$  bis  $3,2613$  und einer SD von  $1,0$ . Differenziert nach Frauen und Männern ergaben sich die Mittelwerte  $-0,4889$  für die Frauen, bzw.  $+0,3409$  für die Männern mit den Standardabweichungen  $0,8193$  und  $0,9758$ .

Die Arthrosepatienten hatten im Schnitt einen T-Wert von  $-2,2941$  ( $-3,2866$  bis  $-0,2738$ ), SD  $0,5854$ . Aufgeteilt nach Geschlecht ergab sich ein Mittelwert von  $-2,5536$ / SD  $0,3256$  bei den Frauen und  $-1,9567$ / SD  $0,6756$  für die Männer.

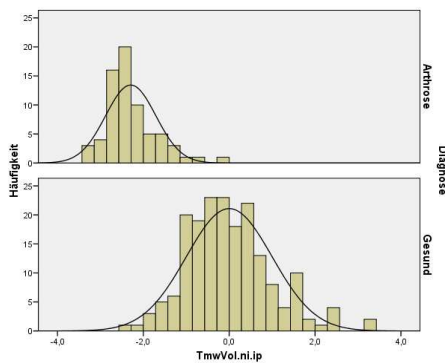


Abb. 3.9: Häufigkeitsverteilung der T-Werte des Volumens, aufgeteilt nach Diagnose

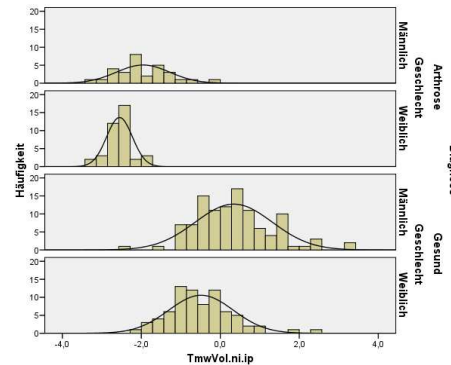


Abb. 3.10: Häufigkeitsverteilung der T-Werte des Volumens, aufgeteilt nach Diagnose und Geschlecht

### 3.2.2 Mittlere Dicke

Die T-Werte der mittleren Dicke zeigten in der gesunden Stichprobe einen Mittelwert von  $-0,000001$ , bei einem Min/ Max von  $-2,1418$ /  $+2,5329$ , die SD liegt exakt bei  $1,0$ . Aufgeteilt nach Frauen und Männern errechnet sich für beide Gruppen im Mittel  $-0,000001$ . Die Standardabweichungen für beide liegen erneut bei exakt  $1$ . Die Arthrose-Gruppe erzielte im Durchschnitt eine mittlere Dicke von  $-3,4039$  ( $-1,2956$  bis  $-4,5685$ ), die SD betrug  $0,7615$ . Ein Mittelwert von  $-3,5072$  (SD  $0,5282$ ) zeigte sich bei den Frauen und  $-3,1694$  (SD  $0,8469$ ) bei den Männern.

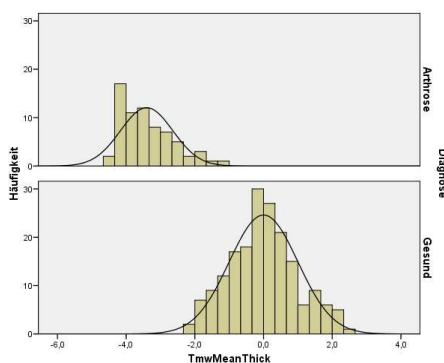


Abb. 3.11: Häufigkeitsverteilung der T-Werte der Mittleren Dicke, aufgeteilt nach Diagnose

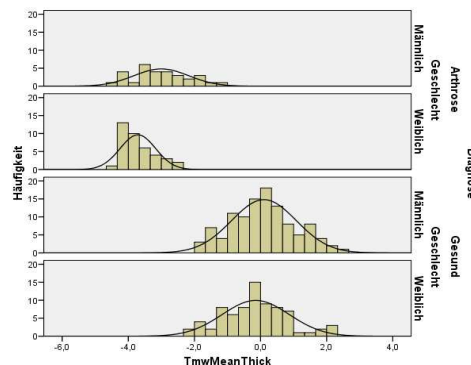


Abb. 3.12: Häufigkeitsverteilung der T-Werte der Mittleren Dicke, aufgeteilt nach Diagnose + Geschl.

### 3.2.3 Normiertes Volumen (Vol/KKG)

Hier lag der mittlere T-Wert für die gesamte gesunde Referenzgruppe ebenfalls bei  $-0,000001$ , alle Werte lagen in einem Bereich von  $-2,9789$  bis  $2,3241$ , die SD bei  $1,0$ . Der Vol/KKG-Mittelwert für diese gesunden Frauen betrug  $-0,0351$  (SD  $1,0089$ ), für die gesunden Männer dieser Gruppe  $0,0245$  (SD  $0,9976$ ). Bei den Arthrosekranken ergab sich im Gesamtkollektiv einen MW von  $-4,0303$  ( $-2,2256$  bis  $-5,7158$ ) mit einer SD  $0,8075$ . Die Frauen dieser Gruppe wiesen im Mittel einen T-Wert von  $-4,3260$  und eine SD von  $0,5528$  auf, die Männer lagen im Durchschnitt bei  $-3,6460$  (SD  $0,9264$ ).

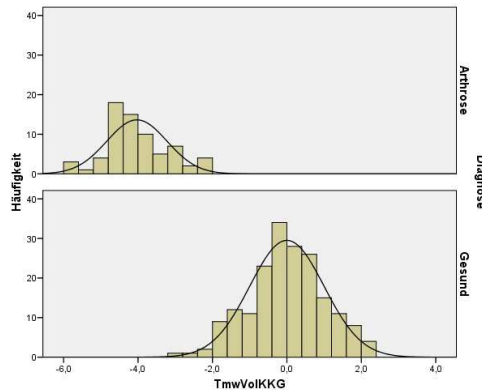


Abb. 3.13: Häufigkeitsverteilung der T-Werte des Vol/KKG, aufgeteilt nach Diagnose

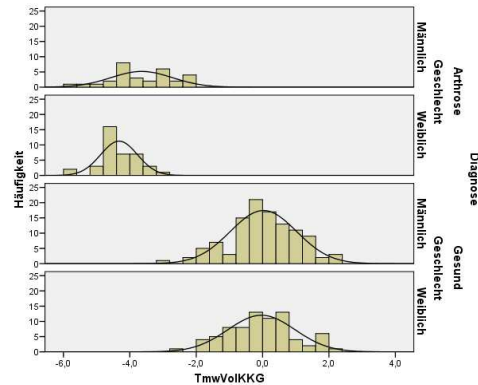


Abb. 3.14: Häufigkeitsverteilung der T-Werte des Vol/KKG, aufgeteilt nach Diagnose und Geschlecht

### Übersicht der T-Werte

In Tabelle 3.3 sind die wesentlichsten T-Werte in einer Übersicht dargestellt.

Tab. 3.3.: Errechnete T-Werte

<u>T-Werte</u>	<u>Gesamte Stichprobe</u> (254 P.)	<u>Gesund:</u> (185 P.)	<u>Arthrose:</u> (69 P.)	<u>Gesund +Frauen</u> (76 P.)	<u>Gesund +Männer</u> (109 P.)	<u>Arthrose +Frauen:</u> (39 P.)	<u>Arthrose +Männer</u> (30 P.)
<b><u>T-Volumen</u></b>							
<u>Min</u>	-3,2866	-2,3452	-3,2866	-2,1218	-2,3452	-3,1848	-3,2866
<u>Max</u>	3,2613	3,2613	-0,2738	2,5556	3,2613	-1,7738	-0,2738
<u>MW</u>	<b>-0,6232</b>	<b>0,0000</b>	<b>-2,2941</b>	<b>-0,4889</b>	<b>0,3409</b>	<b>-2,5536</b>	<b>-1,9567</b>
<u>SD</u>	1,3656	1,0000	-0,5854	0,8193	0,9758	0,3256	0,6756
<b><u>T-Mi. Dicke</u></b>							
<u>Min</u>	-4,3748	-2,1418	-4,5685	-1,9626	-1,9781	-4,1363	-4,5685
<u>Max</u>	2,5329	2,5329	-1,2956	2,3871	2,5329	-2,1938	-1,4265
<u>MW</u>	<b>-0,9247</b>	<b>-0,000001</b>	<b>-3,4039</b>	<b>-0,000001</b>	<b>-0,000001</b>	<b>-3,5072</b>	<b>-3,1694</b>
<u>SD</u>	1,7846	1,0000	0,7615	1,0000	1,0000	0,5282	0,8469
<b><u>T-Vol/KKG</u></b>							
<u>Min</u>	-5,7158	-2,9789	-5,7158	-2,4660	-2,9789	-5,6323	-5,7158
<u>Max</u>	2,3241	2,3241	-2,2256	2,0713	2,3241	-3,1989	-2,2256
<u>MW</u>	<b>-1,0948</b>	<b>-0,000001</b>	<b>-4,0303</b>	<b>-0,0351</b>	<b>0,0245</b>	<b>-4,3260</b>	<b>-3,6460</b>
<u>SD</u>	2,0320	1,0000	0,8075	1,0089	0,9976	0,5528	0,9264

### 3.3 Statistische Auswertung

#### 3.3.1 ROC-Kurven und ihre AUC

a) Volumen, mittlere Dicke, normiertes Volumen

Abb. 3.15 zeigt die wesentlichsten ROC-Kurven der untersuchten Parameter mit ihren Untergruppen. Bei allen Parametern liegen die dazugehörenden Flächen unter den Kurven über 0,95. Der Wert 1,0 wird zweimal erreicht, jeweils bei den T-Werten in der Stichprobe der Frauen sowohl bei den Parametern mittlere Dicke und normiertes Volumen.

Die weiteren Flächen unter der Kurve liegen für den Quotienten Vol/KKG in der Männergruppe bei 0,998 und für die gesamte Stichprobe bei 0,999. Die mittlere Dicke zeigt im Gesamten Werte von 0,996 und 0,995 nur für die Männer. Beim Volumen liegt die AUC in der Gesamtheit bei 0,980, für die Männer liegt sie bei 0,977 und den Frauen bei 0,998. Das Volumen liefert in diesem Vergleich somit die kleinsten AUC-Werte.

<b>Gesamte Stichprobe:</b>	<b>Stichprobe der Männer:</b>	<b>Stichprobe der Frauen:</b>
<b><u>T-Volumen</u></b> AUC: 0,980	AUC: 0,977	AUC: 0,998
<p>ROC-Kurve T-Volumen (Mw u SD von allen Frauen u Männern)</p>	<p>ROC-Kurve T-Volumen (Mw u SD nur von Männern) Geschlecht: Männlich</p>	<p>ROC T-Volumen (Mw u SD nur von Frauen)</p>
<b><u>T-Mi. Dicke</u></b> AUC: 0,996	AUC: 0,995	AUC = 1,0
<p>Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.</p>	<p>Geschlecht: Männlich</p> <p>Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.</p>	<p>Geschlecht: Weiblich</p>
<b><u>T-Vol/KKG</u></b> 0,999	AUC: 0,998	AUC = 1,0
<p>ROC-Kurve</p>	<p>ROC-Kurve Geschlecht: Männlich</p>	<p>ROC-Kurve Geschlecht: Weiblich</p>

Abb. 3.15.: ROC-Kurven der verschiedenen Parameter mit Untergruppen

### b) Knorpel-Knochengrenze (KKG)

Für den Parameter KKG zeigen sich die Flächen unter der Kurve wesentlich kleiner:

In der Männergruppe liegt die AUC bei 0,504, bei den Frauen bei 0,411 und für beide zusammen bei 0,508.

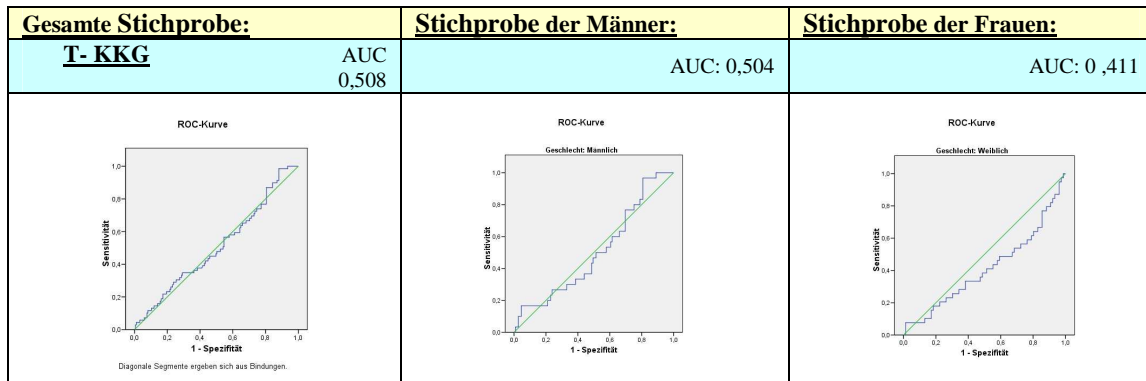


Abb. 3.6: Die KKG - ROC-Kurve mit einer AUC von annähernd 0,5

Die weitere statistische Aussage wird vollständig im anschließenden Abschnitt beschrieben.

### 3.3.2 Statistische Aussagen der Parameter und Parametervergleich

#### a) Volumen

Die T-Scores des Parameters Volumen zeigen im Vergleich mit den Parametern Mittlere Dicke und Vol/KKG die „schlechtesten“ statistischen Werte. Hier lagen die AUC-Werte für die Gesamtheit bei 0,980, für die Männer bei 0,977 und 0,998 für die Frauen. Bei den Standardfehlern lag die Gesamtheit bei 0,008, die Männer zeigten den Werte 0,012 und die Frauen wiesen einen Wert von 0,002 auf. In der Betrachtung der Grenzen der 95%-Konfidenzintervalle lagen die Obergrenzen aller Parameter bei 1,0. Eine Ausnahme bildet der obere Wert (0,996) der Gesamtstichprobe des Parameters Volumen. Die Untergrenzen des Parameters Volumen sind am weitesten von den dazugehörigen Obergrenzen entfernt (Gesamtheit 0,964 (Männern 0,953, Frauen 0,995), verglichen mit den Untergrenzen der mittleren Dicke und des normierten Volumens (vgl. Tab. 3.4, 7.4).

#### b) Mittlere Dicke

Dieser T-Score zeigt die zweitbesten statistischen Werte mit einer AUC von 0,996 für die gesamte Gruppe, 0,995 für die Männer und maximalen Wert von 1,000 bei den Frauen. In der gesamten Stichprobe lag der Standardfehler bei 0,002, bei den Männern bei 0,004 und 0,000 für die Frauen. Hier lagen die Untergrenzen der Konfidenzintervalle für die gesamte Gruppe bei 0,992, für die Männer bei 0,987 und den Frauen wieder bei 1,000 (vgl. Tab. 3.4, 7.4).

#### c) Normiertes Volumen (Vol/KKG)

Die in Tab. 3.4 dargestellten Daten lassen erkennen, dass die T-Scores dieses Parameters sowohl in der AUC (in der Gesamtheit 0,999, Männer 0,998, Frauen 1,000) als auch bei den Stan-

Standardfehlern (in der Gesamtheit 0,001, Männer 0,003, Frauen: 0,000) die besten Werte aufweisen. Die Untergrenzen des Konfidenzintervalls zeigen die geringsten Abstände zu den jeweiligen Obergrenzen auf. (Gesamtheit: 0,997, Männer 0,992, Frauen: 1,000) (vgl. Tab. 3.4, 7.4).

Tab. 3.4: Statistische Aussagen der Parameter Volumen, Mittlere Dicke und Vol/KKG

<b><i>Statistische Aussagen</i></b>	Fläche unter der Kurve (AUC)	Standardfehler	p	95% Konfidenzintervall Untergrenze	95% Konfidenzintervall Obergrenze
<b>T - Volumen:</b>					
<u>T<sub>mw</sub> Volumen</u>	0,980	0,008	< 0,00001	0,964	0,996
<u>T<sub>m</sub> Volumen</u>	0,977	0,012	< 0,00001	0,953	1,000
<u>T<sub>w</sub> Volumen</u>	0,998	0,002	< 0,00001	0,995	1,000
<b>T - Mi. Dicke:</b>					
<u>T<sub>mw</sub> Mi. Dicke</u>	0,996	0,002	< 0,00001	0,992	1,000
<u>T<sub>m</sub> Mi. Dicke</u>	0,995	0,004	< 0,00001	0,987	1,000
<u>T<sub>w</sub> Mi. Dicke</u>	1,000	0,000	< 0,00001	1,000	1,000
<b>T - Vol/KKG:</b>					
<u>T<sub>mw</sub> VolKKG</u>	0,999	0,001	< 0,00001	0,997	1,000
<u>T<sub>m</sub> VolKKG</u>	0,998	0,003	< 0,00001	0,992	1,000
<u>T<sub>w</sub> VolKKG</u>	1,000	0,000	< 0,00001	1,000	1,000

d) Knorpel- Knochengrenze (KKG)

Diese T-Scores zeigen eine weit schlechtere statistische Aussagekraft (vgl. Tabl. 3.5).

Tab. 3.5.: Statistische Aussagen des Parameters KKG

<b>T - KKG:</b>	AUC	Standardfehler	p	95%-KI-Untergrenze	95%-KI-Obergrenze
<u>T<sub>mw</sub> KKG</u>	0,508	0,041	0,84023	0,428	0,588
<u>T<sub>m</sub> KKG</u>	0,504	0,058	0,94693	0,390	0,618
<u>T<sub>w</sub> KKG</u>	0,411	0,058	0,12024	0,297	0,526

Die AUC aller Getesteten hat für diesen Parameter einen Wert von 0,508. Nur die Männer betrachtet weist sie 0,504 auf und bei den Werten der Frauen liegt die Fläche bei 0,411. Der Standardfehler für die gesamte Stichprobe ist 0,041, der Standardfehler der Männer als auch der Frauen liegt bei 0,058. Die Grenzwerte des 95%-Konfidenzintervalls liegen bei diesem Parameter weit auseinander.

Statistisch gesehen weisen weit differierende Grenzwerte des 95%-Konfidenzintervalls darauf hin, dass bei einer größeren Stichprobe oder bei der Betrachtung der Gesamtbevölkerung die Aussagen variieren.

#### e) Zusammenfassung der statistischen Aussage

Bis auf den Score der KKG zeigen die T-Scores des Volumens, der mittleren Dicke und des normierten Volumens gute statistische Werte mit einem signifikantem Testergebnis mit  $p < 0,0001$ . Die engen Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls weisen darauf hin, dass die Ergebnisse nicht zufallsbedingt sind. (vgl. Tab. 3.4, 3.5, 7.4).

### 3.3.3 Koordinaten, Sensitivität und 1-Spezifität

#### Verschiedene Schwellenwert-Möglichkeiten

Im Folgenden werden verschiedene Schwellenwert-Möglichkeiten betrachtet. Ermittelt wurden diese über die Sensitivität und Spezifität, den Koordinaten der ROC-Kurve. Für jeden Parameter beginnt die Auswahl mit dem Wert, der eine maximale Sensitivität (100%) aufweist. Danach folgen die maximale Spezifität und die Koordinaten der T-Werte – 1, – 2, – 3. Um einen Vergleich zu dem von der WHO vorgeschlagenen Schwellenwert für die Osteoporose darzustellen, und zusätzlich der T-Wert – 2,5 bestimmt. Parallel dazu ist jeweils der Wert „1-Spezifität“ und die sich daraus berechnete Spezifität angegeben bzw. bei der 100%-Spezifität die entsprechende Sensitivität:

#### a) Volumen

100% Sensitivität: Diese maximale Sensitivität liegt beim Volumen, in Betrachtung der gesamten Gruppe ab einem T-Wert von – 0,265 (und höhere Werte) vor, die Spezifität für den Wert – 0,265 liegt bei 0,573. Die männlichen Daten dieses Parameters erreichen eine max. Sensitivität ab dem T-Wert – 0,621 (Spezifität 0,716), bei den Frauen gilt dies für den T-Wert – 0,985 (Spezifität: 0,842).

100% Spezifität: Eine maximale Spezifität für den Schwellenwert aus der gesamten Gruppe besteht vom kleinsten T-Wert an bis zum Koordinatenpunkt – 2,348. Die Sensitivität für diesen T-Wert liegt bei 0,580. In der Männergruppe liegt diese maximale Spezifität bis zum T-Wert – 2,765 vor, die Sensitivität dieses Wertes ist 0,300. In der Frauengruppe liegt sie beim T-Wert – 2,013 mit der dazugehörigen Sensitivität 0,923.

Schwellenwert bei – 1: Bei – 1,0084 liegt in der gesamten Gruppe eine Sensitivität von 0,957 vor, bei einer Spezifität von 0,859. In der Männergruppe weist der T-Wert – 1,013 die Sensitivität 0,967 mit einer Spezifität von 0,872 auf. In den Daten der Frauen zeigt sich bei – 0,985 eine Sensitivität / Spezifität von 1,000 / 0,842.

Schwellenwert bei – 2: Für die gesamte Gruppe liegt bei – 2,013 eine Sensitivität von 0,923 vor mit der Spezifität 1,000. In den männlichen Daten liegt beim T-Wert – 1,975 die Sensitivität/ Spezifität von 0,700, bzw. 0,982 vor, in der Frauengruppe ist bei – 1,993 eine Sensitivität von 0,768 mit der Spezifität 0,989 abzulesen.

Schwellenwert bei – 3: Bei – 3,028 ist in der gesamten Stichprobe die Sensitivität 0,103 und die dazugehörige Spezifität 1,000 abzulesen. In der Männergruppe liegt bei – 2,959 die Sensitivi-

tät 0,200 und die Spezifität 1,000 vor. In der Frauengruppe weist der T-Wert – 2,970 die Sensitivität 0,072 und die Spezifität 1,000 auf.

Schwellenwert bei – 2,5 (Osteoporose-Vergleich): Für den Parameter Volumen ergibt sich bei – 2,495 unter Betrachtung der Gesamtgruppe eine Sensitivität von 0,435 mit einer maximalen Spezifität. In der Männergruppe liegt beim T-Wert – 2,492 die Sensitivität 0,533 und die Spezifität 0,991 vor. Die Werte der Frauengruppe zeigen bei – 2,505 eine Sensitivität von 0,538 mit der Spezifität 1,0.

Tab. 3.6: Ausgewählte Koordinaten des Parameters Volumen:

<b>Volumen</b>	<b>100% Sensitivität</b>	<b>100% Spezifität</b>	<b>T -1,0</b>	<b>T -2,0</b>	<b>T -2,5</b>	<b>T -3,0</b>
<b>Gesamte Stichprobe</b>						
<b>T- Wert</b>	<b>- 0,265</b>	<b>- 2,348</b>	<b>-1,008</b>	<b>-1,993</b>	<b>-2,496</b>	<b>-2,496</b>
Sensitivität	1,000	0,580	0,957	0,768	0,435	0,072
1 – Spezifität	0,427	0,000	0,141	0,011	0,000	0,000
Spezifität	0,573	1,000	0,859	0,989	1,000	1,000
<b>Männer</b>						
<b>T- Wert</b>	<b>- 0,621</b>	<b>-2,765</b>	<b>-1,013</b>	<b>-1,975</b>	<b>-2,492</b>	<b>-2,959</b>
Sensitivität	1,000	0,300	0,967	0,700	0,533	0,200
1 – Spezifität	0,284	0,000	0,128	0,018	0,009	0,000
Spezifität	0,716	1,000	0,872	0,982	0,991	1,000
<b>Frauen</b>						
<b>T- Wert</b>	<b>-1,557</b>	<b>- 2,348</b>	<b>-0,985</b>	<b>-2,013</b>	<b>-2,505</b>	<b>-3,028</b>
Sensitivität	1,000	0,580	1,000	0,923	0,538	0,103
1 – Spezifität	0,039	0,000	0,158	0,000	0,000	0,000
Spezifität	0,961	1,000	0,842	1,000	1,000	1,000

#### b) Mittlere Dicke

100% Sensitivität: Die maximale Sensitivität beim Parameter mittlere Dicke ergibt sich in der Gesamtstichprobe ab dem T-Wert – 1,248. Bei diesem T-Wert liegt eine Spezifität von 0,886 vor. In der Gruppe der Männer liegt dies ab dem T-Wert – 0,996 vor, dort mit der Spezifität 0,844, die Gruppe der Frauen zeigt dies ab – 2,078, bei der Spezifität 1,0.

100% Spezifität: Die maximale Spezifität liegt in der gesamten Stichprobe bis zum Wert – 2,1653 vor, die Sensitivität für diesen Wert ist 0,928. In der Männergruppe gilt dies bis – 2,0502 mit der Sensitivität 0,867. Bei den Frauenwerten liegt die maximale Spezifität bis zu einem T-Wert von – 2,0782 vor, mit der Sensitivität 1,0.

Schwellenwert bei – 1: – 1,002 weist in dieser Studie im Gesamtkollektiv eine Sensitivität von 1,0 und die Spezifität 0,838 auf. Aufgeteilt nach Geschlecht ergibt sich in der Männergruppe bei – 0,996 die Sensitivität 1,0 und die Spezifität 0,838. In den Daten der Frauen zeigt der Wert – 0,968 die Sensitivität / Spezifität 1,0 / 0,803.

Schwellenwert bei – 2: In der gesamten Stichprobe liegt bei – 1,991 die Sensitivität 0,928 und die Spezifität 0,989 vor. Für die Gruppe der Männer liegt die Sensitivität beim T-Werte – 1,966 bei 0,867 mit der Spezifität 0,991. In der Frauengruppe weist – 2,078 sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität 1,0 auf.

Schwellenwert bei – 3: Beim T-Wert – 3,011 ergibt sich in der Gesamtgruppe die Sensitivität 0,725 mit einer maximalen Spezifität. In der Männergruppe liegt bei – 2,986 die Sensitivität bei 0,633, die Spezifität bei 1,0. Die Daten der Frauen weisen bei – 3,003 die Sensitivität 0,821 mit der Spezifität 1,0 auf.

Schwellenwert bei – 2,5 (Osteoporose-Vergleich): Hier zeigt die gesamte Stichprobe bei –2,471 eine Sensitivität von 0,841 mit der Spezifität 1,0. Bei den Werten der Männergruppe liegt bei – 2,51 die Sensitivität 0,767 und die Spezifität 1,0 vor. In der Gruppe der Frauen weist der Wert – 2,598 die Sensitivität 0,923 und die Spezifität 1,0 auf.

Tab. 3.7: Ausgewählte Koordinaten des Parameters mittlere Dicke

<b>Mittlere Dicke</b>	<b>100% Sensitivität</b>	<b>100% Spezifität</b>	<b>T -1,0</b>	<b>T -2,0</b>	<b>T -2,5</b>	<b>T -3,0</b>
<b>Gesamte Stichprobe</b>						
<b>T- Wert</b>	<b>- 1,284</b>	<b>- 2,165</b>	<b>-1,002</b>	<b>-1,991</b>	<b>-2,471</b>	<b>-3,011</b>
Sensitivität	1,000	0,928	1,000	0,928	0,841	0,725
1 – Spezifität	0,114	0,000	0,162	0,011	0,000	0,000
Spezifität	0,886	1,000	0,838	0,989	1,000	1,000
<b>Männer</b>						
<b>T- Wert</b>	<b>- 1,283</b>	<b>-2,050</b>	<b>-0,996</b>	<b>-1,966</b>	<b>-2,518</b>	<b>-2,986</b>
Sensitivität	1,000	0,867	1,000	1,000	0,767	0,633
1 – Spezifität	0,101	0,000	0,156	0,156	0,000	0,000
Spezifität	0,899	1,000	0,844	0,844	1,000	1,000
<b>Frauen</b>						
<b>T- Wert</b>	<b>-2,078</b>	<b>- 2,078</b>	<b>-0,968</b>	<b>-2,078</b>	<b>-2,598</b>	<b>-3,003</b>
Sensitivität	1,000	1,000	1,000	1,000	0,923	0,821
1 – Spezifität	0,000	0,000	0,197	0,000	0,000	0,000
Spezifität	1,000	1,000	0,803	1,000	1,000	1,000

c) Normiertes Volumen (Vol/KKG)

100% Sensitivität: Beim Parameter Vol/KKG zeigt sich in der gesamten Stichprobe eine maximale Sensitivität ab dem T-Wert – 2,2226, dort mit der Spezifität 0,989. In der Männergruppe liegt dieser Grenzwert bei – 2,2514 mit der Spezifität 0,91. Betrachtet man nur die Frauenwerte beginnt die maximale Sensitivität ab dem T-Wert – 2,772, dort mit der maximalen Spezifität 1,0.

100% Spezifität: Die maximale Spezifität liegt in der Gesamtstichprobe bis zum T-Wert – 2,9869 vor, dort mit der Sensitivität 0,884. Für die Männer gilt dies bis zum T-Wert – 3,0185 mit der Sensitivität 1,0. Die max. Spezifität in der Frauengruppe liegt bis – 2,772 vor, bei diesem Wert mit der Sensitivität 1,0.

Schwellenwert bei – 1: In der Gesamtgruppe liegt bei – 0,1039 die Sensitivität bei 1,0, die Spezifität bei 0,838. In der Gruppe der Männer weist der T-Wert – 1,060 die Sensitivität 1,0 und die Spezifität 0,853 auf. In der Frauengruppe liegt bei – 0,996 die Sensitivität ebenfalls bei 1,0, die Spezifität bei 0,816.

Schwellenwert bei – 2: Beim T-Wert – 1,935 liegt in der Gesamtheit die Sensitivität bei 1,0 und die Spezifität bei 0,978. In der Männergruppe liegt bei – 1,965 die Sensitivität bei 1,0 und die



Spezifität bei 0,972. Die Frauenwerte zeigen bei  $-2,082$  eine Sensitivität von 1,0 bzw. eine Spezifität von 0,987

Schwellenwert bei  $-3$ : In der Gesamtkohorte liegt bei diesem Parameter beim T-Wert  $-2,987$  die Sensitivität bei 0,887 und die Spezifität bei 1,0. In der Männergruppe liegt bei  $-2,989$  eine Sensitivität von 0,733 mit der Spezifität 0,991 vor. Bei den Frauen weist in dieser Studie der T-Wert  $-3,191$  die Sensitivität 0,974 und die Spezifität 1,0 auf.

Schwellenwert bei  $-2,5$  (Osteoporose-Vergleich): Bei  $-2,486$  weist hier das Gesamtkollektiv eine Sensitivität von 0,942 mit der Spezifität 0,995 auf. In der Männergruppe liegt bei  $-2,476$  die Sensitivität 0,867 und die Spezifität 0,991 vor. Bei den Frauen stand für diese Koordinate kein entsprechender T-Wert zur Verfügung. Der nächste davor liegende T-Wert ist  $-2,082$  (Sensitivität 1,0, Spezifität 0,987). Der nächste nachfolgende T-Wert ist  $-2,772$ . Es ist zu bemerken, dass in der Frauengruppe dieses Parameters beim T-Wert  $-2,772$  sowohl eine max. Sensitivität als auch eine max. Spezifität vorliegt.

5  
Tab. 3.8: Ausgewählte Koordinaten des normierten Volumens

<u>Vol/KKG</u>	<b>100% Sensitivität</b>	<b>100% Spezifität</b>	<b>T -1,0</b>	<b>T -2,0</b>	<b>T -2,5</b>	<b>T -3,0</b>
<b>Gesamte Stichprobe</b>						
<b>T- Wert</b>	<b>- 2,2216</b>	<b>- 2,9869</b>	<b>- 1,039</b>	<b>- 1,935</b>	<b>- 2,486</b>	<b>- 2,987</b>
Sensitivität	1,000	0,884	1,000	1,000	0,942	0,887
1 – Spezifität	0,011	0,000	0,162	0,022	0,005	0,000
Spezifität	0,989	1,000	0,838	0,978	0,995	1,000
<b>Männer</b>						
<b>T- Wert</b>	<b>- 2,2514</b>	<b>- 3,0185</b>	<b>- 1,060</b>	<b>- 1,965</b>	<b>- 2,476</b>	<b>- 2,989</b>
Sensitivität	1,000	0,733	1,000	1,000	0,867	0,733
1 – Spezifität	0,009	0,000	0,147	0,028	0,009	0,009
Spezifität	0,991	1,000	0,853	0,972	0,991	0,991
<b>Frauen</b>						
<b>T- Wert</b>	<b>- 2,772</b>	<b>- 2,772</b>	<b>-0,996</b>	<b>-2,082</b>	<b>- 2,5</b>	<b>- 3,191</b>
Sensitivität	1,000	1,000	1,000	1,000	*	0,974
1 – Spezifität	0,000	0,000	0,184	0,013	*	0,000
Spezifität	1,000	1,000	0,816	0,987	*	1,000

(\* = nicht verfügbar)

#### d) Knorpel- Knochengrenze (KKG)

Bei der sich für diesen Parameter abzeichnenden schlechten Aussagekraft für einen diagnostischen Test wurden die T-Scores mit ihren Koordinaten nicht weiter bearbeitet.

#### 100% -, 95% -, 90%- Sensitivität

Beim Betrachten der Ergebnisse fällt auf, dass die maximale Sensitivität nicht immer mit einer guten Spezifität gepaart ist. Daher wurde, wie schon in der Einleitung beschrieben, auch die nicht maximale Sensitivität (95%, 90%) bezüglich ihrer Spezifität betrachtet, um somit die Anzahl der falsch positiv getesteten Personen gering zu halten (s. Tab. 3.9).

Es zeigt sich, dass schon eine Reduktion auf 95% Sensitivität die Spezifität deutlich verbessert:

a) Volumen

In Betrachtung der Gesamtgruppe liegt die maximale Sensitivität hier ab einem T-Wert von  $-0,265$  (sowie bei allen größeren T-Werte) vor, bei  $-0,265$  mit einer Spezifität von  $0,573$ . Eine Reduktion der Sensitivität auf 95%ige ( $0,949$ ) weist in dieser Gruppe bei  $-1,186$  eine Spezifität von  $0,914$  auf. Die 90%-Sensitivität ( $0,899$ ) beim T-Wert  $-1,489$  zeigt die Spezifität  $0,957$ .

b) Mittlere Dicke

Hier ergibt sich die maximale Sensitivität ab dem T-Wert  $-1,248$ , bei diesem Wert mit der Spezifität  $0,886$ . Die 95%-Sensitivität ( $0,957$ ) zeigt der T-Wert  $-1,774$ , hier liegt die Spezifität bei  $0,962$ . 90 % Sensitivität ( $0,899$ ) weist der Wert  $-2,353$  auf mit der Spezifität der  $1,0$ .

c) Normiertes Volumen (Vol/KKG)

In der Gesamtkohorte liegt eine maximale Sensitivität ab dem T-Wert  $-2,2226$  vor mit der Spezifität  $0,989$ . 95% der Sensitivität ( $0,957$ ) besteht beim T-Wert  $-2,291$  mit der Spezifität von  $0,989$ . Bei  $-2,924$  kommt es zu einer Sensitivität von 90% ( $0,899$ ) mit der Spezifität  $0,995$ .

### Ökonomischer Vergleichs-Schwellenwert

Nach manuellem Anlegen der Steigungskurve an die jeweiligen ROC-Kurven konnten die in Tabelle 3.9 tabellierten Koordinaten mit der entsprechenden Sensitivität und Spezifität abgelesen werden.

a) Volumen

Dieser anhand der Steigung ermittelte Schwellenwert liegt in der Gesamtgruppe beim T-Wert  $-1,789$ , er weist die Sensitivität  $0,826$  und die Spezifität  $0,780$  auf. In der Stichprobe der Männer liegt der ökonomische Schwellenwert bei  $-1,58$  mit der dazugehörige Sensitivität / Spezifität von  $0,867$  und  $0,982$ . Bei den Frauen liegt beim T-Wert  $-1,860$  die Sensitivität  $0,923$  und die Spezifität  $0,987$  vor.

b) Mittlere Dicke

Hier wurde der ökonomische Schwellenwert der gesamten Gruppe beim T-Wert  $-1,991$  ermittelt, er weist die Sensitivität  $0,928$  und die Spezifität  $0,890$  auf. In der Männerstichprobe liegt er bei  $-1,966$  mit der Sensitivität  $0,867$  und der Spezifität  $0,991$ . Die Frauengruppe zeigt die optimale ökonomische Schwelle bei  $-2,078$  jeweils mit maximaler Sensitivität und Spezifität.

c) Normiertes Volumen (Vol/KKG)

Beim normierten Volumen wurde dieser Schwellenwert in der Gesamtstichprobe bei  $-2,646$  ermittelt, hier lag die Sensitivität bei  $0,928$ , die Spezifität bei  $0,95$ . Die Männergruppe wies ihn bei  $-2,321$  auf, mit der Sensitivität  $0,933$  und der Spezifität  $0,991$ . Die

Frauenstichprobe zeigte den ökonomischen Schwellenwert bei  $-2,772$ , auch hier liegt eine maximale Sensitivität als auch Spezifität vor.

### Zusammenfassung Sensitivitäts-Spezifitäts-Verhältnis

In Tab. 3.9 sind noch einmal die wesentlichsten Schwellenwert-Möglichkeiten aufgeführt.

Tab. 3.9: Überblick über die wesentlichsten Schwellenwert-Möglichkeiten

<u>Schwellenwert</u>	T-Wert	Sensitivität	Spezifität	T-Wert	Sensitivität	Spezifität	T-Wert	Sensitivität	Spezifität
	<b>Volumen</b>								
	<b>Gesamte Stichprobe</b>			<b>Männer</b>			<b>Frauen</b>		
<b>100% Sensitivität</b>	-0,265	<b>1,000</b>	0,573	-0,621	<b>1,000</b>	0,716	<b>-1,557</b>	<b>1,000</b>	0,961
<b>95% Sensitivität</b>	-1,186	0,949	0,914	-1,1276	0,950	0,899	-1,702	0,949	0,989
<b>90% Sensitivität</b>	-1,489	0,899	0,957	-1,446	0,900	0,954	-2,054	0,897	<b>1,000</b>
<b>Steigung</b>	-1,789	0,826	0,780	-1,580	0,867	0,982	-1,860	0,923	0,987
<b>Osteoporovergleich</b>	-2,496	0,435	<b>1,000</b>	-2,492	0,533	0,991	-2,505	0,538	<b>1,000</b>
	<b>Mittlere Dicke</b>								
	<b>Gesamte Stichprobe</b>			<b>Männer</b>			<b>Frauen</b>		
<b>100% Sensitivität</b>	-1,248	<b>1,000</b>	0,886	-1,283	<b>1,000</b>	0,899	<b>-2,078</b>	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>
<b>95% Sensitivität</b>	-1,774	0,957	0,962	-1,768	0,950	0,967	-2,356	0,949	<b>1,000</b>
<b>90% Sensitivität</b>	-2,353	0,899	<b>1,000</b>	-1,930	0,900	0,991	-2,726	0,897	<b>1,000</b>
<b>Steigung</b>	-1,991	0,928	0,989	-1,966	0,867	0,991	<b>-2,078</b>	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>
<b>Osteoporovergleich</b>	-2,471	0,841	<b>1,000</b>	-2,510	0,767	<b>1,000</b>	-2,598	0,923	<b>1,000</b>
	<b>Vol/KKG</b>								
	<b>Gesamte Stichprobe</b>			<b>Männer</b>			<b>Frauen</b>		
<b>100% Sensitivität</b>	-2,223	1,000	0,989	-2,251	1,000	0,991	<b>-2,772</b>	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>
<b>95% Sensitivität</b>	-2,291	0,957	0,989	-2,294	0,950	0,991	-3,350	0,949	1,000
<b>90% Sensitivität</b>	-2,924	0,899	0,995	-2,389	0,900	0,991	-3,537	0,897	1,000
<b>Steigung</b>	-2,646	0,928	0,950	-2,321	0,933	0,991	<b>-2,772*</b>	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>
<b>Osteoporovergleich</b>	-2,486	0,942	0,995	-2,476	0,867	0,991	-2,5	*	*

## 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

### 1. Gemessene morphologische Daten

In der Gesamtstichprobe hatte das Volumen den Mittelwert 3384,49 mm<sup>3</sup> mit der Standardabweichung 1560,21. Die mittlere Dicke zeigte den MW 2,2678 mm und die SD 0,7592. Das normierte Volumen wies die Werte 2,5375 mm<sup>3</sup> und 0,9796 als MW und SD auf.

Eine Unterteilung in gesunde Probanden und Arthrosepatienten zeigt folgende Daten:

<u>Parameter</u>	<u>Probanden</u>		<u>Arthrosepatienten</u>	
	MW	SD	MW	SD
Volumen (mm <sup>3</sup> ):	4096,51	1142,53	1475,45	668,87
Mittlere Dicke (mm):	2,6612	0,4254	1,2130	0,3240
Vol/KKG (mm <sup>2</sup> ):	3,0654	0,4822	1,1221	0,3894

### 2. Errechnete T-Werte

Für das Volumen und in der Gesamtstichprobe lag ein Mittelwert von -0,6232 mit der Standardabweichung 1,3656 vor. Die mittlere Dicke wies den MW -0,9247 und die SD 1,7846 auf. Beim normierten Volumen lag der MW bei -1,0948, die SD bei 2,0320.

Aufgeteilt nach gesunden Probanden und Arthrosepatienten zeigten sich folgende Daten:

<u>Parameter</u>	<u>Probanden</u>		<u>Arthrosepatienten</u>	
	MW	SD	MW	SD
Volumen :	0,00000	1,0000	- 2,2941	0,5854
Mittlere Dicke:	0,00001	1,0000	- 3,4039	0,7615
Vol/KKG:	0,00001	1,0000	- 4,0303	0,8075

In der Arthrosegruppe ergaben sich aufgeteilt nach Geschlecht folgende T-Scores:

<u>Parameter</u>	<u>Frauen</u>		<u>Männer</u>	
	MW	SD	MW	SD
Volumen :	- 2,5536	0,3256	- 1,9567	0,6756
Mittlere Dicke:	- 3,5072	0,5282	- 3,1694	0,8469
Vol/KKG:	- 4,3260	0,5528	- 3,6460	0,9264

### 3. Die Beurteilung der diagnostischen Testgüte des T-Scores

Zur Prüfung der Eignung des T-Scores als diagnostischer Test wurde die AUC (Fläche unter der ROC-Kurve) bestimmt: Alle Parameter zeigten einen guten oder sogar den maximalen AUC-Wert (Untergruppe der Frauen der Parameter mittleren Dicke und normiertes Volumen).

### 4. Der Parameter mit der besten Trennschärfe

Der T-Score des normierten Volumens zeigte in dieser Studie die beste statistische Aus-

sagekraft. Sowohl die AUC als auch der Standardfehler des normierten Volumens weisen die besten Werte auf. Die Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls liegen dort am engsten zusammen. Die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls liegt jeweils bei 1,00.

<u>Normiertes Volumen</u>	Gesamtgruppe:	Männer:	Frauen:
AUC (95%-KI):	0,999 (0,997-1,000)	0,998 (0,992-1,000)	1,000 (1,000-1,000)

### 5. Sensitivität und Spezifität der einzelnen Parameter

Auch hier zeigt das Normierte Volumen die besten Ergebnisse. Die T-Werte liegen in einem negativeren Bereich, so dass von einer besseren Separierung der Erkrankten von den Nicht-Erkrankten ausgegangen werden muss.

	Sensitivität:	Spezifität:	T-Wert:
<u>Normiertes Volumen:</u>	100%	0,989	$\geq -2,223$
	95%	0,989	$-2,291$
Mittleren Dicke:	100%	0,886	$\geq -1,248$
	95%	0,962	$-1,774$
Volumen:	100%	0,573	$\geq -0,265$
	95%	0,914	$-1,186$

### 6. Schwellenwert - Vorschlag:

Aufgrund der besten Aussagekraft der Daten des normierten Volumens wird der Grenzwert an Hand dieser Daten vorgeschlagen. Für die gesamte Stichprobe gilt:

Gesamtgruppe:  $-2,22$  100 % Sensitivität (Maximum), 98,9 % Spezifität

Getrennt nach Geschlecht würde folgender Vorschlag gelten:

Frauen:  $-2,77$  100 % Sensitivität und Spezifität (Maximum)

Männer:  $-2,25$  100 % Sensitivität, 99,1% Spezifität

Die Mittlere Dicke weist die zweitbesten Werte auf und kann somit als Alternativ-Parameter vorgeschlagen werden:

Gesamtkohorte:  $-1,284$  100 % Sensitivität (Maximum) 88,6% Spezifität

Frauen:  $-2,08$  100 % Sensitivität, 100 % Spezifität

Männer:  $-1,75$  96,7 % Sensitivität, 96,3% Spezifität

### 7. Alternativ-Schwellenwerte (jeweils für die gesamte Kohorte)

Schwellenwerte nach den Empfehlungen der WHO für die Osteoporose ( $-2,5$ ) und nach ökonomischen Schwerpunkt:

<u>Parameter</u>	<u>Osteoporose</u>			<u>Ökonomie</u>		
	T-Score	Sensit.	Spezifit.	T-Score	Sensit.	Spezifit.
Volumen :	$-2,496$	0,435	1,0	$-1,789$	0,826	0,780
Mittlere Dicke:	$-2,471$	0,841	1,0	$-1,991$	0,928	0,89
Vol/KKG:	$-2,486$	0,942	0,995	$-2,646$	0,928	0,95

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion des Patientengutes

Zur Entwicklung eines T-Scores als Arthrosediagnostikum wurden die Daten arthrotisch Erkrankter einem Datenpool gesunder Probanden gegenübergestellt. Um möglichst repräsentative Daten für die gesunde Referenzgruppe ermitteln zu können, wurden 185 gesunde Probanden untersucht. Zur Berechnung des T-Scores wurden die Daten von 69 Personen mit degenerativ verändertem Knorpel erfasst. Der Grund warum die Mindestzahl der Arthrosepatienten ( $n=70$ ) um ( $n=1$ ) unterschritten wurde liegt darin, dass die Bilddaten zur quantitativen Erfassung zuerst in ein Grafikprogramm konvertiert werden mussten. Abgesehen davon, dass wertvolle Zeit beansprucht wurde, brachte dies einen großen Verlust an Datenmenge mit sich. Nicht alle MR-Daten der sagittal dargestellten Patella unseres Pools waren in einer konvertierfähigen Sequenz oder Auflösung. Auch die geplante ausgewogene Aufteilung nach Geschlecht konnte letztendlich nicht exakt umgesetzt werden, die mögliche Ursache dafür wird im Folgenden erläutert.

Die Datenerfassung in der gesunden Referenzgruppe mit 185 Personen (Durchschnittsalter 26,33 J.) erbrachte eine gute und repräsentative Vergleichsbasis. Dennoch lies sich trotz intensiver Recherche in dieser Gruppe und in der gewünschten Sequenz ein Überhang der männlichen Probanden nicht vermeiden (109/76). Die Altersbegrenzung der gesunden Kohorte war mit 19 – 35 Jahren gut gewählt, da in dieser Phase das Wachstum in der Regel abgeschlossen ist und degenerative Prozesse noch kaum ausgeprägt sind. In der Arthrosegruppe (69 Patienten, 22 – 84 Jahre) lag das Durchschnittsalter bei 57,38 Jahren, worin sich das erhöhte Erkrankungsrisiko des Alter widerspiegelt. Die Frauen lagen mit einem Verhältnis von 39/30 in der Überzahl.

Dieser Überhang des weiblichen Geschlechts unter den erkrankten Personen spiegelt die höhere Arthroseprävalenz der Frauen wieder, welche schon mehrfach beschrieben wurde<sup>25,27,90,95</sup>. Die Ursache für diese erhöhte Prävalenz konnte bis heute jedoch noch nicht eindeutig belegt werden. Eine Hypothese ist zum Beispiel hormonell begründet, nämlich dass - wie bei der Osteoporose - ein Zusammenhang mit dem Östrogenmangel der Frauen nach der Menopause zu sehen ist<sup>15,98,99</sup> oder eine protektive Wirkung des Testosterons<sup>11</sup> vorliegt, was den Überhang der Männer in der gesunden Kohorte erklären könnte.

## 4.2 Diskussion der Methode

Ziel dieser Studie ist es, eine direkte Beurteilung und einen Schwellenwert für das Korrelat der OA, den Knorpel, zu entwickeln. Dazu mussten die Referenzdaten eines großen gesunden Kollektivs zuerst möglichst genau erfasst werden. Um wiederholte Kontrollen bei Probanden und Patienten gefahrlos durchführen zu können, ist es sehr wichtig eine nichtinvasive, risikoarme bzw. strahlungsfreie Methode zu verwenden. Diese erarbeiteten Daten müssen möglichst exakt, aussagekräftig und reproduzierbar sein. All diese Bedingungen erfüllt die Bildgebung der MRT perfekt, so dass diese Methode für unsere Studie die Methode der Wahl war. Die Patientengruppe wurde zur Identifizierung der Arthrose und ihres Schweregrades initial durch den etablierten konventionell-radiologischen Kellgren-Lawrence-Score erfasst. Ein Vergleich der Beurteilungen, bzw. der Eingruppierung der Patienten nach diesen beiden Scores wäre durchaus interessant, wurde in dieser Studie allerdings nicht durchgeführt.

Als Studienobjekt entschieden wir uns für den Retropatellarknorpel. Heudorfer<sup>43</sup> hatte unter anderen die verschiedenen Kniegelenkskompartimente bezüglich ihrer Genauigkeit und Reproduzierbarkeit in MRT-Messungen untersucht. Dabei hat er den Retropatellarknorpel im Vergleich zur medialen und lateralen Tibia, sowohl beim Volumen als auch bei den verschiedenen Dickewerten, am besten bewerte.

### MRT und Sequenz

Als Datenbasis für alle MRT-Untersuchungen standen das Archiv des Instituts für Klinische Radiologie des Klinikums der Universität München, Standort Großhadern und die MRT-Serien aller Probanden der Jahre 2002-2006 zur Verfügung. Um eine hohe Genauigkeit und Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden nur Serien mit identischer Aufnahmetechnik in diese Studie eingeschlossen. Da sich in der Vergangenheit die sagittale Ebene bezüglich der Präzision bewährt hatte und eine große Datenmenge davon zur Verfügung stand, wurde die sagittale Schnittebene und die hochauflösende T1w-3D FLASH, WE - Sequenz mit 30°-Flipwinkel in 1,5 und 2 mm Schichtdicke mit 0,3 x 0,3 mm als Bildauflösung, Bildfeld 160mm, Matrix 512 x 512 Pixel als Bildgrundlage ausgewählt. Alle anderen Schnittebenen, MR-Sequenzen, Schichtdicken und Auflösungen wurden ausgeschlossen.

Viele Autoren<sup>10,24,62,73,91,93,99</sup> sind sich einig, dass die MRT hervorragend geeignet ist, das gesamte Gelenk, inklusive des Knorpels, hoch sensitiv zu beurteilen. Zudem wurde sie schon in vielen Studien *in vivo* als nichtinvasive, strahlungsfreie Methode getestet und als valide und zuverlässig beurteilt. Weiter überzeugt diese Methode durch ihre sehr gute Reproduzierbarkeit und hohe Präzision<sup>62,73,91,99</sup>. Vor allem zum Aufspüren kleiner Knorpeldefekte und für die Bestimmung flächiger Knorpelausdünnungen hat sich die MRT-Bildgebung bewährt<sup>24,73</sup>. Eckstein<sup>22</sup> beschrieb schon 2004, dass die MRT inzwischen von vielen Experten als Goldstandard für die Arthrose-

diagnostik eingesetzt wird und den traditionellen konventionell-radiologischen Kellgren-Lawrence-Score<sup>56</sup> aus dem Jahr 1957 abgelöst hat.

Aber trotz bester Technik bleiben, auch in unserer Studie, immer noch kritische Problemzonen für eine exakte Knorpelvermessung bestehen: wo liegt die Grenze zwischen kalzifiziertem Knorpel und Knochen, wo bei den Kontaktpunkten Knorpel und Synovialfalte, wo bei der Insertion von Sehnen und Bändern? Es wurden viele Sequenzen zur Lösung dieses Problems entwickelt.

Eckstein<sup>23</sup> und Sittek<sup>87</sup> überprüften die Validität dieser verschiedenen für den Knorpel empfohlenen MR-Sequenzen und kamen zu dem Ergebnis, dass der beste subjektive Bildeindruck mittels fettunterdrückter FLASH 3D-Sequenz bei einem Flipwinkel von 60° erzeugt wird. Allerdings stellten sie fest, dass bei einem Flipwinkel von 30° derselben Sequenz sich sowohl ein deutlich verbessertes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal-to-noise-ratio, SNR) als auch ein höherer Kontrast (contrast-to-noise ratio, CNR) zeigte. Nach Eckstein und Sittek ist dies die Voraussetzung für einen maximalen Knorpelkontrast in den kritischen Problemzonen und somit die Voraussetzung für eine exakte Knorpelvermessung. Um nun auch kleinste Knorpelläsionen zuverlässig detektieren zu können, ist zusätzlich eine hohe Auflösung notwendig, welche jedoch in enger Wechselwirkung mit den oben schon beschriebenen Faktoren SNR, CNR und der Akquisitionszeit steht. Die in unserer Studie verwendete Sequenz (Auflösung 0,3 x 0,3 mm, Schichtdicke von 1,5 – 2 mm, Bildfeld 160mm, Matrix 512 x 512 Pixel) wird von Eckstein als gute Balance zwischen diesen 3 Faktoren beschrieben<sup>20</sup>. Die in unserer Studie verwendete wasserangeregte FLASH 3D-Sequenz hebt sich gegenüber der ebenfalls verwendbaren fettunterdrückten FLASH 3D-Sequenz durch eine verkürzte Repetitionszeit hervor. Dies konnte in einer Studie von Glaser et al<sup>35</sup> belegt werden. Die damit bedingte kürzere Akquisitionszeit führt zu einer Komfortsteigerung für den Patienten und zu einer höheren Unempfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten. Heudorfer<sup>43</sup> und Glaser<sup>34</sup> beschrieben bei Anwendung der wasserangeregten FLASH-Sequenz eine Reduktion der Messzeit um mehr als 50 % zur ursprünglichen Sequenz.

Eckstein<sup>21</sup> hatte für die transversale Schichtführung geringfügig präzisere Ergebnisse beschrieben, verglichen mit der sagittalen Schichtführung, die in unserer Studie verwendet wurde. Wir entschieden uns aber ganz bewusst gegen die axiale Schichtführung, da in dieser Schnittebene deutlich weniger Daten zur Verfügung standen.

Auf einen Aspekt in der Beurteilung durch die an sich bewährte quantitative MR-Volumetrie muss hingewiesen werden. Durch eine in der Primärphase der OA entzündungsbedingte Wassereinlagerung in den Knorpel, könnte das Knorpelvolumen zunehmen und somit durch die MR-Volumetrie falsch erfasst werden. Zur Erfassung des ersten Grades der Arthrose wäre eine qualitative Sequenz vorteilhafter, denn sie kann die vermehrte Wassereinlagerung sowie andere definierte Knorpelsubstanzen exakter erfassen.

Ganz allgemein sind zudem die Kontraindikationen der MRT-Methode zu beachten. Bedingt durch sie kann die Untersuchung - z. B. bei Träger von magnetischem Metall, implantierten



Geräten, Menschen mit Platzangst oder Adipositas - nicht durchgeführt werden. Somit kann nicht jeder Arthrosepatienten durch den T-Score erfasst und beurteilt werden.

### **Segmentierung**

Nach Erhebung von möglichst optimalen Bilddaten und der (zeitaufwendigen) Konvertierung in das Grafikprogramm musste der Knorpel vermessen werden. Auch dies sollte möglichst exakt, objektiv und vergleichbar sein. Eine wichtige Voraussetzung für die exakte Analyse der Knorpelmorphologie ist eine einheitlich definierte Lage der MR-Schichten zur Gelenkfläche<sup>21,22,23</sup>. Jedes Knie müsste dafür zur Bildgebung exakt gleich gelagert sein, damit es nicht durch Verzerrungen zu Fehlmessungen kommt. Eine 100% identische Lagerung der Kniegelenke im MRT ist jedoch nahezu unmöglich. Daher verwendeten wir, um die exakte Vermessung zu ermöglichen, ein Segmentierungsprogramm, das den Knorpel in seiner Gesamtheit aus der Umgebung und seinem Bezug zur Gelenkfläche löste. Aufgrund der guten Trennschärfe der FLASH-Sequenz für den Knorpel konnte das von Kass entwickelte manuelle und von Stammberger<sup>88</sup> zu einem halbautomatischen Verfahren weiterentwickelte Segmentierungsprogramm eingesetzt werden, das so genannte B-Spline-Snake-Segmentierungsverfahren. Im Vergleich zu den manuellen Segmentationen anderer Experten konnte damit die Segmentierungszeit signifikant verkürzt, die Interobserver Reproduzierbarkeit und damit die Objektivität des Verfahrens signifikant verbessert werden<sup>88</sup>. Eckstein<sup>20</sup>, Swoboda<sup>91</sup>, Link<sup>62</sup> und Peterfy<sup>73</sup> bestätigten, dass mit diesem Verfahren Volumen, Flächen und Dicken valide und reproduzierbar berechnet werden können.

Eine vollautomatische Segmentierung wäre zeitlich günstiger, sie würde aber trotz akkurater MR-Sequenzen und gutem Knorpelkontrast an den kritischen Stellen der Knorpelbegrenzung eine zu große Fehlerquelle nach sich ziehen<sup>22</sup>. Die vollautomatische Segmentierung zu verbessern, ist Potential für weitere MR-Volumetrie-Studien und somit für die Arthroseforschung. Bis dahin bleibt es unerlässlich, diese kritischen Stellen zusätzlich manuell zu markieren, wie auch wir es in unserer Studie durchgeführt haben. Diese exakte Segmentierung durch die manuelle Markierung verlangt ein geübtes Auge sowie Erfahrung und stellte neben der Konvertierung des Formats den zeitlich aufwändigsten Abschnitt der Auswertung dar (ca. 45 Minuten für beide Abschnitte pro Patella). Die manuelle Markierung ist auch der Abschnitt, der am stärksten subjektiv beeinflusst werden kann. Dieser subjektive Faktor zieht sich jedoch durch die gesamte Versuchsgruppe, egal ob Proband oder Patient, ob Mann oder Frau, und kann durch den T-Score weitestgehend relativiert werden.

Die Reduktion des noch erhöhten Zeitaufwandes zur Ermittlung des T-Wertes kann die Umsetzung des T-Scores in den klinischen Alltag erleichtern. Dazu wären folgende konstruktive Vorschläge zu machen: Die Kombination des MR-Computerprogramms zur Erhebung der Bilddaten mit einer automatischen Konvertierung in ein Grafikprogramm lesbares Format oder besser noch die unmittelbare Erhebung der Bilddaten in einem Grafikprogramm lesbarem Format. Ein weiterer Vorschlag wäre der Einsatz einer exakt arbeitenden vollautomatischen Segmentierung sowie die sofortige automatische Umrechnung der Messdaten in den entsprechenden T-Wert. Diese Themen könnten Zielsetzungen neuer Studien sein.

## Parameterauswahl

Zuerst wurden die typischen morphologischen Werte Volumen und Dicke des Knorpels beschrieben. Zur Beschreibung der Knorpeldicke entschieden wir uns speziell für die mittlere Dicke, da sie den konstantesten und vergleichbarsten Wert dieses Parameters repräsentiert. Allerdings wird für diese beiden Parameter, unter anderen von Burkhard<sup>10</sup>, Eckstein<sup>19,24</sup> und Hunter<sup>46</sup>, das Problem einer hohen interindividuellen Variabilität beschrieben. Je nach Knochenstärke schwankt sowohl das Knorpelvolumen als auch die Dicke des Knorpels. Eine exakte Abgrenzung zwischen zierlicheren Gesunden und Arthrosepatienten ist somit über diese Parameter erschwert. Eckstein et al<sup>19</sup> hatten sich mit diesem Problem beschäftigt und eine signifikante Beziehung zwischen Knorpelvolumen und der Fläche der Knorpel-Knochengrenze ( $p < 0,01$  mit dem Korrelationsfaktor  $r = 0,72$ ) für die Patella beschrieben. Für die mittlere Knorpeldicke wurde zwar ebenfalls eine signifikante Beziehung beschrieben, jedoch mit einem geringeren Korrelationsfaktor ( $r = 0,65$  für die Patella). Eine signifikante Beziehung zwischen Knorpelvolumen und dem Körpergewicht oder der Körpergröße konnte Eckstein nicht darstellen, ebenso nicht zwischen Knorpeldicke und Gelenkfläche. Auch Burgkart<sup>10</sup> sah einen Zusammenhang der großen interindividuellen Variabilität des Volumens und der Dicke des Knorpels mit der variierenden KKG. Daher wurde in unserer Studie zusätzlich noch die Fläche der Knorpel-Knochengrenze bestimmt und seine Fläche zum Volumen in Bezug gestellt. Das Volumen wurde somit normiert (Vol/KKG).

Ein großer Vorteil der KKG ist, dass, im Gegensatz zur Knorpeldicke oder zum Volumen, die KKG auf ihre ursprüngliche Fläche vor Erkrankungsbeginn rekonstruiert werden kann.

Bezüglich der KKG hatten Eckstein et al.<sup>22</sup> in ihrer Längsstudie festgestellt, dass sie im Alter größer wird (ca. 1% pro Jahr), ohne dass ein pathologischer Hintergrund nachgewiesen werden konnte. Sie zogen daraufhin das Fazit, dass es im Alter zu einem physiologischen Verlust der Knorpeldicke kommt und so der Eindruck eines physiologischen Knorpelschwundes entsteht. Ein Beweis für den physiologischen Verlust der Knorpeldicke mit dem Alter wurde in der Literatur jedoch noch nicht erbracht. Unabhängig davon ist allerdings sicher, dass die KKG einen konstanten Faktor bildet<sup>10,22</sup> und der ursprünglich gesunde Zustand, bzw. der Verlauf konkret kalkuliert werden kann. Diese Konstanz überträgt sich damit auf das normierte Volumen wodurch unter anderem die Relativierung der interindividuellen Variabilität des Volumens erklärt werden kann.

## 4.3 Diskussion der Ergebnisse

### Volumen

Das Volumen ist der in der Literatur am häufigsten untersuchte und beschriebene Parameter. Unsere Messergebnisse lagen mit einem durchschnittlichen Volumen von 4096,51 mm<sup>3</sup> im mittleren Bereich der beschriebenen Werte.

Eckstein<sup>16</sup> untersuchte in einer seiner frühen Studien die Präzision der quantitativen MR-Volumetrie indem er die Volumenergebnisse dieser Bildgebung mit den /Messungen an anatomischen Schnittpräparaten verglich. Er stellte eine geringe Differenz der MRT-Messergebnisse im Vergleich zu den anatomischen Schnittpräparaten fest. Beim Patellaknorpel lag dies bei - 4,6%. Insgesamt lagen die von ihm gemessenen Werte unter denen unserer Messungen des patellaren Knorpels (- 5,1 % bei den anatomischen Schnitten, - 9,6 % für die MR-Volumetrie). Auch Sittek<sup>87</sup> verglich die Ergebnisse von Schnittpräparaten mit den Ergebnissen der entsprechenden MRT-Messungen und bestätigte die Ergebnisse von Eckstein. Eckstein<sup>16</sup> erklärte diese Differenz damit, dass bei den MRT-Messungen die kalzifizierte Knorpelzone vom Computer nicht als Knorpel, sondern als Teil des subchondralen Knochens erkannt wird und somit nicht dem Knorpel zugerechnet wird. Da diese Begründung sehr wahrscheinlich ist, müssten demnach alle Messergebnisse noch einmal mit einem entsprechenden Korrekturfaktor (z.B. mit 0,046 für das patellare Volumen nach Ecksteins Berechnungen) multipliziert werden. Da dies jedoch ein allgemeines MRT-Problem ist, wie auch die entsprechenden Studienergebnisse von Sittek<sup>87</sup> vermuten lassen, müsste dieser Korrekturfaktor bei jeder MRT-geführten Volumetrie beachtet werden.

Hier zeigt sich erneut der Vorteil des T-Scores. Durch die Bildung des T-Scores werden nicht die absoluten Werte zum Vergleich herangezogen, sondern der relativierte Wert, das Vielfache der Standardabweichung. Daher ist dieser Faktor für unsere Studie unerheblich.

Sittek<sup>87</sup> verglich zusätzlich noch die Volumenergebnisse verschiedener MR-Sequenzen. Insgesamt wiesen die Volumenberechnungen seiner anatomischen Schnitte eine Differenz von -3,5% zu unseren Volumina auf. Die Unterschiede der verschiedenen MR-Sequenzen zeigten eine Spanne von -7,3% (FLASH-Sequenz) bis -14,4% (DESS-Sequenz) zu unseren Ergebnissen auf. Interessant ist somit der Schluss, den man aus diesen Ergebnissen ziehen kann: Unterschiedliche MR-Sequenzen scheinen zu unterschiedlichen Messergebnissen zu führen. Dies könnte eine Ursache für die vielen unterschiedlichen Messergebnisse sein.

Lösch<sup>63</sup> errechnete im Mittel 1,9% weniger Volumen. Mühlbauer<sup>70</sup> ermittelte für seine Sportler ein um 4,2% größeres durchschnittliches Volumen, seine Ergebnisse für die Nicht-Sportler bleiben aber mit -8,4% unter unseren Ergebnissen. Damit widerspricht er den Studienergebnissen von Eckstein<sup>20</sup>, der eine Trainierbarkeit des Knorpels nicht nachweisen konnten.

Weitere Volumina aus Studien von Schnier<sup>86</sup>, Stammberger<sup>89</sup> und Glaser<sup>35</sup> lagen zwischen 3510 mm<sup>3</sup> und 4500 mm<sup>3</sup>. Die Ergebnisse von Heudorfer<sup>43</sup> wiesen die größte Spanne von 2900 – 4800 mm<sup>3</sup> auf.

### **Mittlere Dicke**

Unsere Messergebnisse für die Mittlere Dicke lag durchschnittlich bei 2,66 mm. Sie liegen damit minimal unter den Vergleichswerten der Literatur, was aber an Hand der geringen Vergleichszahlen nicht kritisch diskutiert werden kann.

Die Ergebnisse von Glaser<sup>35</sup> aus 2001 wiesen mit 2,72 mm eine ähnliche mittlere Knorpeldicke auf. Die maximale Dicke lag bei ihm bei 6,05 mm. 2000 ermittelte Heudorfer<sup>43</sup> 2,9 mm als mittlere Dicke, mit einer Spannweite von 2,5 – 3.4 mm. Stammberger<sup>89</sup> unterschied nach sagittaler (2,8 mm) und transversaler (2,9 mm) Schichtführung und beschrieb für beide Bildebenen eine Variabilität von 20%. Sittek<sup>87</sup> analysierte 3 mm für seine Mittler Dicke.

### **Knorpel-Knochengrenze (KKG) und Normiertes Volumen**

Heudorfer war der einzige Autor, der noch KKG-Werte vorstellte. Unsere durchschnittliche Knorpel-Knochengrenze liegt mit 1336,37 mm<sup>2</sup> im oberen Bereich der Spannweite seiner Werten (903 – 1367 mm<sup>2</sup>), der Mittelwert lag bei 1061 mm<sup>2</sup>. Bei nur einem Vergleichswert ist es zwar eine mutige Äußerung, aber in diesen verhältnismäßig großen KKG-Werten unserer Studie kann eventuell die Ursache für die relativ geringe Mittlere Dicke liegen (s. Diskussion Parameter). Für den Parameter Vol/KKG lagen keine Vergleichsdaten vor.

### **T-Score**

Bei den T-Werten unserer Studie ist deutlich zu erkennen, dass das normierte Volumen die negativsten Werte bietet, d. h. die Arthrosepatienten werden durch diesen Parameter am klarsten von den gesunden Probanden getrennt. Dadurch werden die Ergebnisse der Studie von Burgkart und Glaser<sup>11</sup> aus dem Jahr 2003 bestätigt. Diese Studie von Burgkart und Glaser<sup>11</sup> war die einzige, die sich ebenfalls mit der Möglichkeit eines T-Scores für die Arthrosebewertung beschäftigte. Die Autoren untersuchten und bestätigten an Tibiaplateaus von 13 Patienten mit Knorpeldefizit und anstehender Kniegelenk-TEP-OP die Hypothese, dass ein T-Score erfolgreich angewendet werden kann und somit die quantitative Bewertung der OA an Hand dieses T-Scores möglich sein müsste. Die Auswahl der Patienten erfolgte allerdings ohne Berücksichtigung der OA-Kriterien. Das normierte Volumen stellte sich auch bei Ihnen als aussagekräftigster Parameter dar. Die Autoren betonten damals jedoch ausdrücklich, dass es mit ihrer Studie nicht beabsichtigt war den „Gewebeverlust systematisch zu untersuchen“ und daher ihr erhobener Score nicht als repräsentativ anzusehen sei. Eine statistische Begründung für die Durchführbarkeit und Gültigkeit des T-Scores erfolgte nicht. Mit dem Verweis auf eine 2001 veröffentlichte Studie<sup>45</sup>, in der eine physiologische Veränderung der Knorpelmorphologie im Alter nachgewiesen werden konnte, stellten die Autoren die Notwendigkeit dar, den T-Score mit einem Z-Score (Vergleich der Messdaten einer bestimmten Altersgruppe mit den Referenzdaten einer gesunden Referenzgruppe im gleichen Alter zu ergänzen.

In der vorliegenden Arbeit konnte - wie schon beschrieben - das Ergebnis von Burgkart und Glaser aus 2003 bestätigt werden. In der Diskriminierungsfähigkeit lagen die einzelnen untersuchten Parameter nicht sehr weit auseinander. Auch in dieser Arbeit hatte das normierte Volumen die beste Aussagekraft. Es konnte zusätzlich der systematische Nachweis erbracht werden,

dass der T-Score eine gute diagnostische Aussagefähigkeit bezüglich des OA-Schweregrades besitzt und als diagnostischer Test eingesetzt werden kann, was im folgenden Abschnitt dargestellt wird.

Zur statistischen Prüfung der Güte des T-Scores als diagnostischer Test wurde die ROC-Methode verwendet. Dass die Wahl der ROC-Methode korrekt war, lässt sich an der KKG als Negativbeispiel deutlich machen. Hier liegt die AUC für jede Untergruppe bei annähernd 0,5 und dieses Ergebnis sagt nachvollziehbar aus, dass sich die Knorpel-Knochengrenze nicht als diagnostischer Test für eine Arthrosebeurteilung eignet (vgl. Abb. 3.6, Kapitel „Ergebnisse“). Im Gegensatz dazu weist die ROC-Kurve des normierten Volumens für die Gesamtstichprobe eine fast maximale AUC von 0,999 auf, die Frauengruppe sogar eine maximale AUC von 1,0. Das bedeutet, dass Patienten und gesunde Probanden durch diesen diagnostischen Test perfekt voneinander getrennt wurden. Dass die günstigen Ergebnisse des normierten Volumens und auch der Parameter Volumen und Mittlere Dicke nicht zufallsbedingt beobachtet worden sein dürften, sondern sich auch in einer größeren Stichprobe oder bei der Betrachtung der Gesamtbevölkerung wiederholen sollten, zeigen die engen Konfidenzintervall-Grenzen. Beim Gegenbeispiel der Knorpelknochengrenze können die weit auseinander liegenden Grenzwerte des 95%-Konfidenzintervalls darauf hinweisen, dass bei einer größeren Stichprobe die Aussagen variieren.

Ein weiterer betonenswerter Punkt ist, dass bei jedem Parameter jeweils die Gruppe der Frauen die beste Trennung (die negativsten Werte) aufweist. Man kann das nun damit erklären, dass in unserem Pool zufallsbedingt mehr Frauen mit höhergradigen arthrotischen Beschwerden vorliegen, aber auch damit, dass die Inzidenz der Frauen an Arthrose zu erkranken deutlich höher liegt als bei den Männern. Somit würden zwangsläufig mehr höhergradige Arthrostadien bei den Frauen untersucht werden, welche die deutlichere Trennschärfe der Frauen erklären könnte. Die Beantwortung dieser offenen Frage birgt zwei Probleme, welche zuvor geklärt werden sollten: als erstes die Frage, ob eine signifikante Korrelation zwischen den KL-Stadien und den entsprechenden T-Werten der einzelnen Patienten besteht - zweitens, ist die Verteilung der Männer und Frauen in den verschiedenen Arthrose-Stadien identisch? Zur Beantwortung dieser Fragen müssten von Anfang an bei jedem Patient der KL-Score mit den entsprechenden T-Werten verglichen und ihre Korrelation bestimmt werden. Zusätzlich müssten die Verteilungen der KL-Scores und der T-Werte getrennt nach Geschlecht untersucht werden.

Diese geschlechtsspezifische Betrachtung, die wir auch in unserer Studie durchführten, hat den Vorteil, dass die Frauen nicht überschätzt und die in der Regel kräftigeren Männer nicht unterschätzt werden, wie es sonst bei der Betrachtung der gesamten Stichprobe der Fall wäre. Außerdem kann so der Risikofaktor des weiblichen Geschlechts verstärkt berücksichtigt werden.

### **Schwellenwert**

Nachdem die T-Werte berechnet und das normierte Volumen als aussagekräftigster Parameter festgelegt war, musste der T-Wert herausgefiltert werden, der Gesunde und Kranke am besten trennt. In dieser Studie wurde der Cut-off, wie ein Schwellenwert auch genannt wird, nach dem

optimalsten Sensitivitäts-Spezifitäts-Verhältnis gewählt. Das normierte Volumen erzielte dies in all seinen Untergruppen. Da auffallend war, dass bei allen Parametern jeweils die Frauengruppe das beste Sensitivitäts-Spezifitäts-Verhältnis aufwies, wurde der Vorschlag für den Schwellenwert zusätzlich noch für jedes Geschlecht direkt bestimmt.

Die Aufgabe des T-Score-Cut-offs ist es, Arthrosepatienten möglichst exakt herauszufiltern. Daher sollte wie bei einem Ausschlusstest das Gewicht des Sensitivitäts-Spezifitäts-Verhältnisses bei der bestmöglichen Sensitivität von 100% liegen, d. h. jeder mit einem unauffälligen Testergebnis ist nicht an Arthrose erkrankt. Optimal wäre dazu eine ebenfalls möglichst maximale Spezifität, um zu gewährleisten, dass testpositive Personen, auch tatsächlich an Arthrose erkrankt sind. Da eine 100%ige Sensitivität aber häufig mit einer schlechten Spezifität verbunden ist, sollte in so einem Fall die Sensitivität niedriger angesetzt werden, damit würde die hohe Anzahl falsch positiv Getesteter reduziert werden. In unserer Studie zeigt sich dies vor allem beim Parameter Volumen. Bei einer maximalen Sensitivität liegt dort eine Spezifität von 57,3% vor. Bei der Mittlere Dicke ist die hundertprozentige Sensitivität mit einer 88,6%igen Spezifität verbunden – jeweils auf die Gesamtkohorte bezogen. Eine Reduktion der Zielsensitivität von 100% auf 95% würde beim Parameter Volumen zu einem Anstieg der Spezifität auf 89% führen, bei der Mittleren Dicke hätte dies eine Verbesserung der Spezifität auf > 96 % zur Folge.

Im Gegensatz dazu steht unser bevorzugter Parameter Normiertes Volumen: In der Gesamtkohorte liegt hier die hundertprozentige Sensitivität mit der Spezifität 98,9 % vor (beim T-Wert  $-2,223$ ), in der Frauengruppe sogar mit einer maximalen Sensitivität (beim T-Wert  $-2,772$ ). Zwar weist auch der Parameter Mittlere Dicke eine maximale Sensitivität mit maximale Spezifität auf, wiederum in der Untergruppe der Frauen, jedoch bei einem deutlich positiveren T-Wert ( $-2,078$ ). Die maximale Sensitivität der anderen Parameter liegt bei einem positiveren T-Wert mit einer weitaus kleineren Spezifität vor.

Trotz dieser überzeugenden Ergebnisse für den T-Score des normierten Volumens kann der daraus hervorgehende Schwellenwert-Vorschlag nur als Näherungswert gesehen werden, da es die optimalste Eingrenzung aus den Daten von 69 Arthrosepatienten dieser Studie ist. Diese Patientenzahl könnte als Grundlage repräsentativer Daten angegriffen werden. Eine größere Fallzahl der Arthrosepatienten könnte den gesuchten Schwellenwert entsprechend weiter eingrenzen.

Eine weitere wichtige Überlegung zur Definition des endgültigen Schwellenwertes wäre die Festsetzung der geltenden Datenbasis. Soll die gesamte Stichprobe als Basis für den Schwellenwert dienen oder wäre ein geschlechtsspezifischer Grenzwert angemessener, vor allem in Anbetracht der oben schon beschriebenen Punkte?

### **Vergleichsschwellenwerte**

Nachdem in der Literatur noch eine weitere Methode zur optimalen Schwellenwertbestimmung beschrieben wurde, wurden die Ergebnisse zusätzlich verglichen. Der unter ökonomischen und ethischen Schwerpunkten stehende, mathematisch errechnete Schwellenwert wird bei einer Steigung von 1 als optimal beschrieben, d. h. wenn die Kosten falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse gleich sind. Ein Ziel, welches theoretisch wohl erreicht werden kann, in der

Praxis allerdings kaum umsetzbar scheint. Im Vergleich der Ergebnisse zeigt die ökonomische Methode eine gute Übereinstimmung mit den Werten unserer Studie. Auch hier schnitt das normierte Volumen am besten ab, gefolgt von den Parametern mittlere Dicke und Volumen. Allerdings muss bedacht werden, dass die Schwellenwerte der ökonomischen Methode ebenfalls Näherungswerte sind. Die Werte wurden nicht errechnet, da studienbedingt keine Kostangaben vorlagen. Sie wurden manuell ins Koordinatensystem eingezeichnet und abgelesen. Außerdem lagen die erarbeiteten T-Werte der vorliegenden Studie nicht als Kontinuum vor. So konnten den Werten der Vergleichsmethode nicht immer ein exaktgleicher Vergleichs-T-Wert unserer Studie gegenübergestellt werden.

Die WHO<sup>97</sup> hat für das Krankheitsbild der Osteoporose den Schwellenwert bei  $-2,5$  empfohlen. Der Vergleich dieses Cut-offs für „Knochenschwund“ mit unserem Cut-off für „Knorpelschwund“ ist jedoch nur begrenzt möglich. Abgesehen davon, dass es sich um ein völlig anderes Krankheitsbild handelt, können auch die Studienbedingungen, die zu dieser Empfehlung geführt haben, nur bedingt nachvollzogen und übertragen werden. Ein weiteres Argument der schlechten Vergleichbarkeit ist, dass die Empfehlung des Knochendichte-Schwellenwerts im Prinzip nur für Frauen ab dem 50. Lebensjahr gilt, da der Schwellenwert an Hand der Daten dieser Untergruppe erhoben wurde<sup>97</sup>. Die für die Männer erarbeiteten und empfohlenen Grenzwerte etablierten sich nicht in der Praxis und es wurden letztendlich die Cut-off-Empfehlungen von den Frauen auf die Männer übertragen<sup>60</sup>. Folgestudien hatten aber gezeigt, dass diese Fehlübertragung unter bestimmten Voraussetzung allerdings keine weitreichenden Auswirkungen nach sich zieht<sup>60</sup>. Weiter ist im WHO-Bericht nicht genau eruiert, welcher statistische Beweis zur Festlegung dieses Schwellenwertes führte. Im WHO-Bericht wurde die Grenzzsetzung mit einem Hinweis auf die Normalverteilung der Knochendichte in der Referenzgruppe begründet: „Weil die Verteilung der Knochendichte normal ist, haben ca. 15 % der Bevölkerung und weniger einen T-Score von  $-1,0$  und ungefähr 0,6 % der Bevölkerung haben einen T-Score unter  $-2,5$ .“ Dies würde einer Spezifität von 85% für die Osteopenie und 99,4% für die Osteoporose entsprechen, d. h. 15% der gesund Getesteten würden falsch osteopen und 0,6% falsch osteoporotisch diagnostiziert werden. Die dazugehörige Sensitivität wurde nicht beschrieben, womit ein Vergleich mit dem Sensitivitäts-Spezifitäts-Verhältnis unserer OA-Schwellenwerte nicht möglich ist. Würde man den Osteoporose-Schwellewert ( $-2,5$ ) einfach nur auf unsere Daten übertragen, würde dies bei jedem Parameter zu einem schlechten Sensitivitäts -Spezifitäts-Verhältnis führen (vgl. Ergebnissteil).

## 4.4 Diskussion des Studieninhaltes und Vergleich mit anderen Arthroseklassifikationen der Literatur

### Arthrosedefinition und Klassifikation

Dass die OA als Gelenkerkrankung schon Jahrzehnte zu einer wichtigen, belastenden Erkrankung (Schmerzen und Funktionseinschränkung) gehört und sozioökonomisch schwerwiegende Folgen nach sich zieht, wurde in der Einleitung schon beschrieben. In der Wissenschaft ist sie ein wichtiges Thema, über das schon viel geforscht und geschrieben wurde.

Aus der Literaturrecherche ist als Résumé zu ziehen, dass die Wissenschaft bezüglich der OA immer noch nicht zu einem befriedigenden und breit akzeptierten Ergebnis gekommen ist. Alle vorgeschlagenen Methoden zeigen Mängel und Nachteile, angefangen mit dem Fehlen einer einheitlichen Definition für die Arthrose und endend mit einem nicht vorhandenen Schwellenwert, ab wann der Knorpel überhaupt als krankhaft verändert zu bewerten ist. Weiter liegt bis heute keine objektive, direkte, quantitativ bestimmbare Beurteilungsmethode vor, die eine Graduierung der arthrotischen Knorpelveränderung beschreibt.

Noch im Jahr 2008 wurde dieses Problem von Schiphof<sup>85</sup> als Fazit seiner Studie „Good Reliability, questionable Validity“ beschrieben. Er hatte eine Literaturrecherche durchgeführt, die einen Zeitraum über 40 Jahre in 5 Sprachen umfasste. In den 25 verschiedenen Klassifikationen für die Knie-OA, fast ausschließlich das konventionelle Röntgen betreffend, konnte er keinen Goldstandard für die Definition sowie keinen einheitlichen Schwellenwert zur OA-Beurteilung finden. Im gleichen Jahr hatte Schiphof schon eine andere Studie<sup>84</sup> über unterschiedlichen Auslegungen des Kellgren-Lawrence-Scores veröffentlicht, auf sie wurde schon in der Einleitung eingegangen. Schon dort forderte er dringend eine Einigung auf eine einheitlich anerkannte OA-Klassifikation mit Einbeziehung der klinischen Aspekte. Als wesentlichstes Problem bei der Lösung dieser Forderung sieht er den Mangel einer einheitlich anerkannten Definition. Auffallend ist, dass in der zuerst erwähnten Literaturrecherche, die in einer Zeit geschrieben wurde in der die MRT zur OA-Beurteilung schon längst etabliert war, keine MRT-Klassifikation eingeschlossen wurde. Begründet wurde dies von Schiphof damit, dass alle von ihm geprüften MR-Scores (auch KOSS und WORMS) seine Einschlusskriterien nicht vollständig erfüllen konnten. Es wird später noch darauf eingegangen. Schiphofs wesentlichste Einschlusskriterien für die Literaturrecherche waren die initiale Untersuchung von Gesunden und Patienten sowie die Beschreibung eines OA-Schwellenwertes.

Ebenfalls 2008 beschrieb auch Hunter<sup>47</sup>, dass man in der OA-Beurteilung noch immer am Anfang stehe und das trotz der klinisch relevanten analytischen Bedeutung der MRT für die Osteoarthrose. Noch immer würden die Eckpunkte für einen OA-Score mit größter Gültigkeit und Aussagekraft als Basis für eine wirkungsvolle OA-Therapie gesucht.

Bis 2010 konnten keine weiteren Studien mit einer OA-Definition, einem OA-Score oder einem Schwellenwert für die Arthrose gefunden werden.



An Hand von ausgewählten Literaturnachweisen möchte ich nun auf die Problematik in der OA-Diagnostik eingehen:

Verfahren wie Sonographie, Biomarker, Arthrographie und Arthroskopie stoßen laut Literatur schnell an ihre Grenzen und haben sich im klinischen Alltag für die OA-Diagnostik nicht etabliert (s. Einleitung). Daher wird in der weiteren Diskussion nur auf das konventionelle Röntgen und die MRT eingegangen, die wesentlichsten Methoden der OA-Diagnostik.

### **Konventionelles Röntgen**

Nach der bahnbrechenden Entdeckung des konventionellen Röntgens (1895) konnte zum ersten Mal nichtinvasiv und *in vivo* ein Bild vom Inneren des erkrankten Gelenkes erstellt werden. Mit dem im Jahr 1957 von den Radiologen Kellgren und Lawrence<sup>57</sup> vorgestellten radiologischen Schema zur einfachen Beurteilung des Tibiofemoralgelenks wurde ein nächster großer Schritt in der Beurteilung der OA gemacht. Dieser Kellgren-Lawrence-Score (KL-Score) hatte sich in der Praxis schnell etablierte und wird auch heute noch im klinischen Alltag angewendet, trotz seiner unterschiedlichen Interpretationen. Das Problem des konventionellen Röntgens und somit des KL-Scores ist es, dass das Gelenk nur ein- bis maximal zweidimensional aus einer Perspektive und in einer Einpunktmessung dargestellt werden kann. Nicht nur Peterfy<sup>73</sup>, Eckstein<sup>24</sup> und Hunter<sup>46</sup> beschrieben 2004, 2007 und 2008, dass es durch den divergent verlaufenden Strahlengang des Röntgens zu Projektionsfehlern, Verzerrungen und Überlagerungen kommt. Ein exaktes Vermessen der Zielobjekte ist oft nur sehr schwer möglich, wenn nicht unmöglich. Da der Knorpel im Gegensatz zum Knochen nicht röntgendicht ist, sondern Strahlung durchlässt, kann er nur indirekt über die Gelenkspaltweite beurteilt werden. Dieser Gelenkspalt beinhaltet aber, wie schon beschrieben, neben dem Knorpel noch andere Weichteilstrukturen.

Eckstein<sup>24</sup> (2007) und Hunter<sup>46</sup> (2008) untersuchten in ihren Studien, in wie weit eine Gelenkspaltverschmälerung auf eine Knorpelausdünnung zurückzuführen ist. Beide stellten fest, dass kein Korrelat mit der Knorpelausdünnung bestand, sondern eher mit einer Meniskusveränderung. Somit kann die Gelenkspaltweite eigentlich keinen konkreten Rückschluss auf die Knorpeldicke geben, wovon unter anderem beim KL-Score ausgegangen wird.

Eckstein<sup>23,24</sup> geht in seiner Kritik (2006 und 2007) über dieses konventionell-radiologische Verfahren sogar noch weiter. Er kritisiert, dass weder eine Übereinstimmung über die optimale Positionierung des Knies, noch ein einheitliches Akquisitionsprotokoll für dieses Verfahren vorliegt. Er sah eine Selbstlimitierung dieser Verfahren durch nicht einheitlich verwendete KL-Kriterien, uneinheitliche Gelenkspaltweiten-Vermessungen und unterschiedliche Studienprotokolle (s. u.). Dies führt laut Eckstein unweigerlich zu differierenden Ergebnissen und Abschätzungen sowohl in der OA-Beurteilung als auch in der OA-Progression. Die Argumentation des flächendeckenderen und kostengünstigeren Verfahrens für die konventionelle Radiologie wurde ebenfalls kritisch gesehen. Tatsache ist, dass reliable, valide und reproduzierbare Ergebnisse dieser Methode nur unter besonderen Voraussetzungen (Technik und Schulung) zu erheben sind, welche im Prinzip nur an Stützpunkten erfüllt werden können.

Hunter<sup>46</sup> beschrieb 2008 in seiner Studie zwar eine Verbesserung dieser radiologischen Methode, sieht sie aber weiter als „technische Herausforderung“, insbesondere bei Durchführung von Multicenter-Studien. Trotz Verwendung standardisierter Techniken liegen laut seiner Recherchen schlechte Ergebnisse in der Test- und Retest-Präzision vor.

Emrani<sup>26</sup> kritisiert die Technik des konventionellen Röntgens von einer ganz anderen Seite. Er führte 2007 eine analytische Literaturrecherche zur Bestimmung der OA-Progression an Hand des konventionellen Röntgens durch und stellte fest, dass sehr unterschiedliche Ergebnisse vorlagen. Als Ursache beschreibt er u. a. die unterschiedlichen Aufnahmetechniken wie die uneinheitliche Haltung des kranken Gelenkes (gestreckt vs. angewinkelt), welche aber in Abhängigkeit von Steifigkeit und Schmerzen oft nicht zu beeinflussen ist. Weiterhin unterschieden sich die Aufnahmen in fluoroskopischer vs. nicht-fluoroskopischer Technik, in einer unterschiedlichen Stichprobenauswahl und in unterschiedlichen Studien-, bzw. Follow-up-Zeiten. Diese unterschiedlichen Follow-up-Zeiten bleiben lt. Emrani nicht ohne Auswirkung, da die höheren KL-Stadien eine geringere Progression als die Anfangs-Stadien aufweisen. Diese geringere Progression stellte er in seiner Studie aber auch gleich wieder in Frage: Entspricht sie tatsächlich der Realität oder ist die angewendete Technik bei der Progressionsbeurteilung der fortgeschrittenen Arthrosestadien nur am Ende ihrer Möglichkeit? Ist also der aufgebrauchte Gelenkspalt, wie ihn das konventionelle Röntgen dargestellt, tatsächlich der Endpunkt der Arthroseerkrankung (Ceilling-Effekt, wie in der Einleitung beschrieben)? Weiter kritisiert Emrani die Zweiteilung der OA-Beurteilung durch das konventionelle Röntgen, diese erfolgt bei Grad 1 und 2 traditionell über das Osteophytenausmaß, die fortgeschrittenen KL-Stadien 3 und 4 dagegen über die Gelenkspaltbeurteilung.

Ein letzter Punkt, auf den ich beim konventionellen Röntgen eingehen möchte ist die teilweise bestehende Diskrepanz zwischen Bild und Klinik<sup>29,82,96</sup>, welche allgemein für jede singuläre Bildgebung gilt, so auch für die MRT. Dieses Problem wird schon seit vielen Jahren beschrieben, wurde aber primär im konventionellen Röntgen deutlich und ist für die Arthrose bezeichnend. Bedson und Croft<sup>3</sup> untersuchten diese Problematik an Hand einer Literaturrecherche genauer und veröffentlichten 2008 ihre Ergebnisse. Es wurden Studien ausgewertet, die in ihrem Fazit beschrieben, dass die Symptome der OA nur schwach mit den Befunden der konventionellen Röntgen-Bildgebung übereinstimmen oder umgekehrt. Als Ursache hierfür sehen die Autoren, dass die Gelenke häufig nur in einer Ebene (ap) aufgenommen und beurteilt wurden. Ein Autor dieser Literaturrecherche (Claessens<sup>3</sup>) konnte bei der Beurteilung der ap-Darstellungen nur bei 36% der Patienten einen Zusammenhang von Klinik und OA nachweisen. Lanyon<sup>3</sup>, ein weiterer Autor dieser Recherche, konnte mit einer zusätzlichen seitlichen Aufnahme bei 53% einen Zusammenhang zur OA finden. Wurde zum ap-Bild des tibiofemorales Gelenkspaltes eine Aufnahme des Patellofemorales Gelenks hinzugezogen, so stieg der Nachweis sogar auf 67%. Alle drei Komponenten zusammen erhöhten die Korrelation weiter (Lanyon<sup>3</sup>). Dennoch konnte selbst bei Begutachtung aller drei Ebenen maximal 76% Übereinstimmung zur Klinik erreicht werden. Bedson und Croft gehen dennoch davon aus, dass es selbst unter optimalsten Voraussetzungen (z. B. einheitliche Schmerzdefinition, Konzentration auf ältere Altersgruppen und definierte Arthrosepatienten) nur bis max. 80% zu einer Assoziation kommen kann. So blieben

immer noch ca. 20% der Diskrepanz zwischen Klinik und konventionell-radiologischer Bildgebung ungeklärt.

Trotz dieser Probleme beschrieben Abadie<sup>1</sup> und Buckland-Wright<sup>10</sup> 2003 und 2004, aber auch Emrani<sup>26</sup> und Hunter<sup>46</sup> noch 2008 dass das konventionelle Röntgen inklusive der GSW-Bestimmung als Goldstandard zur Beurteilung des OA-Schweregrades und der OA-Progression gilt. Abadie<sup>1</sup>, Buckland-Wright<sup>10</sup> und Hunter<sup>46</sup> beschrieben in ihren Studien zusätzlich, dass der GSW von den European CPMP guidelines als maßgebliche Diagnostik und als Verfahren der Wahl für das Therapie-(drug-) Monitoring zur Beurteilung der DMOADs (disease modifying osteoarthritis drug) anerkannt wurde.

Auch noch 2009/2010 hielt man an dieser Methode fest, trotz seiner Nachteile und der Vorzüge und Weiterentwicklung der MRT-Methoden. Weiterhin wurden die Möglichkeiten, die Optimierung der Methode des konventionellen Röntgens und deren Aussagen bzgl. der OA untersucht, wengleich nun auch häufig in Gegenüberstellung mit MRT-Befunden.

Hunter<sup>48</sup> beschrieb 2009 in seinem Review, dass die Progressionsbeschreibung der OA an Hand des tibiofemorales Kompartiments mit standardisierten Techniken und Protokollen zur Messung der Gelenkspaltweite inzwischen allgemein akzeptiert ist. Weiter wies er aber auch darauf hin, dass inzwischen eine beeindruckende Menge an longitudinalen MR-Daten vorliegt, die die Arthroseprogression an Hand des Knorpelverlustes sehr gut reflektieren.

In einer anderen Studie von 2009 untersuchte Hunter<sup>49</sup> erneut die Beziehung der regionalen Knorpelmorphologie und der Meniskusposition in Bezug auf die Gelenkspaltweite. Le Grave-rand<sup>61</sup> (01/2010) untersuchte in einer Multicenterstudie den regionalen Knorpelschwund und die Gelenkspaltweite im Vergleich zwischen konventioneller Radiologie und einem 3T- MRT.

## **MRT**

Schon seit ihren Anfängen in den 70er Jahren hat die Methode der MRT durch ihre vielfältigen Möglichkeiten der Darstellung von Gewebestrukturen begeistert. Viele Probleme des konventionellen Röntgens konnten gelöst werden. Peterfy<sup>73</sup> fasste die Vorteile der MRT gegenüber dem Röntgen in seiner Studie 2002 gut zusammen. Abgesehen von der direkten Beurteilungsmöglichkeit des Knorpels, kann dieser nun dreidimensional rekonstruiert und beurteilt werden, ganz im Gegensatz zu der ein- bis zweidimensionalen Betrachtungsmöglichkeit der konventionell-radiologischen Einpunktmessung. Durch die dreidimensionale Darstellung des MRTs kann der Knorpel nun nicht nur in seiner Gesamtheit beurteilt werden, auch Fehlinterpretationen und Fehlmessungen durch Verzerrung, perspektivisch bedingte Vergrößerung oder Überlagerung von Strukturen, wie sie im konventionellen Röntgen gängig sind, werden vermieden.

Seit der Entwicklung des MRTs haben sich zwei große Prinzipien zur Beurteilung der Arthrose herauskristallisiert: zum einen die direkte quantitative Knorpelbeurteilung (Knorpel als Hauptorgan der OA), zum anderen die semiquantitativen Scores (in Anlehnung an die multifaktorielle Ausdehnung der ätiologischen Theorie). Die quantitative MRT-Knorpelbeurteilung ist auch die

Methode unserer Studie und wurde schon mit ihren Vor- und Nachteilen erörtert (s. Diskussion der Methode), daher gehe ich hier gleich auf die semiquantitativen Scores ein.

### **Semiquantitative Scores**

Das Positive der semiquantitativen Scores ist, dass mehrere für die OA bezeichnende Merkmale beurteilt werden (sie wurden schon in der Einleitung genauer beschrieben). Alle semiquantitativen MR-Scores können die OA gut beschreiben, dennoch hat sich keiner dieser Scores im Praxis- oder Klinikalltag durchgesetzt.

Hunter<sup>47</sup> untersuchte die gängigen semiquantitativen Scores und beschrieb 2008 mehrere Probleme der praktischen Umsetzung in den Alltag. Primär sieht er den relativ großen Zeitaufwand, der für die Umsetzung notwendig ist als problematisch an (WORMS: 45 Min, BLOKS 42 Min, KOSS: 30 Min), denn zur korrekten Interpretation müssen mehrere Bildserien betrachtet werden. Als weiteres Problem sieht er die zwingend notwendige radiologische Erfahrung, um eine Arthrose mit einem dieser Scores sicher beurteilen zu können. Peterfy<sup>73</sup> war sich schon bei der Entwicklung seines Scores (WOMRS, Vorstellung 2004) bewusst, dass für die Bewertung der Bildserien „viel Erfahrung und ein geschultes Auge“ Grundvoraussetzungen sind. Eine Ursache dafür ist, dass bei diesen semiquantitativen Scores die Bewertung der OA-Merkmale nicht exakt vermessen und quantitativ bestimmt werden, wie es in unserer Methode der Fall ist. Laut Peterfy<sup>73</sup>, Kornat<sup>58</sup> und Hunter<sup>46</sup>, den Entwicklern von WOMRS (2004), KOSS (2005) und BLOKS (2008), ist eine Beurteilung der Arthrose nur relativ möglich. Als Beurteilungsgrundlage wird dabei vom ursprünglich gesunden Zustand der Gelenksstrukturen ausgegangen. Da von dieser gesunden Ausgangslage aber in der Regel kein realer Wert vorliegt (keine Aufnahmen des gesunden Ausgangszustandes, eine Rekonstruktion ist nicht exakt möglich), werden dafür statistische Daten und Erfahrungswerte des Normalzustands herangezogen. Diese Abhängigkeit von der Erfahrung des Begutachters erschwert nicht nur die Beurteilbarkeit der semiquantitativen Scores und somit die Umsetzung in den klinischen Alltag, sondern lässt die Beurteilung zu einem eher subjektiven Verfahren werden.

Auch der exakte Vergleich und somit die Beurteilung dieser Scores untereinander ist nur schwer möglich: Die endgültige Gesamtbeurteilung der multifaktoriellen Betrachtung basiert auf einem Punktesystem. Das heißt, dass einzelne zuvor schwerwiegend pathologisch beurteilte Strukturen in der Gesamtbewertung durch unauffällige Merkmale ausgeglichen werden können, bzw. könnten auch mehrere nicht so schwerwiegende Defekte dieselbe Bewertung wie ein einzelner schwerer Defekt erhalten. Es kann somit zu einer Fehlinterpretation der Krankheitsintensität kommen, mit evtl. negativen Auswirkungen für die Therapiegestaltung und ggf. den Therapieerfolg. Dieses Problem der Punktebewertung wurde von Kornat<sup>58</sup> schon 2005 bei der Vorstellung des KOSS angesprochen und von Hunter<sup>47</sup> 2008 in seinem Review über die fortgeschrittene Bildgebung der Arthrose erneut erwähnt. Hunter<sup>47</sup> war der Auffassung, dass sich dieses Problem bei einer gröberen Bewertung (z. B. BLOKS) schwerwiegender als bei einer feineren Skalierung (z. B. WOMRS) auswirkt. Daneben existiert, wie auch bei den Klassifikationen des konventionellen Röntgens, bei den MRT-Scores keine Einheitlichkeit bezüglich Inhalt und Durchführung. Eckstein<sup>24</sup> (2007), Hunter<sup>47</sup> (2008) und Roemer<sup>80</sup> (2009) beschrieben übereinstimmend, dass die

Protokolle der semiquantitativen Scores abhängig vom Untersucher stark variieren. Nach persönlicher Gewichtung und Vorliebe des Gutachters liegt ein unterschiedlicher Einsatz der MR-Sequenzen und der Zielstruktur vor, bestehen individuelle Zusammenstellungen der Merkmale und differiert die Einbeziehung der Klinik und der Pathophysiologie. Bis heute bleibt die Frage offen, welche Merkmale definitiv einfließen müssen und wie diese verschiedenen Merkmale untereinander gewichtet werden sollten, um die größte Aussagekraft für einen OA-Score zu erzielen. Peterfy<sup>73</sup> hatte diese Frage 2004 offen gelassen, Hunter<sup>46</sup> hatte sie 2008 zwar erneut aufgegriffen, aber dennoch gibt es bis heute keine Antwort darauf.

Dies alles führt zu einem Verlust sowohl der Vergleichbarkeit als auch der Genauigkeit. Laut Eckstein<sup>24</sup> kommt es in Abhängigkeit davon, ob die Beurteilung durch einen muskuloskelettalen MR-Spezialisten oder an einem unabhängigen Radiologischen Institut durchgeführt wurde, zu einer Präzisionsminderung auf 77% und 37% der Knie-Operationen wären nicht gerechtfertigt.

2008 beschrieb Hunter in einem weiteren Paper<sup>47</sup>, dass man trotz der klinisch relevanten Bedeutung der MRT als Analyseverfahren für die OA-Beurteilung noch immer am Anfang stehe. Immer noch suche man die Eckpunkte für einen OA-Score mit größter Gültigkeit und Aussagekraft als Basis für eine wirkungsvolle OA-Therapie. Laut Hunter könnten Risikofaktoren noch immer nicht eindeutig bestimmt werden und die bis jetzt entwickelten Verfahren zur Modifizierung und Bestimmung der betroffenen Strukturen seien für den klinischen Alltag nicht geeignet. Auch sieht er, im Vergleich zu den quantitativen Messungen, die longitudinalen Daten der MR-Scores zur Bestimmung der Progression limitiert.

Weiter wird bei den semiquantitativen Scores (Ausnahme BLOKS) erneut keine direkte Verbindung zur Klinik hergestellt. Link<sup>62</sup> hatte allerdings die Korrelation verschiedener Arthrose-Beurteilungsmethoden zur Klinik untersucht und festgestellt, dass die MRT-gestützten Scores dennoch eine bessere Korrelation mit dem klinischen WOMAC-Score aufweisen als der konventionell-radiologische Kellgren-Lawrence-Score.

Bis Mitte 2010 konnten keine weiteren Aussagen bezüglich der semiquantitativen Scores gefunden werden. Es hat den Anschein, als sei ihre Relevanz in den Hintergrund getreten.

### **Quantitative MR-Beurteilung**

Die quantitative MR-Beurteilung der Arthrose bleibt allerdings weiter interessant:

Schon 2002 hielt Eckstein<sup>21</sup> an der Qualität der quantitativen MR-Beurteilung fest. Abgesehen davon, dass mit dieser quantitativen Methode schon feine kritische Zeichen der Arthrose aufgedeckt werden können, die mit einem semiquantitativen Score übersehen worden wären, kann das schwierig zu identifizierende Frühstadium durch die Vorzüge der T2-Messungen „Bild-Biomarker für das Kollagen“ detektiert werden. Auch für die gezielte Analyse der pathomorphologischen Veränderungen erwartete Eckstein schon damals langfristig eine bessere Einschätzbarkeit bezüglich der Funktionseinschränkung des Gelenkes. Fazit für ihn bleibt, dass trotz vieler neuer Ansätze in der Arthrosediagnostik und der Therapie eine valide, vergleichbare und direkte Bestimmung des Knorpelvolumens weiter wichtig bleibt.

Hunter<sup>47</sup> hat diese These in seinem Paper in 2008 untermauert. Er sieht die quantitative Messmethode ebenso als zukünftige Grundlage für neue OA-Therapien. Durch sie wird eine nichtin-

vasive, valide und aussagekräftige Beurteilung der Progression und somit der Effektivität medikamentöser Therapien ermöglicht. Auch sieht er den Vorteil der kompositionellen Messung des MRTs (T2-mapping, dGEMRIC, T1rho), in welcher Gewebeveränderungen detektiert werden können, die als Vorboten der OA gelten. 2009 bekräftigte er in seinem Review<sup>48</sup> seine Ansichten noch einmal. Er schreibt von einer beeindruckenden Datenmenge der quantitativen MRT-Messungen, die die Arthroseprogression an Hand des Knorpelverlustes von Anfang bis Ende sehr gut reflektieren. Trotzdem beschrieb er aber auch, dass standardisierte Techniken und Protokolle der konventionell-radiologischen Methode zur Progressionsbeschreibung der Arthrose am tibiofemorale Kompartiment (Gelenkspaltweite) inzwischen akzeptiert sind.

2010<sup>50,51</sup> stellte er seine ersten, an Hand von MRT-Daten errechneten, Progressionsergebnisse vor.

Als Fazit muss für die MRT-geführte Arthrosediagnostik gezogen werden, dass es - auch trotz der überragenden und bestens geeigneten MRT-Technik - bis heute noch nicht gelungen ist eine einheitliche Definition und Diagnostik bzgl. der Arthrose zu entwickeln. Und im Gegensatz zum konventionellen Röntgen existiert in dieser Methodik weder ein Schwellenwert noch ein Schwellenwertvorschlag

### **Der T-Score**

Nach der oben beschriebenen Sachlage der OA-Literatur - sowohl bezogen auf das konventionelle Röntgen als auch die MRT - hatten wir das Ziel, in unserer Studie mit Hilfe des MRTs eine Methode für die OA-Diagnostik entwickeln, die eine objektive, exakte, direkte und quantitative Bewertung ermöglicht. Dazu gingen wir ganz an die Basis der Arthroseforschung zurück, indem wir uns auf das Hauptorgan der Arthrose, den Knorpel, konzentrierten. Grundlage dafür war, dass der Knorpel bzw. sein „Verschleiß“ für viele führende OA-Wissenschaftler, z. B. Eckstein<sup>25</sup> (2007), Brandt<sup>7</sup> oder Samuels<sup>83</sup> (2006 bzw. 2005), trotz unterschiedlicher pathogenetischer Ansätze, auch weiterhin als Hauptfaktor der OA angesehen wird. Es sollten neben den interindividuellen Unterschieden auch Knorpelwerte unterschiedlicher Messgeräte oder Messverfahren vergleichbarer und besser beurteilbar gemacht werden.

Der große Vorteil des hier entwickelten T-Score-Prinzips ist seine Übertragbarkeit, denn unabhängig von der Aufnahmetechnik, dem MRT-Scanner, seiner Magnetfeldstärke und der verwendeten Sequenz werden die Ergebnisse miteinander vergleichbar. Die absoluten Werte können durch ihre Normierung auf die Standardabweichung (SD) zueinander in Bezug gestellt werden. Im Prinzip könnten auch Veränderungen verschiedener Kompartimente verglichen werden, da sich die Individualität eines untersuchten Objektes durch den Wert seiner eigenen SD identifiziert, hier aber der Multiplikationsfaktor dieser SD als „Einheit“ betrachtet wird. Der eigentliche Wert wird durch diese Methode nicht beeinflusst. Der T-Score kann in der OA-Diagnostik neue Weichen stellen und zu einer OA-Definition mit Schwellenwert-Bestimmung führen. Der von uns erarbeitete T-Score erfüllt außerdem die beiden von Schiphof<sup>85</sup> als wesentlich geforder-

ten Kriterien: den Vergleich zwischen Erkrankten und Gesunden und den Vorschlag eines Schwellenwertes.

Ein Problem des quantitativen T-Scores könnte die Beurteilung des ersten Grades der Arthrose werden. In dieser Primärphase der OA kann über die entzündungsbedingte Wassereinlagerung das Knorpelvolumen eher zunehmen<sup>24,46</sup>, so kann die Arthrose in diesem Stadium durch diese quantitative Methode falsch eingestuft werden. Diese erste Stufe kann besser durch eine qualitative Sequenz<sup>21,47</sup> identifiziert werden, welche vermehrte Wassereinlagerung erfassen kann. Auch für diese qualitative MRT-Methode könnte ein entsprechender T-Score entwickelt werden.

Die WHO Scientific Group<sup>97</sup> beschäftigte sich ebenfalls mit der Fragestellung einer objektiven Beurteilungsmethode und sah den Vorteil einer Bewertung in „Einheiten der Standardabweichung“. Auch die WHO beschreibt, dass durch diese Methode die Möglichkeit besteht, Auswirkungen unterschiedlicher Kalibrierungen zu reduzieren, um somit die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Geräten (MRTs) zu verbessern. Die WHO Scientific Group empfahl im Jahr 2000 den T-Score zur Einstufung der Knochendichte und zur Detektion der Osteoporose. Dieser Osteoporose-T-Score kann jedoch nicht auf die Osteoarthrose übertragen werden. Erstens handelt es sich um eine andere Krankheit, zweitens bezieht er sich im Prinzip nur auf die Gruppe der Frauen und drittens konnte die statistische Begründung für die Erhebung des Osteoporose-T-Score nicht genau nachvollzogen werden.

Lediglich eine weitere Studie mit Bezug auf einen Arthrose-T-Score konnte in der Literatur gefunden werden. Beattie<sup>2</sup> veröffentlichte 2008 die Ergebnisse seiner Studie, in der bei gesunden Probanden die Messwerte der tibiofemorale Gelenkspaltweite des konventionellen Röntgens mit den Messungen an einem 1T-p (peripheren) MRT verglichen wurden. Ziel war die Bestimmung von Referenzwerten gesunder Probanden als Grundlage für Longitudinalstudien zur Untersuchung der Arthroseprogression. Parallel wurde die Korrelation dieser beiden Aufnahmetechniken untersucht. Als Ergebnis stellte Beattie fest, dass es in Abhängigkeit vom Alter zu keiner signifikanten Minderung des Gelenkknorpels kommt. Er schlussfolgerte, dass somit auch keine Notwendigkeit für einen T- oder Z-Score bestehe. Sofern die These, dass es im Alter zu keiner signifikanten Knorpelminderung kommt, bestätigt wird, trifft diese Schlussfolgerung für den Z-Score zu. Dieser Faktor wird aber noch widersprüchlich diskutiert, die endgültige Klärung bleibt Inhalt weiterer Studien. Diese These, dass für den T-Score keine Notwendigkeit gegeben sei, steht unserer Auffassung diametral entgegen. Wir befinden uns diesbezüglich mit Burkhart et al.<sup>11</sup> (4.3, Diskussion der Ergebnisse, T-Score) in Übereinstimmung. Wie bei Beattie haben wir in unserer Studie ebenfalls auf die gesunde Bevölkerung Bezug genommen. In unserem Vergleich sorgt der T-Score mit seiner repräsentativen gesunden Bezugsgruppe für eine sehr gute Diskriminierung zwischen gesunden Probanden und Arthrosepatienten. Es konnte sogar ein Schwellenwert vorgeschlagen werden. Da wir nicht gesondert nach Altersgruppen untersuchten, konnten wir in dieser Studie keine Angaben zu einem Z-Score machen. Dies sollte Inhalt weiterer Studien sein.

## 5 Ausblick

Die in der vorliegenden Studie erhobenen Daten der gesunden Referenzgruppe mit einer Gruppenstärke von 185 Personen könnte schon annähernd als repräsentativ angesehen werden. Eine Erhöhung der Personenzahl würde die Aussagekraft der Referenzwerte weiter stärken. Mit einer Erhöhung der Arthrosegruppen-Fallzahl könnte der Schwellenwert weiter eingrenzt werden.

Zur Erhebung sicherer repräsentativer Daten müssten weitere demographische Studien durchgeführt werden. Um den Einsatz des T-Scores in den klinischen Alltag zu erleichtern, wäre eine Verkürzung der Gesamtbearbeitungszeit pro Patient anzustreben. Verschiedene Möglichkeiten könnten dabei hilfreich sein, zum Beispiel die Kombination des MR-Computerprogramms zur Erhebung der Bilddaten mit einer automatischen Konvertierung in ein Grafikprogramm lesbares Format oder besser noch, die sofortige Erhebung der Bilddaten in einem Grafikprogramm lesbarem Format. Auch die Erforschung einer vollautomatischen Segmentierung, mit der gleichzeitig exakte Ergebnisse wie mit einer halbautomatischen Segmentierung zu erhalten wären, ist Potential für die weitere Forschung der MR-Volumetrie. Dies, sowie die Entwicklung einer Software, die die errechneten Messdaten gleich in die entsprechenden T-Werte umrechnet, würden – nach Ansicht des Autors - zu einer deutlichen Reduktion der Bearbeitungszeit führen und scheinen eine realisierbare Aufgabe zu sein.

Die Daten dieser Studie wurden an 1,5T MR-Scannern akquiriert. Könnte man für epidemiologische Studien flächendeckend auf Daten zurückgreifen, die an MR-Scannern mit höheren Feldstärken erhoben wurden (bis 7T ist inzwischen schon möglich, bis 3T ist validiert), könnte der Präzisionsfehler weiter reduziert werden. Da inzwischen schon viele Kliniken über 3T –Geräte verfügen, wäre eine umfassende Datenerhebung in dieser Feldstärke bereits realisierbar.

Die Beurteilung der schwierig zu identifizierenden frühen Arthrose ist in der vorliegenden Studie noch kritisch zu sehen. Es wären weiterführende T-Score-Studien mit exakt dieser Fragestellung wünschenswert. Für die Detektion dieses Stadiums haben sich inzwischen Messungen der T2-Zeit, als quantitative Analyse des „Bild-Biomarkers“ Kollagen etabliert<sup>21</sup>. T-Scores - erarbeitet mit Daten dieser Sequenz - würden sich durch eine bessere Aussage in der initialen Phase der Arthrose auszeichnen. Auch andere biochemische oder strukturelle Parameter, wie zum Beispiel Wassergehalt oder Proteoglykane, könnten quantitativ erfasst werden. Mit Hilfe anderer MR-Verfahren wie zum Beispiel des T2-Mappings, der verzögerten KM-Verstärkung (dGEMRIC) sowie einer Kombination aus beiden oder der T1rho-Technik könnte die initiale Phase der Arthrose ebenfalls besser erkannt werden<sup>47</sup>. Die Lösung der noch immer bestehenden Diskrepanz zwischen der Bildgebung (konventionelles Röntgen / MRT-Methode) und der Klinik wäre - nach Meinung der Autorin - die Entwicklung eines T-Scores, in dem der Schmerz und die Funktionseinschränkung des Kniegelenkes zur Bildgebung hinzugezogen werden. Denn, für die Definition und Klassifikation der Arthrose ist die Klinik von immenser Bedeutung. Sobald



---

die Frage der physiologischen Knorpelreduktion im Alter gesichert ist, sollte zusätzlich auch ein Z-Scores entwickelt werden.

## 6 Zusammenfassung

Trotz langjähriger Forschung und vieler Studien ist es bis heute nicht gelungen, eine einheitlich anerkannte, praxistaugliche Arthrose-Diagnostik und Arthrose-Klassifikation zu entwickeln<sup>23,24,46,47,85</sup>.

Der einzige Schwellenwert, der für die Arthrose bisher erhoben wurde, bezieht sich auf den beschriebenen Kellgren-Lawrence-Score<sup>56</sup>, eine konventionell-radiologische Methode, die sich zur Darstellung und Beurteilung des Knorpels, dem nachweislichen Hauptorgan der Arthrose, nicht optimal eignet<sup>23,24,26,46,73</sup>. Problematisierend beim Kellgren-Lawrence-Score kommt hinzu, dass unterschiedliche Interpretationen seiner Graduierung vorliegen, somit der benannte Schwellenwert unterschiedlich interpretiert wird und es dadurch zu unterschiedlichen Auslegungen in Diagnose, Therapie und Therapieerfolg kommt<sup>85</sup>.

Heute steht daneben das MRT, mit dem der Knorpel exzellent dargestellt werden kann<sup>16,21,31,47,48,50,51,73</sup>, zur Verfügung. Es wurden mit seiner Hilfe verschiedene Scores und Methoden zur Arthrosebeurteilung entwickelt<sup>46,58,73</sup>, aber alle Vorschläge wiesen Lücken und Probleme auf<sup>24,47,58,73,80</sup>. Somit gibt es bis heute kein Verfahren, das in der Praxis breit akzeptiert ist und sich durchgesetzt hat. Ein Schwellenwert an Hand der MR-Methode wurde bisher noch nicht vorgeschlagen. Es ist also nach wie vor erforderlich, zu einer einheitlich anerkannten, praxistauglichen Arthrose-Diagnostik sowie einer einheitlichen Definition und Klassifikation dieser schwerwiegenden Krankheit zu kommen<sup>23,24,46,47,85</sup>. Eine allseits akzeptierte Methodik zur Arthrosebeurteilung und ein neu definierter Schwellenwert sind somit die vordringlichsten Aufgaben für die Arthrosenforschung der Zukunft, damit die Krankheit, mögliche Risikofaktoren sowie die Progression deutlich bestimmt, erfolgreiche Therapien entwickelt, deren Erfolge kontrolliert und die Ergebnisse besser verglichen werden können.

Seit 2008 wurden noch viele MRT-Studien<sup>u.a. 2,26,47-51,61,76,80</sup> geführt, sowohl mit Vergleich zwischen Gesunden und Arthroseerkrankten als auch im Vergleich mit anderen Methoden. Allerdings war die Progressionsentwicklung des Knorpelschwundes schwerpunktmäßig das Thema dieser Studien. Studien mit Vorschlägen zur einheitlichen Arthrose-Definition oder für einen Schwellenwert konnten nicht gefunden werden.

Ziel unserer Studie war es, eine Methode zu erarbeiten, die eine objektive, direkte, quantitativ-exakte und somit vergleichbare und absolute Knorpelbewertung ermöglicht. Weiter sollte ein Schwellenwert für die Arthrose vorgeschlagen werden. Ein T-Score würde all diese Bedingungen erfüllen, daher sollte seine Einsetzbarkeit geprüft werden. Da diese Fähigkeit des T-Scores als diagnostischer Test für die Arthrose noch nie in der Literatur beschrieben wurde, kann diese Studie als Pilotstudie bezeichnet werden. Alle Knorpeldaten wurden über die bewährte<sup>21,23,24,35,36,39,89</sup> hochauflösende T1-gewichtete (T1-w) 3D FLASH WE- (water excitation-) Sequenz eines 1,5T Magnetoms akquiriert. Zur Erarbeitung des T-Scores wurden die Daten von 69 eindeutig arthrotisch erkrankten Patienten (30 Männer, 39 Frauen, Durchschnittsalter 57,64 Jahre,

KL-Score klassifiziert) mit den Messergebnissen von 185 gesunden Personen (109 Männer, 76 Frauen, Durchschnittsalter 26,78Jahre) verglichen.

Untersucht wurde der Retropatellarknorpel, da vom Retropatellarknorpel die präziseste Reproduzierbarkeit beschrieben wurde<sup>42</sup>. Er wurde dreidimensional abgebildet, anonymisiert, in eine Graphikrechner kompatible „img“-Datei konvertiert und mit einem Hochleistungsgraphikrechner quantitativ vermessen. Als Parameter wurden primär das Volumen und die mittlere Dicke untersucht. Aufgrund der großen interindividuellen Variabilität dieser Parameter berechneten wir zusätzlich die Fläche der Knorpelknochengrenze und stellten sie in Bezug zum Volumen. Mit dem sich daraus ergebenden „normierten Volumen“ konnte nachweislich<sup>10,19</sup> die große interindividuelle Variabilität von Knorpeldicke und Volumen relativiert werden. Die erarbeiteten Messergebnisse wurden darauf in die entsprechenden T-Werte umgerechnet und mit dem Statistikprogramm SPSS weiterbearbeitet. An Hand der Sensitivität und Spezifität konnten die errechneten T-Werte verglichen und der optimalste Schwellenwert vorgeschlagen werden.

Der hier entwickelte T-Score erfüllt alle geforderten Kriterien (objektiv, direkt, quantitativ, absolut, exakt, vergleichbar), er ist vielseitig einsetzbar und von Untersucher und Untersuchungsgerät unabhängig. Ein Schwellenwert für die Arthrose, der sich auf die direkte quantitative Erfassung des Knorpels bezieht, konnte vorgeschlagen werden.

Das zur Knorpelknochengrenze normierte Volumen hat sich als Parameter mit der besten Aussagekraft dargestellt, mit maximalem AUC-Wert und maximalem Sensibilitäts-Spezifitäts-Verhältnis in der Frauengruppe. Aber auch die anderen Untergruppen dieses Parameters (gesamte Stichprobe, Männergruppe) erzielten sehr überzeugende Ergebnisse. Durch die Normierung des Volumens zur Knorpelknochengrenze hat dieser Parameter neben der guten Relativierung der großen interindividuellen morphologischen Unterschiede wie Geschlecht, Größe, Statur und Rasse, zusätzlich den Vorteil, dass diese Fläche auf den Zustand vor Krankheitsbeginn rekonstruiert werden kann. Im Gegensatz zur Knorpeldicke kann so ein realistischer Bezugspunkt zur Bestimmung der Progressionsentwicklung gegeben werden<sup>10,19</sup>.

Bei dem sehr gutem Sensibilitäts-Spezifitäts-Verhältnis des normierten Volumens kann nach diesen Daten ein Schwellenwert, wenn er für die gesamte Bevölkerung gelten soll, bei einem T-Wert von  $-2,22$  vorgeschlagen werden, bei 100% Sensibilität und 98,9% Spezifität. In Anbetracht der geschlechtsspezifischen Risikoverteilung und der Staturunterschiede wäre jedoch eine Aufteilung nach Geschlecht empfehlenswert. Danach wäre für die Männer ein Schwellenwert bei  $-2,25$  (100% Sensibilität/ 99,1% Spezifität) und für die Frauen ein Schwellenwert bei  $-2,77$  (100% Sensibilität/ 100% Spezifität) vorzuschlagen.

Schon Burgkart et al.<sup>11</sup> hatten den T-Score als sinnvolle Methode für die Knorpelschwundbeurteilung und damit für die OA-Diagnostik beschrieben. Ihre Ergebnisse zeigen sich kongruent zu den von uns erarbeiteten Werten. Auch bei ihnen schnitt das normierte Volumen am besten ab, gefolgt von den Parametern Mittlere Dicke und Volumen. In dieser vorliegenden Studie konnte nun die Fähigkeit des T-Scores als diagnostischer Test statistisch verifiziert werden, bei sehr guten AUC- und 95% Konfidenzintervall-Ergebnissen und sehr gutem Sensibilitäts-Spezifitäts-Verhältnis.

Der Vergleichs-Schwellenwert der Osteoporose ( $-2,5$ ) erwies sich als nicht übertragbar. Er

würde bei jedem überprüften Parameter ein deutlich schlechteres Sensibilitäts-Spezifitäts-Verhältnis ergeben. Ein zusätzlicher Vergleich mit den Ergebnissen der ökonomischen Methode zeigte dagegen eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen unserer Studie.

Wenngleich die Tendenz besteht, die Arthrose nicht nur aus einem Blickwinkel - dem des Knorpels - zu betrachten, sondern auch andere Gelenkstrukturen in die Diagnostik mit einzubeziehen <sup>u.a.3,6,7,29,82,93,96</sup>, so bleibt doch die objektive, direkte und unabhängige Bewertung des Knorpels <sup>7,21,24,29,82,96</sup>, neben der Klinik, immer eine wichtige Voraussetzung für die Beurteilung einer Arthrose. Auch in dieser Studie wird der Knorpel als Grundlage für die Erstellung der OA- Diagnostik und Arthrose-Klassifikation angesehen.

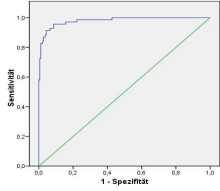
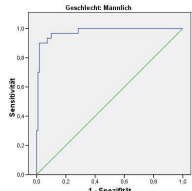
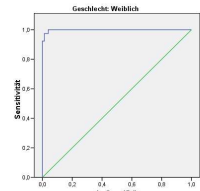
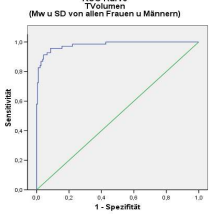
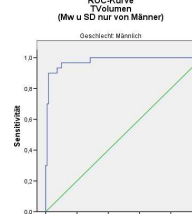
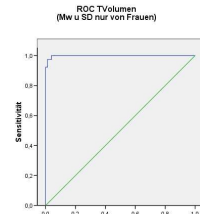
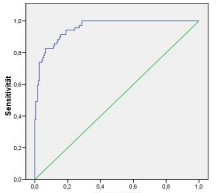
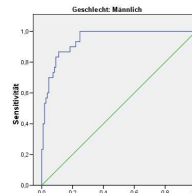
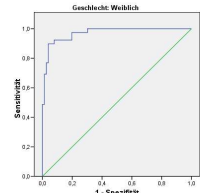
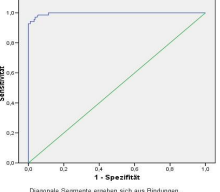
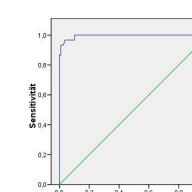
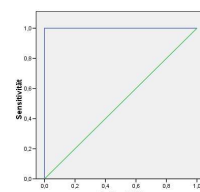
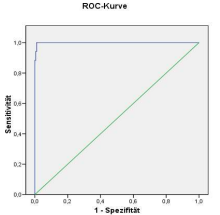
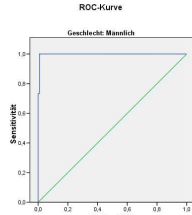
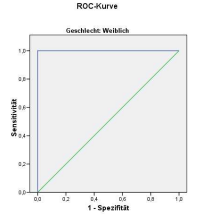
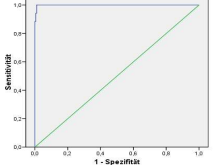
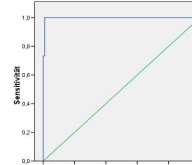
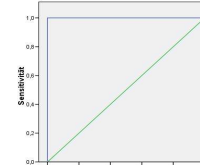
In unserer Studie konnte mit der Berechnung des T-Scores ein Schwellenwert der patellaren OA definiert werden, wie er bisher in der Literatur nicht beschrieben wurde. Weitere demographische Studien mit einer noch größeren Anzahl an untersuchten Patienten sowie flächendeckende Untersuchungen an 3T-MRT könnten die ermittelten Grenzwerte evtl. noch exakter bestimmen.



Tab. 7.2: Häufigkeitsverteilung der gemessenen Daten und der errechneten T-Werte:

T-Werte	Diagnose	Diagnose u Geschlecht	Diagnose u Geschlecht
<p><b>Diagnose u Geschlecht</b></p>	<p><b>Diagnose</b></p>	<p><b>Diagnose u Geschlecht</b></p>	<p><b>Diagnose</b></p>
<p><b>Diagnose</b></p>	<p><b>Diagnose</b></p>	<p><b>Diagnose u Geschlecht</b></p>	<p><b>Diagnose</b></p>
<p><b>Diagnose</b></p>	<p><b>Diagnose</b></p>	<p><b>Diagnose u Geschlecht</b></p>	<p><b>Diagnose</b></p>

Tab. 7.3: ROC-Kurven der gemessenen Daten + errechneten T-Werte

Gesamte Stichprobe:	Stichprobe der Männer:	Stichprobe der Frauen:
<b>Volumen (mm<sup>3</sup>), ni. interpoliert</b>		
<b>Messdaten:</b>		
		
<b>T-Werte:</b>		
		
<b>Mittlere Dicke (mm)</b>		
<b>Messdaten:</b>		
		
<b>T-Werte:</b>		
 <p data-bbox="331 1491 488 1503">Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.</p>	 <p data-bbox="727 1514 903 1525">Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.</p>	<p data-bbox="1019 1229 1134 1263"><b>AUC = 1,0!</b></p> 
<b>Vol/KKG (mm)</b>		
<b>Messdaten:</b>		
		<p data-bbox="1019 1563 1134 1597"><b>AUC = 1,0!</b></p> 
<b>T-Werte:</b>		
		<p data-bbox="1019 1850 1134 1883"><b>AUC = 1,0!</b></p> 

Tab. 7.4: Statistische Aussagen der AUC

	Fläche unter der Kurve (AUC)	Standardfehler	Asymptotische Signifikanz (p-Wert)	Asymptot. 95% Konfidenzintervall Untergrenze	Asymptot. 95% Konfidenzintervall Obergrenze
<b><u>Volumen,</u></b>					
<b><u>gem. W.:</u></b>					
<u>MW</u> <u>Volumen</u>	0,980	0,008	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	0,964	0,996
<u>M</u> <u>Volumen</u>	0,977	0,012	0,0000000000000013 = $1,3 \times 10^{-15}$	0,953	1,000
<u>W</u> <u>Volumen</u>	0,998	0,002	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	0,995	1,000
<u>T-</u> <u>Volumen:</u>					
<u>Tmw</u> <u>Volumen</u>	0,980	0,008	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	0,964	0,996
<u>Tm</u> <u>Volumen</u>	0,977	0,012	0,0000000000000013 = $1,3 \times 10^{-15}$	0,953	1,000
<u>Tw</u> <u>Volumen</u>	0,998	0,002	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	0,995	1,000
<b><u>Mittlere. Dicke,</u></b>					
<b><u>gem. W.:</u></b>					
<u>MW</u> <u>Mi. Dicke</u>	0,956	0,012	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	0,933	0,979
<u>M</u> <u>Mi. Dicke</u>	0,944	0,019	0,0000000000001014 = $1,014 \times 10^{-13}$	0,908	0,981
<u>W</u> <u>Mi. Dicke</u>	0,970	0,013	0,0000000000000002 = $2 \times 10^{-16}$	0,944	0,997
<u>T -</u> <u>Mi. Dicke:</u>					
<u>Tmw</u> <u>Mi. Dicke</u>	0,996	0,002	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	0,992	1,000
<u>Tm</u> <u>Mi. Dicke</u>	0,995	0,004	0,0000000000000001 = $1 \times 10^{-16}$	0,987	1,000
<u>Tw</u> <u>Mi. Dicke</u>	1,000	0,000	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	1,000	1,000
<b><u>Vol/KKG,</u></b>					
<b><u>gem. W.:</u></b>					
<u>MW</u> <u>VolKKG</u>	0,999	0,001	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	0,997	1,000
<u>M</u> <u>VolKKG</u>	0,998	0,003	0,0000000000000001 = $1 \times 10^{-16}$	0,992	1,000
<u>W</u> <u>VolKKG</u>	1,000	0,000	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	1,000	1,000
<u>T-</u> <u>Vol/KKG:</u>					
<u>Tmw</u> <u>VolKKG</u>	0,999	0,001	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	0,997	1,000
<u>Tm</u> <u>VolKKG</u>	0,998	0,003	0,0000000000000001 = $1 \times 10^{-16}$	0,992	1,000
<u>Tw</u> <u>VolKKG</u>	1,000	0,000	0,0000000000000000 = $0 \times 10^{-16}$	1,000	1,000



Tab. 7.5: Übersicht über verschiedene Schwellenwertmöglichkeiten

<b>Tmw Vol. ni.ip</b>	Sens.	1- Spez.	Spez.	<b>Tm Vol. ni.ip</b>	Sens.	1- Spez.	Spez.	<b>Tw Vol. ni.ip</b>	Sens.	1- Spez.	Spez.
T -0,265	1,000	0,427	0,573	T -0,621	1,000	0,284	0,716	T-1,0 (-0,985)	1,000	0,158	0,842
T-1,0 (-1,008)	0,957	0,141	0,859	T-1,0 (-1,013)	0,967	0,128	0,872	T-1,5 (-1,557)	1,000	0,039	0,961
T-2,0 (-1,993)	0,768	0,011	0,989	T-2,0 (-1,975)	0,700	0,018	0,982	T-2,0 (-2,013)	0,923	0,000	1,000
T -2,348	0,580	0,000	1,000	T-2,5 (-2,492)	0,533	0,009	0,991	T -2,348	0,580	0,000	1,000
T-2,5 (-2,496)	0,435	0,000	1,000	T -2,765	0,300	0,000	1,000	T-2,5 (-2,505)	0,538	0,000	1,000
T-3,0 (-2,970)	0,072	0,000	1,000	T-3,0 (-2,959)	0,200	0,000	1,000	T-3,0 (-3,028)	0,103	0,000	1,000
<b>Tmw Mi.Dicke</b>				<b>Tm Mi.Dicke</b>				<b>Tw Mi.Dicke</b>			
T-1,0 (-1,002)	1,000	0,162	0,838	T-1,0 (-0,996)	1,000	0,156	0,844	T-1,0 (-0,968)	1,000	0,197	0,803
T -1,284	1,000	0,114	0,886	T -1,283	1,000	0,101	0,899	T-2,0 (-2,078)	1,000	0,000	1,000
T-2,0 (-1,991)	0,928	0,011	0,989	T-2,0 (-1,966)	0,867	0,009	0,991	T-2,5 (-2,598)	0,923	0,000	1,000
T -2,165	0,928	0,000	1,000	T -2,050	0,867	0,000	1,000	T-3,0 (-3,003)	0,821	0,000	1,000
T-2,5 (-2,471)	0,841	0,000	1,000	T-2,5 (-2,518)	0,767	0,000	1,000				
T-3,0 (-3,011)	0,725	0,000	1,000	T-3,0 (-2,986)	0,633	0,000	1,000				
<b>Tmw Vol/KKG</b>				<b>Tm Vol/KKG</b>				<b>Tw Vol/KKG</b>			
T-1,0 (-1,039)	1,000	0,162	0,838	T-1,0 (-1,060)	1,000	0,147	0,853				
T-2,0 (-1,935)	1,000	0,022	0,978	T-2,0 (-1,965)	1,000	0,028	0,972	T-1,0 (-0,996)	1,000	0,184	0,816
T -2,2156	1,000	0,011	0,989	T -2,2514	1,000	0,009	0,991	T-2,0 (-2,082)	1,000	0,013	0,987
T-2,5 (-2,486)	0,942	0,005	0,995	T-2,5 (-2,476)	0,867	0,009	0,991	T-2,5			
T -2,9869	0,884	0,000	1,000	T-3,0 (-2,989)	0,733	0,009	0,991	T-2,7 (-2,772)	1,000	0,000	1,000
T-3,0 (-2,987)	0,887	0,000	1,000	T -3,0185	0,733	0,000	1,000	T-3,0 (-3,191)	0,974	0,000	1,000

Tab. 7.6: Sensitivität und Spezifität der Koordinaten

Koordinaten für Testergebnis: TwVol/KKG								
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-6,54734	,000	,000	-1,34526	1,000	,079	,445911	1,000	,671
-5,54734	,026	,000	-1,308977	1,000	,092	,447767	1,000	,684
-5,28327	,051	,000	-1,296986	1,000	,105	,451568	1,000	,697
-4,97145	,077	,000	-1,282711	1,000	,118	,462618	1,000	,711
-4,89767	,103	,000	-1,186678	1,000	,132	,507289	1,000	,724
-4,78614	,128	,000	-1,083501	1,000	,145	,554583	1,000	,737
-4,65749	,154	,000	-1,068339	1,000	,158	,578793	1,000	,750
-4,58371	,179	,000	-1,066339	1,000	,171	,606814	1,000	,763
-4,52998	,205	,000	-,995677	1,000	,184	,621557	1,000	,776
-4,49626	,231	,000	-,916684	1,000	,197	,663196	1,000	,789
-4,48312	,256	,000	-,852766	1,000	,211	,716133	1,000	,803
-4,47959	,282	,000	-,786318	1,000	,224	,734551	1,000	,816
-4,47797	,308	,000	-,764747	1,000	,237	,848129	1,000	,829
-4,47554	,333	,000	-,714912	1,000	,250	1,042993	1,000	,842
-4,45870	,359	,000	-,648299	1,000	,263	1,130725	1,000	,855
-4,43826	,385	,000	-,606355	1,000	,276	1,144293	1,000	,868
-4,42088	,410	,000	-,550922	1,000	,289	1,247431	1,000	,882
-4,40626	,436	,000	-,497130	1,000	,303	1,401688	1,000	,895
-4,39561	,462	,000	-,482163	1,000	,316	1,583854	1,000	,908
-4,37108	,487	,000	-,450947	1,000	,329	1,725005	1,000	,921
-4,34587	,513	,000	-,379897	1,000	,342	1,757277	1,000	,934
-4,33080	,538	,000	-,336294	1,000	,355	1,802827	1,000	,947
-4,31572	,564	,000	-,296726	1,000	,368	1,904997	1,000	,961
-4,24830	,590	,000	-,250710	1,000	,382	1,971943	1,000	,974
-4,15466	,615	,000	-,234954	1,000	,395	2,030504	1,000	,987
-4,08032	,641	,000	-,171847	1,000	,408	3,087722	1,000	1,000
-4,03767	,667	,000	-,110898	1,000	,421			
-4,00711	,692	,000	-,104241	1,000	,434			
-3,95340	,718	,000	-,089359	1,000	,447			
-3,88121	,744	,000	-,071991	1,000	,461			
-3,83530	,769	,000	-,023527	1,000	,474			
-3,78832	,795	,000	,024724	1,000	,487			
-3,66764	,821	,000	,031671	1,000	,500			
-3,57971	,846	,000	,048045	1,000	,513			
-3,56145	,872	,000	,076765	1,000	,526			
-3,53765	,897	,000	,116108	1,000	,539			
-3,48535	,923	,000	,141949	1,000	,553			
-3,35025	,949	,000	,161938	1,000	,566			
-3,19166	,974	,000	,191176	1,000	,579			
-2,77239	1,000	,000	,207838	1,000	,592			
-2,08211	1,000	,013	,215574	1,000	,605			
-1,74594	1,000	,026	,244543	1,000	,618			
-1,73059	1,000	,039	,279059	1,000	,632			
-1,67623	1,000	,053	,336967	1,000	,645			
-1,50265	1,000	,066	,415670	1,000	,658			

a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

b Geschlecht = **Weiblich**

Koordinaten für Testergebnis: TmVoIKKG								
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-6,753891	,000	,000	-1,211570	1,000	,138	,175242	1,000	,560
-5,533533	,033	,000	-1,060026	1,000	,147	,204419	1,000	,569
-5,110899	,067	,000	-,908014	1,000	,156	,220049	1,000	,578
-4,839641	,100	,000	-,834375	1,000	,165	,232449	1,000	,587
-4,630450	,133	,000	-,786023	1,000	,174	,241956	1,000	,596
-4,419438	,167	,000	-,744404	1,000	,183	,251603	1,000	,606
-4,329759	,200	,000	-,725564	1,000	,193	,298752	1,000	,615
-4,301790	,233	,000	-,698632	1,000	,202	,344370	1,000	,624
-4,282000	,267	,000	-,640781	1,000	,211	,355014	1,000	,633
-4,258214	,300	,000	-,568391	1,000	,220	,364537	1,000	,642
-4,187546	,333	,000	-,541736	1,000	,229	,375246	1,000	,651
-4,127213	,367	,000	-,532477	1,000	,239	,381578	1,000	,661
-4,083417	,400	,000	-,519464	1,000	,248	,387524	1,000	,670
-4,018728	,433	,000	-,493857	1,000	,257	,399713	1,000	,679
-3,987872	,467	,000	-,472994	1,000	,266	,419310	1,000	,688
-3,816685	,500	,000	-,456494	1,000	,275	,452999	1,000	,697
-3,617574	,533	,000	-,441585	1,000	,284	,478007	1,000	,706
-3,446537	,567	,000	-,440344	1,000	,294	,496503	1,000	,716
-3,213256	,600	,000	-,431414	1,000	,303	,515345	1,000	,725
-3,091125	,633	,000	-,418459	1,000	,312	,539798	1,000	,734
-3,066209	,667	,000	-,397867	1,000	,321	,564861	1,000	,743
-3,046273	,700	,000	-,378145	1,000	,330	,607249	1,000	,752
-3,018537	,733	,000	-,372763	1,000	,339	,670662	1,000	,761
-2,989508	,733	,009	-,360793	1,000	,349	,739507	1,000	,771
-2,955743	,767	,009	-,306286	1,000	,358	,800626	1,000	,780
-2,880119	,800	,009	-,254653	1,000	,367	,820572	1,000	,789
-2,676556	,833	,009	-,235583	1,000	,376	,833949	1,000	,798
-2,476074	,867	,009	-,212414	1,000	,385	,846702	1,000	,807
-2,389022	,900	,009	-,193966	1,000	,394	,864466	1,000	,817
-2,321011	,933	,009	-,180993	1,000	,404	,944582	1,000	,826
-2,267842	,967	,009	-,173874	1,000	,413	1,031171	1,000	,835
-2,251404	1,000	,009	-,169345	1,000	,422	1,057053	1,000	,844
-2,153974	1,000	,018	-,165159	1,000	,440	1,090223	1,000	,853
-1,964632	1,000	,028	-,155801	1,000	,450	1,137000	1,000	,862
-1,857757	1,000	,037	-,114208	1,000	,459	1,169063	1,000	,872
-1,781454	1,000	,046	-,075954	1,000	,468	1,218419	1,000	,881
-1,700350	1,000	,055	-,065646	1,000	,477	1,266405	1,000	,890
-1,661619	1,000	,064	-,057275	1,000	,486	1,290657	1,000	,899
-1,616209	1,000	,073	-,033668	1,000	,495	1,335028	1,000	,908
-1,573201	1,000	,083	-,002523	1,000	,505	1,387104	1,000	,917
-1,481565	1,000	,092	,038786	1,000	,514	1,407422	1,000	,927
-1,409065	1,000	,101	,086842	1,000	,523	1,461714	1,000	,936
-1,370879	1,000	,110	,112867	1,000	,532	1,538111	1,000	,945
-1,332197	1,000	,119	,138239	1,000	,541	1,589224	1,000	,954
-1,303484	1,000	,128	,156428	1,000	,550	1,763967	1,000	,963
						1,947836	1,000	,972
						1,987594	1,000	,982
						2,148349	1,000	,991
						3,305024	1,000	1,000

a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

b Geschlecht = **Männlich**

Koordinaten für Testergebnis: TmwVolKKG								
Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-6,71575	,000	,000	-3,857457	,667	,000	-1,304534	1,000	,124
-5,67401	,014	,000	-3,735702	,681	,000	-1,275889	1,000	,130
-5,63226	,029	,000	-3,646976	,696	,000	-1,195781	1,000	,135
-5,45417	,043	,000	-3,628556	,710	,000	-1,130737	1,000	,141
-5,18773	,058	,000	-3,621975	,725	,000	-1,116784	1,000	,146
-5,05120	,072	,000	-3,602107	,739	,000	-1,113073	1,000	,151
-4,97676	,087	,000	-3,567059	,754	,000	-1,111055	1,000	,157
-4,91149	,101	,000	-3,534162	,768	,000	-1,039760	1,000	,162
-4,82522	,116	,000	-3,415457	,783	,000	-,960058	1,000	,168
-4,75641	,130	,000	-3,295159	,797	,000	-,948923	1,000	,173
-4,71287	,145	,000	-3,238573	,812	,000	-,893510	1,000	,178
-4,65998	,159	,000	-3,141428	,826	,000	-,828522	1,000	,184
-4,60577	,174	,000	-3,059295	,841	,000	-,816369	1,000	,189
-4,57175	,188	,000	-3,034438	,855	,000	-,807892	1,000	,195
-4,55849	,203	,000	-3,014549	,870	,000	-,798282	1,000	,200
-4,55493	,217	,000	-2,986879	,884	,000	-,757999	1,000	,205
-4,55330	,232	,000	-2,957919	,884	,005	-,718134	1,000	,211
-4,55085	,246	,000	-2,924234	,899	,005	-,716610	1,000	,216
-4,53385	,261	,000	-2,848789	,913	,005	-,699054	1,000	,222
-4,51323	,275	,000	-2,645708	,928	,005	-,672471	1,000	,227
-4,49570	,290	,000	-2,485688	,942	,005	-,662683	1,000	,232
-4,48095	,304	,000	-2,425982	,942	,011	-,646945	1,000	,238
-4,47020	,319	,000	-2,358856	,957	,011	-,599019	1,000	,243
-4,45862	,333	,000	-2,291005	,971	,011	-,558348	1,000	,249
-4,44193	,348	,000	-2,237962	,986	,011	-,536740	1,000	,254
-4,42001	,362	,000	-2,221564	1,000	,011	-,521638	1,000	,259
-4,40481	,377	,000	-2,124364	1,000	,016	-,519432	1,000	,265
-4,38959	,391	,000	-1,935471	1,000	,022	-,515947	1,000	,270
-4,34732	,406	,000	-1,828849	1,000	,027	-,506709	1,000	,276
-4,29499	,420	,000	-1,811945	1,000	,032	-,493727	1,000	,281
-4,26924	,435	,000	-1,796751	1,000	,038	-,473675	1,000	,286
-4,26017	,449	,000	-1,781269	1,000	,043	-,454649	1,000	,292
-4,24735	,464	,000	-1,731203	1,000	,049	-,447367	1,000	,297
-4,22362	,478	,000	-1,682683	1,000	,054	-,430907	1,000	,303
-4,20120	,493	,000	-1,667030	1,000	,059	-,416033	1,000	,308
-4,15207	,507	,000	-1,633176	1,000	,065	-,414795	1,000	,314
-4,10905	,522	,000	-1,587873	1,000	,070	-,405886	1,000	,319
-4,10073	,536	,000	-1,544968	1,000	,076	-,392962	1,000	,324
-4,09293	,551	,000	-1,474518	1,000	,081	-,382337	1,000	,330
-4,07041	,565	,000	-1,403688	1,000	,086	-,374460	1,000	,335
-4,02947	,580	,000	-1,381221	1,000	,092	-,364542	1,000	,341
-4,00285	,594	,000	-1,370016	1,000	,097	-,352743	1,000	,346
-3,97925	,609	,000	-1,355870	1,000	,103	-,347374	1,000	,351
-3,95392	,623	,000	-1,343772	1,000	,108	-,335432	1,000	,357
-3,92584	,638	,000	-1,329369	1,000	,114	-,310797	1,000	,362
-3,90487	,652	,000	-1,314576	1,000	,119	-,288109	1,000	,368

Koordinaten für Testergebnis: TmwVolKKG			Fortsetzung					
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-,27221	1,000	,373	,275513	1,000	,622	1,137481	1,000	,865
-,25128	1,000	,378	,319541	1,000	,627	1,158812	1,000	,870
-,22954	1,000	,384	,358613	1,000	,632	1,190798	1,000	,876
-,21052	1,000	,389	,368060	1,000	,638	1,240037	1,000	,881
-,18740	1,000	,395	,378679	1,000	,643	1,287910	1,000	,886
-,16900	1,000	,400	,388179	1,000	,649	1,308103	1,000	,892
-,15726	1,000	,405	,398862	1,000	,654	1,318238	1,000	,897
-,15074	1,000	,411	,405180	1,000	,659	1,356371	1,000	,903
-,14896	1,000	,416	,409516	1,000	,665	1,408323	1,000	,908
-,14525	1,000	,422	,414491	1,000	,670	1,428593	1,000	,914
-,14132	1,000	,427	,416358	1,000	,676	1,437519	1,000	,919
-,14026	1,000	,438	,416635	1,000	,681	1,489231	1,000	,924
-,13927	1,000	,443	,420470	1,000	,686	1,558972	1,000	,930
-,13017	1,000	,449	,427377	1,000	,692	1,609964	1,000	,935
-,11697	1,000	,454	,434698	1,000	,697	1,659145	1,000	,941
-,10778	1,000	,459	,447065	1,000	,703	1,705333	1,000	,946
-,08025	1,000	,465	,476431	1,000	,708	1,737894	1,000	,951
-,05127	1,000	,470	,501381	1,000	,714	1,783853	1,000	,957
-,04098	1,000	,476	,509765	1,000	,719	1,876440	1,000	,962
-,03263	1,000	,481	,524409	1,000	,724	1,942633	1,000	,968
-,02155	1,000	,486	,534476	1,000	,730	1,954486	1,000	,973
-,01020	1,000	,492	,538629	1,000	,735	1,979580	1,000	,978
-,00319	1,000	,497	,552990	1,000	,741	2,007390	1,000	,984
,005174	1,000	,503	,573333	1,000	,746	2,041383	1,000	,989
,018788	1,000	,508	,587143	1,000	,751	2,197686	1,000	,995
,030142	1,000	,514	,591804	1,000	,757	3,324068	1,000	1,000
,045505	1,000	,519	,592870	1,000	,762	1,979580	1,000	,978
,075362	1,000	,524	,630496	1,000	,768	2,007390	1,000	,984
,099695	1,000	,530	,671443	1,000	,773	2,041383	1,000	,989
,108073	1,000	,535	,687409	1,000	,778	2,197686	1,000	,995
,119520	1,000	,541	,705992	1,000	,784	3,324068	1,000	1,000
,137105	1,000	,546	,715663	1,000	,789			
,145827	1,000	,551	,762260	1,000	,795			
,157742	1,000	,557	,823235	1,000	,800			
,174333	1,000	,562	,843134	1,000	,805			
,180073	1,000	,568	,856479	1,000	,811			
,180783	1,000	,573	,869201	1,000	,816			
,182849	1,000	,578	,886924	1,000	,822			
,200909	1,000	,584	,916185	1,000	,827			
,228072	1,000	,589	,979734	1,000	,832			
,239120	1,000	,595	1,053233	1,000	,838			
,244033	1,000	,600	1,079054	1,000	,843			
,251327	1,000	,605	1,093686	1,000	,849			
,259153	1,000	,611	1,105721	1,000	,854			
,265889	1,000	,616	1,119410	1,000	,859			

a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Koordinaten für Testergebnis: Tw MeanThick								
Positiv, wenn ≤ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn ≤ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn ≤ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-5,1363	,000	,000	-,7763	1,000	,224	,5229	1,000	,738
-4,4605	,023	,000	-,7166	1,000	,237	,5921	1,000	,750
-4,1247	,026	,000	-,6704	1,000	,250	,6174	1,000	,751
-4,1016	,077	,000	-,6665	1,000	,263	,6482	1,000	,761
-4,0785	,128	,000	-,6549	1,000	,276	,6730	1,000	,763
-4,0553	,154	,000	-,5751	1,000	,289	,6863	1,000	,776
-4,0322	,179	,000	-,4855	1,000	,303	,7210	1,000	,789
-3,9975	,205	,000	-,4508	1,000	,316	,7519	1,000	,803
-3,9628	,231	,000	-,4132	1,000	,329	,7943	1,000	,816
-3,9050	,256	,000	-,3554	1,000	,342	,8824	1,000	,829
-3,8472	,282	,000	-,3092	1,000	,355	,9556	1,000	,842
-3,8241	,308	,000	-,2861	1,000	,368	,9858	1,000	,855
-3,7547	,359	,000	-,2425	1,000	,382	1,0205	1,000	,868
-3,6853	,436	,000	-,1558	1,000	,395	1,0501	1,000	,882
-3,6622	,487	,000	-,0953	1,000	,408	1,0848	1,000	,895
-3,6160	,513	,000	-,0708	1,000	,421	1,2546	1,000	,908
-3,5582	,564	,000	-,0483	1,000	,434	1,5363	1,000	,921
-3,5003	,590	,000	-,0439	1,000	,447	1,7762	1,000	,934
-3,4541	,615	,000	-,0349	1,000	,474	1,9780	1,000	,947
-3,4194	,667	,000	-,0256	1,000	,476	2,1191	1,000	,961
-3,3732	,718	,000	,0053	1,000	,480	2,1966	1,000	,974
-3,3385	,744	,000	,0109	1,000	,487	2,3110	1,000	,987
-3,1766	,769	,000	,0246	1,000	,491	2,3629	1,000	,991
-3,0032	,821	,000	,0488	1,000	,500	3,3871	1,000	1,000
-2,9222	,846	,000	,0497	1,000	,516			
-2,8182	,872	,000	,0671	1,000	,529			
-2,7257	,897	,000	,0693	1,000	,535			
-2,5985	,923	,000	,0764	1,000	,541			
-2,3557	,949	,000	,0813	1,000	,548			
-2,0782	1,000	,000	,0903	1,000	,551			
-1,8953	1,000	,013	,0961	1,000	,553			
-1,7912	1,000	,026	,1109	1,000	,558			
-1,7524	1,000	,039	,1212	1,000	,566			
-1,7014	1,000	,053	,1393	1,000	,579			
-1,6341	1,000	,066	,1547	1,000	,592			
-1,5012	1,000	,079	,1986	1,000	,605			
-1,3682	1,000	,092	,2527	1,000	,618			
-1,2514	1,000	,105	,2816	1,000	,632			
-1,1513	1,000	,118	,3057	1,000	,645			
-1,1281	1,000	,132	,3386	1,000	,658			
-1,0959	1,000	,145	,3655	1,000	,671			
-1,0786	1,000	,158	,4004	1,000	,684			
-1,0666	1,000	,171	,4340	1,000	,697			
-1,0492	1,000	,184	,4655	1,000	,711			
-,9682	1,000	,197	,5002	1,000	,724			
-,8457	1,000	,211						

a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.  
b Geschlecht = **Weiblich**

Koordinaten für Testergebnis: TmMeanThick								
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-5,5685	,000	,000	-1,0559	1,000	,147	,1524	1,000	,596
-5,3363	,000	,000	-,9961	1,000	,156	,1549	1,000	,606
-4,9363	,010	,000	-,9361	1,000	,165	,1879	1,000	,615
-4,4605	,033	,000	-,9169	1,000	,174	,2093	1,000	,619
-4,3406	,067	,000	-,8930	1,000	,183	,2247	1,000	,622
-4,2926	,100	,000	-,8629	1,000	,202	,2324	1,000	,624
-4,2327	,133	,000	-,8281	1,000	,211	,2542	1,000	,630
-4,0648	,167	,000	-,8041	1,000	,220	,2701	1,000	,633
-3,8729	,200	,000	-,7664	1,000	,229	,3027	1,000	,642
-3,8129	,233	,000	-,7215	1,000	,239	,3163	1,000	,651
-3,7890	,267	,000	-,6860	1,000	,248	,3451	1,000	,661
-3,7050	,300	,000	-,6470	1,000	,257	,3917	1,000	,670
-3,5971	,333	,000	-,6110	1,000	,275	,4297	1,000	,679
-3,5491	,367	,000	-,5708	1,000	,303	,4683	1,000	,688
-3,5131	,400	,000	-,5349	1,000	,312	,4932	1,000	,697
-3,4172	,433	,000	-,4691	1,000	,321	,4977	1,000	,706
-3,3093	,467	,000	-,4004	1,000	,330	,5237	1,000	,716
-3,2493	,500	,000	-,3744	1,000	,339	,5552	1,000	,734
-3,1774	,533	,000	-,3621	1,000	,349	,5977	1,000	,743
-3,1054	,567	,000	-,3498	1,000	,358	,6337	1,000	,752
-2,9855	,633	,000	-,3232	1,000	,376	,6482	1,000	,761
-2,7816	,667	,000	-,3092	1,000	,381	,7062	1,000	,780
-2,6257	,700	,000	-,2941	1,000	,385	,7833	1,000	,789
-2,5657	,733	,000	-,2827	1,000	,394	,8204	1,000	,798
-2,5178	,767	,000	-,2692	1,000	,404	,8446	1,000	,807
-2,4708	,784	,000	-,2584	1,000	,413	,9060	1,000	,817
-2,4099	,800	,000	-,2485	1,000	,422	,9662	1,000	,822
-2,2300	,833	,000	-,2225	1,000	,431	,9913	1,000	,826
-2,0501	,867	,000	-,2186	1,000	,433	1,0866	1,000	,835
-1,9661	,867	,009	-,1960	1,000	,435	1,1677	1,000	,844
-1,9302	,900	,009	-,1911	1,000	,437	1,2156	1,000	,853
-1,8582	,933	,009	-,1833	1,000	,440	1,2519	1,000	,862
-1,7863	,933	,028	-,1504	1,000	,450	1,2899	1,000	,872
-1,7500	,967	,037	-,1105	1,000	,459	1,3661	1,000	,881
-1,7261	,967	,046	-,0810	1,000	,477	1,4314	1,000	,890
-1,7088	,967	,055	-,0690	1,000	,486	1,4494	1,000	,899
-1,6728	,967	,064	-,0495	1,000	,495	1,4780	1,000	,908
-1,6025	,967	,073	-,0256	1,000	,505	1,5216	1,000	,927
-1,5496	,967	,083	,0246	1,000	,541	1,5978	1,000	,936
-1,4817	,967	,092	,0693	1,000	,550	1,7121	1,000	,945
-1,4266	,967	,097	,0813	1,000	,560	1,7891	1,000	,954
-1,3613	,986	,100	,0893	1,000	,569	1,8133	1,000	,963
-1,3055	,986	,101	,0987	1,000	,578	1,9086	1,000	,972
-1,2826	1,000	,112	,1109	1,000	,581	2,1212	1,000	,982
-1,1267	1,000	,128	,1273	1,000	,587	2,3629	1,000	,991
-1,0919	1,000	,138				3,4801	1,000	1,000

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: TmMeanThick liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.  
a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.  
b Geschlecht = **Männlich**

Koordinaten für Testergebnis: TmwMeanThick								
Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-5,3748	,000	,000	-2,4708	,841	,000	-1,1310	1,000	,141
-4,8565	,004	,000	-2,4121	,855	,000	-1,1065	1,000	,144
-4,4605	,011	,000	-2,4099	,859	,000	-1,0370	1,000	,146
-4,3630	,014	,000	-2,3991	,863	,000	-1,0018	1,000	,162
-4,3395	,029	,000	-2,3886	,865	,000	-,9712	1,000	,168
-4,3160	,058	,000	-2,3831	,871	,000	-,9489	1,000	,173
-4,2925	,087	,000	-2,3756	,878	,000	-,9324	1,000	,178
-4,2690	,101	,000	-2,3694	,885	,000	-,8961	1,000	,184
-4,2455	,116	,000	-2,3607	,891	,000	-,8753	1,000	,189
-4,2102	,130	,000	-2,3533	,899	,000	-,8615	1,000	,192
-4,1750	,145	,000	-2,2593	,913	,000	-,8296	1,000	,195
-4,1515	,174	,000	-2,1653	,928	,000	-,8268	1,000	,200
-4,1283	,180	,000	-2,0734	,928	,005	-,8243	1,000	,205
-4,1044	,188	,000	-1,9911	,928	,011	-,8125	1,000	,211
-4,0574	,217	,000	-1,9537	,942	,011	-,7962	1,000	,222
-4,0339	,232	,000	-1,9281	,942	,016	-,7727	1,000	,227
-3,9634	,275	,000	-1,8811	,942	,022	-,7664	1,000	,229
-3,8929	,319	,000	-1,8314	,942	,027	-,7432	1,000	,238
-3,8694	,348	,000	-1,8196	,942	,032	-,7166	1,000	,240
-3,8224	,362	,000	-1,8009	,957	,032	-,7091	1,000	,243
-3,7636	,391	,000	-1,7863	,933	,033	-,6856	1,000	,249
-3,7049	,420	,000	-1,7774	,957	,038	-,6727	1,000	,254
-3,6578	,435	,000	-1,7187	,971	,038	-,6704	1,000	,255
-3,6343	,478	,000	-1,6728	,971	,044	-,6404	1,000	,259
-3,6108	,493	,000	-1,6482	,971	,049	-,6237	1,000	,262
-3,5756	,536	,000	-1,6127	,986	,054	-,6164	1,000	,265
-3,5403	,551	,000	-1,5892	,986	,059	-,6046	1,000	,270
-3,4933	,565	,000	-1,5722	,986	,065	-,5934	1,000	,276
-3,4228	,580	,000	-1,5617	,986	,070	-,5708	1,000	,279
-3,3758	,594	,000	-1,5376	,986	,076	-,5669	1,000	,281
-3,3405	,609	,000	-1,5129	,986	,081	-,5317	1,000	,292
-3,2700	,623	,000	-1,5012	,986	,083	-,5055	1,000	,299
-3,1995	,652	,000	-1,4873	,986	,085	-,4964	1,000	,303
-3,1766	,669	,000	-1,4681	,986	,086	-,4855	1,000	,313
-3,1407	,681	,000	-1,4163	,986	,092	-,4611	1,000	,324
-3,0820	,696	,000	-1,3986	,986	,095	-,4453	1,000	,330
-3,0115	,725	,000	-1,3613	,986	,097	-,4335	1,000	,335
-3,0032	,731	,000	-1,3171	,986	,103	-,4141	1,000	,341
-2,9409	,754	,000	-1,3055	,986	,108	-,3816	1,000	,346
-2,8939	,783	,000	-1,2957	,986	,114	-,3366	1,000	,351
-2,7999	,797	,000	-1,2838	1,000	,114	-,2900	1,000	,357
-2,7257	,807	,000	-1,2608	1,000	,119	-,2645	1,000	,362
-2,7176	,812	,000	-1,2433	1,000	,124	-,2555	1,000	,368
-2,6119	,826	,000	-1,2311	1,000	,130	-,2465	1,000	,373
-2,5657	,833	,000	-1,2133	1,000	,135	-,2407	1,000	,378
-2,5178	,837	,000						



Koordinaten für Testergebnis: TmwMeanThick:			Fortsetzung					
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-,2376	1,000	,384	,3822	1,000	,681	1,4666	1,000	,899
-,2186	1,000	,395	,3990	1,000	,686	1,4987	1,000	,902
-,1960	1,000	,400	,4124	1,000	,692	1,5052	1,000	,903
-,1918	1,000	,405	,4406	1,000	,697	1,5228	1,000	,908
-,1911	1,000	,411	,4684	1,000	,699	1,5281	1,000	,909
-,1855	1,000	,422	,4862	1,000	,703	1,5400	1,000	,913
-,1770	1,000	,427	,5229	1,000	,708	1,5434	1,000	,914
-,1714	1,000	,432	,5372	1,000	,714	1,5526	1,000	,916
-,1615	1,000	,438	,5508	1,000	,724	1,5645	1,000	,919
-,1509	1,000	,443	,5743	1,000	,730	1,5876	1,000	,922
-,1411	1,000	,449	,5858	1,000	,735	1,5936	1,000	,930
-,1161	1,000	,454	,5901	1,000	,741	1,6003	1,000	,931
-,0973	1,000	,459	,6009	1,000	,746	1,6422	1,000	,932
-,0963	1,000	,476	,6174	1,000	,751	1,6683	1,000	,935
-,0787	1,000	,481	,6321	1,000	,757	1,6887	1,000	,938
-,0596	1,000	,486	,6465	1,000	,768	1,7408	1,000	,941
-,0472	1,000	,492	,6615	1,000	,771	1,7996	1,000	,946
-,0346	1,000	,497	,6750	1,000	,773	1,8557	1,000	,951
-,0215	1,000	,503	,7078	1,000	,778	1,8795	1,000	,957
-,0053	1,000	,508	,7234	1,000	,784	1,8964	1,000	,959
,0103	1,000	,514	,7376	1,000	,789	1,9169	1,000	,961
,0231	1,000	,530	,7775	1,000	,800	1,9270	1,000	,962
,0348	1,000	,535	,8226	1,000	,805	2,0071	1,000	,968
,0539	1,000	,541	,8415	1,000	,811	2,0530	1,000	,973
,0764	1,000	,546	,8551	1,000	,816	2,0920	1,000	,978
,0903	1,000	,551	,8837	1,000	,822	2,1466	1,000	,980
,1109	1,000	,573	,9064	1,000	,827	2,2022	1,000	,984
,1394	1,000	,578	,9131	1,000	,832	2,2349	1,000	,985
,1549	1,000	,584	,9205	1,000	,838	2,2591	1,000	,986
,1703	1,000	,589	,9375	1,000	,843	2,2914	1,000	,989
,1792	1,000	,595	,9662	1,000	,849	2,4181	1,000	,995
,1824	1,000	,600	1,0085	1,000	,854	3,5329	1,000	1,000
,1900	1,000	,605	1,0739	1,000	,859			
,1991	1,000	,611	1,1254	1,000	,862			
,2093	1,000	,616	1,1673	1,000	,865			
,2247	1,000	,622	1,2460	1,000	,870			
,2426	1,000	,627	1,2732	1,000	,876			
,2518	1,000	,632	1,2938	1,000	,881			
,2542	1,000	,638	1,3292	1,000	,886			
,2708	1,000	,643	1,3665	1,000	,892			
,2943	1,000	,649	1,3786	1,000	,893			
,3101	1,000	,654	1,3995	1,000	,894			
,3302	1,000	,659	1,4259	1,000	,895			
,3464	1,000	,665	1,4412	1,000	,897			
,3615	1,000	,670						

Bei der bzw. den Variable(n) für das Testergebnis: TmwMeanThick liegt mindestens eine Bindung zwischen der positiven und der negativen Ist-Zustandsgruppe vor.  
A Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Koordinaten für Testergebnis: TwVol.ni.ip								
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-4,29051	,000	,000	1,135036	1,000	,105	,473586	1,000	,711
-3,24773	,051	,000	-1,084412	1,000	,118	,494555	1,000	,724
-3,13777	,077	,000	-1,063260	1,000	,132	,533521	1,000	,737
-3,02813	,103	,000	-1,050246	1,000	,145	,573197	1,000	,750
-2,92325	,128	,000	-,984599	1,000	,158	,580547	1,000	,763
-2,85304	,154	,000	-,910762	1,000	,171	,630695	1,000	,776
-2,84357	,179	,000	-,837735	1,000	,184	,679081	1,000	,789
-2,82135	,205	,000	-,758447	1,000	,197	,701198	1,000	,803
-2,78578	,231	,000	-,743424	1,000	,211	,726210	1,000	,816
-2,76111	,256	,000	-,722559	1,000	,224	,747623	1,000	,829
-2,74003	,282	,000	-,696999	1,000	,237	,765030	1,000	,842
-2,71233	,308	,000	-,682415	1,000	,250	,878171	1,000	,855
-2,67217	,333	,000	-,615535	1,000	,263	1,035744	1,000	,868
-2,64630	,359	,000	-,545362	1,000	,276	1,112658	1,000	,882
-2,61927	,385	,000	-,526903	1,000	,289	1,144707	1,000	,895
-2,59121	,410	,000	-,520096	1,000	,303	1,218804	1,000	,908
-2,56117	,436	,000	-,518505	1,000	,316	1,363483	1,000	,921
-2,52788	,462	,000	-,494738	1,000	,329	1,444831	1,000	,934
-2,51863	,487	,000	-,467118	1,000	,342	1,579254	1,000	,947
-2,51247	,513	,000	-,433916	1,000	,355	1,724476	1,000	,961
-2,50598	,538	,000	-,390647	1,000	,368	2,373824	1,000	,974
-2,48032	,564	,000	-,372442	1,000	,382	2,685147	1,000	,978
-2,45089	,590	,000	-,357420	1,000	,395	3,359075	1,000	,987
-2,43545	,615	,000	-,344170	1,000	,408	4,715999	1,000	1,000
-2,42043	,641	,000	-,312794	1,000	,421			
-2,38454	,667	,000	-,259797	1,000	,434			
-2,35116	,692	,000	-,231499	1,000	,447			
-2,34125	,718	,000	-,210190	1,000	,461			
-2,32111	,744	,000	-,192846	1,000	,474			
-2,28935	,769	,000	-,169503	1,000	,487			
-2,25847	,795	,000	-,140396	1,000	,500			
-2,22764	,821	,000	-,092302	1,000	,513			
-2,20257	,846	,000	-,035679	1,000	,526			
-2,13518	,872	,000	,013771	1,000	,539			
-2,05396	,897	,000	,060704	1,000	,553			
-2,01275	,923	,000	,076431	1,000	,566			
-1,86010	,923	,013	,092172	1,000	,579			
-1,70152	,949	,013	,152602	1,000	,592			
-1,65781	,974	,013	,215250	1,000	,605			
-1,63400	,974	,026	,242139	1,000	,618			
-1,59832	,974	,039	,286530	1,000	,632			
-1,55748	1,000	,039	,319001	1,000	,645			
-1,41927	1,000	,053	,330529	1,000	,658			
-1,26482	1,000	,066	,377267	1,000	,671			
-1,22087	1,000	,079	,422936	1,000	,684			
-1,19075	1,000	,092	,444322	1,000	,697			

a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.  
B Geschlecht = **Weiblich**

Koordinaten für Testergebnis: TmVol.ni.ip						Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-4,71757	,000	,000	-,870463	,967	,165	,108567	1,000	,587
-3,51489	,033	,000	-,865973	,967	,174	,111435	1,000	,596
-3,25247	,067	,000	-,858484	,967	,183	,117101	1,000	,606
-3,16654	,100	,000	-,843439	,967	,193	,133219	1,000	,615
-3,06933	,133	,000	-,831482	,967	,202	,169812	1,000	,624
-2,95931	,200	,000	-,804809	,967	,211	,198522	1,000	,633
-2,87302	,233	,000	-,778443	,967	,220	,216720	1,000	,642
-2,80145	,267	,000	-,767208	,967	,229	,248978	1,000	,651
-2,76500	,300	,000	-,755799	,967	,239	,268030	1,000	,661
-2,70920	,300	,009	-,738389	,967	,248	,292469	1,000	,670
-2,61968	,333	,009	-,715723	,967	,257	,325949	1,000	,679
-2,56957	,367	,009	-,698336	,967	,266	,341453	1,000	,688
-2,55661	,400	,009	-,686641	,967	,275	,348246	1,000	,697
-2,54093	,433	,009	-,656464	,967	,284	,367496	1,000	,706
-2,52577	,467	,009	-,620988	1,000	,284	,393709	1,000	,716
-2,50926	,500	,009	-,611659	1,000	,303	,422901	1,000	,725
-2,49218	,533	,009	-,611089	1,000	,312	,461653	1,000	,734
-2,39184	,567	,009	-,568764	1,000	,321	,485830	1,000	,743
-2,28322	,600	,009	-,522228	1,000	,330	,520461	1,000	,752
-2,17802	,633	,009	-,501681	1,000	,339	,574771	1,000	,761
-2,07029	,667	,009	-,460949	1,000	,349	,605014	1,000	,771
-2,03526	,700	,009	-,408544	1,000	,358	,647323	1,000	,780
-1,97549	,700	,018	-,379728	1,000	,367	,717597	1,000	,789
-1,90340	,733	,018	-,373924	1,000	,376	,758593	1,000	,798
-1,87528	,767	,018	-,356227	1,000	,385	,857007	1,000	,807
-1,80450	,800	,018	-,341905	1,000	,394	,974965	1,000	,817
-1,66461	,833	,018	-,335073	1,000	,404	1,028771	1,000	,826
-1,58735	,867	,018	-,322721	1,000	,413	1,071115	1,000	,835
-1,54221	,900	,018	-,299092	1,000	,422	1,118614	1,000	,844
-1,49135	,900	,028	-,249951	1,000	,431	1,157682	1,000	,853
-1,47663	,900	,037	-,211671	1,000	,440	1,193553	1,000	,862
-1,44569	,900	,046	-,189252	1,000	,450	1,223205	1,000	,872
-1,38301	,900	,055	-,097642	1,000	,477	1,226292	1,000	,881
-1,33111	,900	,064	-,082926	1,000	,486	1,229774	1,000	,890
-1,30525	,900	,073	-,051987	1,000	,495	1,248104	1,000	,899
-1,26379	,933	,073	-,018021	1,000	,505	1,322627	1,000	,908
-1,18802	,933	,083	-,005250	1,000	,514	1,387010	1,000	,917
-1,14571	,933	,092	,006642	1,000	,523	1,395858	1,000	,927
-1,14344	,933	,101	,024949	1,000	,532	1,437146	1,000	,936
-1,11170	,967	,101	,052455	1,000	,541	1,495089	1,000	,939
-1,06464	,967	,110	,068222	1,000	,550	1,620749	1,000	,945
-1,04467	,967	,119	,073697	1,000	,560	1,899954	1,000	,954
-1,01313	,967	,128	,082894	1,000	,569	2,108894	1,000	,963
-,983506	,967	,138	,098203	1,000	,578	2,202622	1,000	,972
-,928675	,967	,147	,108567	1,000	,587	2,598186	1,000	,982
-,875088	,967	,156				2,984399	1,000	,991
						3,992984	1,000	1,000

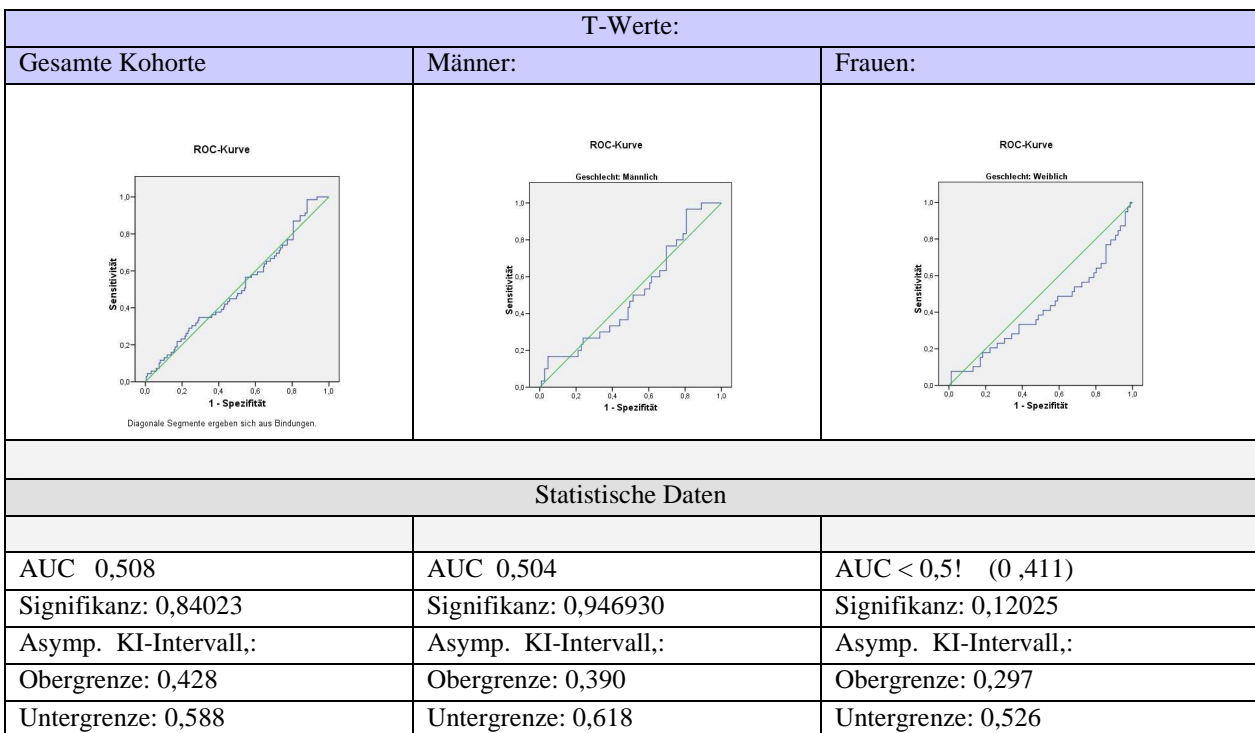
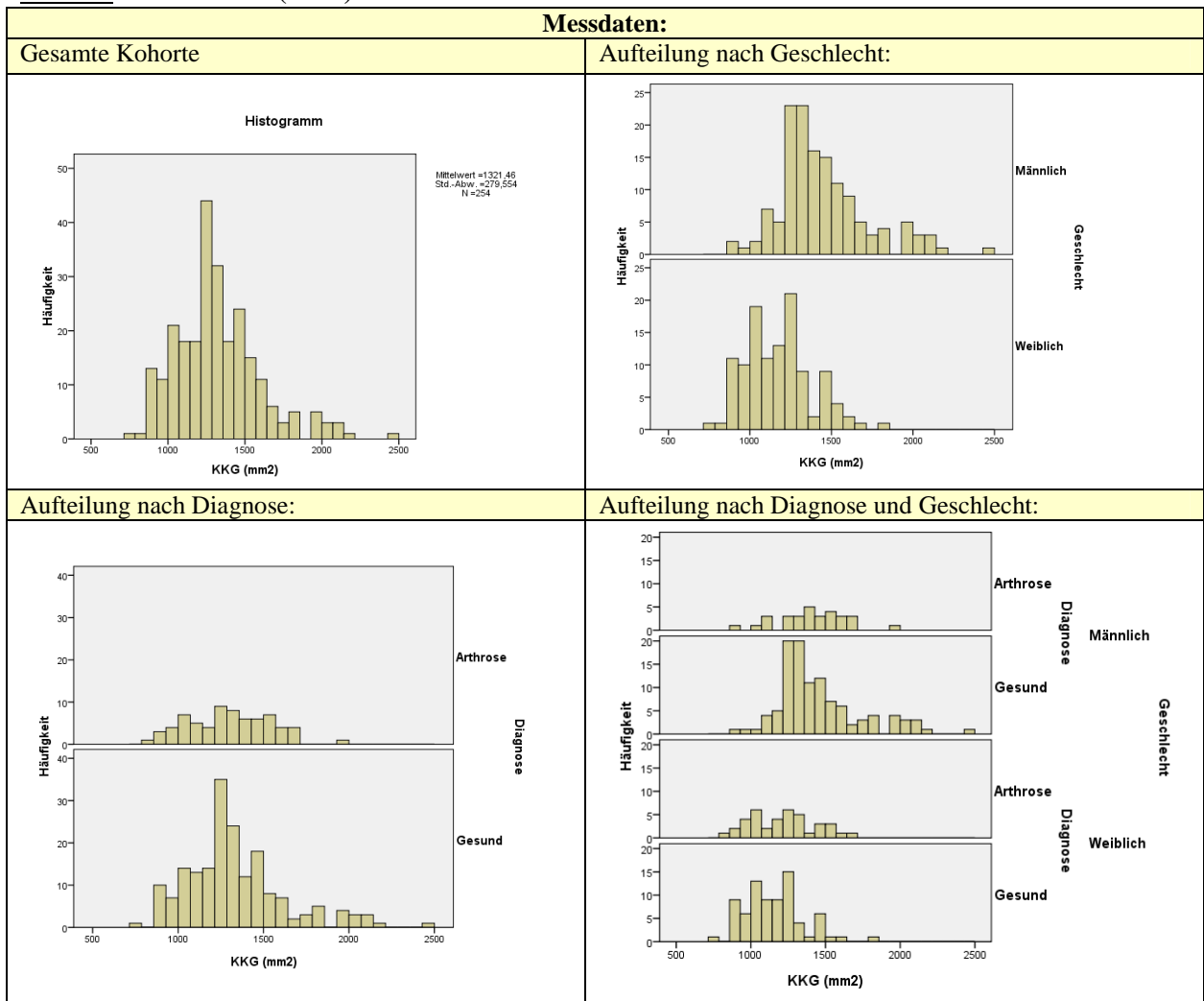
a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

b Geschlecht = **Männlich**

Koordinaten für Testergebnis: TmwVol.ni.ip								
Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensitivität	1 – Spezifität
-4,28661	,000	,000	-2,158169	,681	,005	-1,008415	,957	,141
-3,23569	,014	,000	-2,149622	,696	,005	-,961276	,957	,146
-3,14973	,043	,000	-2,138489	,710	,005	-,942749	,957	,151
-3,05964	,058	,000	-2,126779	,725	,005	-,932754	,957	,157
-2,96981	,072	,000	-2,118744	,725	,011	-,925686	,971	,157
-2,91305	,087	,000	-2,107590	,739	,011	-,920558	,971	,162
-2,86192	,101	,000	-2,090922	,754	,011	-,914981	,971	,168
-2,82636	,116	,000	-1,993098	,768	,011	-,913677	,971	,173
-2,81860	,130	,000	-1,903778	,783	,011	-,894205	,971	,178
-2,80040	,145	,000	-1,887025	,797	,011	-,871576	,971	,184
-2,77903	,159	,000	-1,866169	,812	,011	-,863243	,971	,189
-2,76672	,174	,000	-1,847109	,826	,011	-,839695	,971	,195
-2,75104	,188	,000	-1,827599	,826	,016	-,808924	,971	,200
-2,73377	,203	,000	-1,798367	,826	,022	-,794009	,971	,205
-2,72390	,217	,000	-1,764904	,841	,022	-,784585	,971	,211
-2,71056	,232	,000	-1,727211	,841	,027	-,777085	,971	,216
-2,67817	,246	,000	-1,679260	,855	,027	-,774863	,971	,222
-2,65697	,261	,000	-1,645070	,870	,027	-,773068	,986	,222
-2,63483	,275	,000	-1,588658	,870	,032	-,770845	,986	,227
-2,61184	,290	,000	-1,545408	,870	,038	-,745139	,986	,232
-2,59708	,304	,000	-1,523228	,884	,038	-,717531	,986	,238
-2,57494	,333	,000	-1,496132	,884	,043	-,698257	,986	,243
-2,55996	,348	,000	-1,488974	,899	,043	-,682167	,986	,249
-2,55237	,362	,000	-1,481965	,913	,043	-,678491	,986	,254
-2,54733	,377	,000	-1,464443	,913	,049	-,674859	,986	,259
-2,54201	,391	,000	-1,418800	,913	,054	-,661076	,986	,265
-2,52397	,406	,000	-1,377324	,913	,059	-,646866	,986	,270
-2,50568	,420	,000	-1,360913	,913	,065	-,633276	,986	,276
-2,49688	,435	,000	-1,350272	,928	,065	-,618809	,986	,281
-2,48423	,449	,000	-1,349331	,928	,070	-,613275	,986	,286
-2,47192	,464	,000	-1,295547	,928	,076	-,603894	,986	,292
-2,44252	,478	,000	-1,235053	,928	,081	-,564491	,986	,297
-2,41748	,493	,000	-1,221976	,928	,086	-,521908	,986	,303
-2,41407	,507	,000	-1,208018	,942	,086	-,513018	,986	,308
-2,40705	,522	,000	-1,163977	,957	,086	-,509211	,986	,314
-2,39055	,536	,000	-1,124835	,957	,092	-,505022	,986	,319
-2,37388	,551	,000	-1,111629	,957	,097	-,504125	,986	,324
-2,35965	,565	,000	-1,099983	,957	,103	-,496817	,986	,330
-2,34777	,580	,000	-1,098616	,957	,108	-,482137	,986	,335
-2,33670	,580	,005	-1,097953	,957	,114	-,470470	,986	,341
-2,31397	,594	,005	-1,080859	,957	,119	-,457905	,986	,346
-2,29343	,609	,005	-1,059918	,957	,124	-,439133	,986	,351
-2,27360	,623	,005	-1,048186	,957	,130	-,426248	,986	,357
-2,22473	,638	,005	-1,040532	,957	,135	-,423096	,986	,362
-2,17994	,652	,005	-1,024587	,957	,137	-,418715	,986	,368
-2,16644	,667	,005				-,408971	,986	,373

Koordinaten für Testergebnis: TmwVol.ni.ip								
Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq (a)$	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-,401813	,986	,378	,156197	1,000	,616	,975660	1,000	,859
-,396620	,986	,384	,193378	1,000	,622	1,041068	1,000	,865
-,379632	,986	,389	,223876	1,000	,627	1,081070	1,000	,870
-,357516	,986	,395	,245586	1,000	,632	1,177100	1,000	,876
-,340550	,986	,400	,259946	1,000	,638	1,292199	1,000	,881
-,329139	,986	,405	,290135	1,000	,643	1,344701	1,000	,886
-,325122	,986	,411	,320329	1,000	,649	1,386019	1,000	,892
-,312514	,986	,416	,325461	1,000	,654	1,432367	1,000	,897
-,290483	,986	,422	,335740	1,000	,659	1,470488	1,000	,903
-,277192	,986	,427	,347343	1,000	,665	1,505490	1,000	,908
-,265076	1,000	,427	,365207	1,000	,670	1,534423	1,000	,914
-,255973	1,000	,438	,387857	1,000	,676	1,537435	1,000	,919
-,255418	1,000	,443	,401106	1,000	,681	1,540833	1,000	,924
-,241443	1,000	,449	,407431	1,000	,686	1,558718	1,000	,930
-,231499	1,000	,451	,412773	1,000	,692	1,631435	1,000	,935
-,227511	1,000	,454	,421747	1,000	,697	1,694258	1,000	,941
-,218066	1,000	,459	,436685	1,000	,703	1,702891	1,000	,946
-,190869	1,000	,465	,446797	1,000	,708	1,743179	1,000	,951
-,168710	1,000	,470	,448143	1,000	,714	1,814476	1,000	,954
-,157615	1,000	,476	,448988	1,000	,719	1,875300	1,000	,957
-,142357	1,000	,481	,450441	1,000	,724	2,017819	1,000	,962
-,133404	1,000	,486	,455125	1,000	,730	2,194771	1,000	,968
-,124323	1,000	,492	,470852	1,000	,735	2,398647	1,000	,973
-,100860	1,000	,497	,506559	1,000	,741	2,490104	1,000	,978
-,085453	1,000	,503	,534573	1,000	,746	2,531623	1,000	,984
-,083167	1,000	,508	,552330	1,000	,751	2,900100	1,000	,989
-,056008	1,000	,514	,567843	1,000	,757	3,252935	1,000	,995
-,029663	1,000	,519	,585921	1,000	,762	4,261311	1,000	1,000
-,025411	1,000	,524	,602396	1,000	,768			
-,020707	1,000	,530	,626243	1,000	,773			
-,017838	1,000	,535	,658911	1,000	,778			
-,013227	1,000	,541	,674040	1,000	,784			
-,002121	1,000	,546	,680669	1,000	,789			
,007243	1,000	,551	,684002	1,000	,795			
,013910	1,000	,557	,694879	1,000	,800			
,025962	1,000	,562	,710328	1,000	,805			
,034949	1,000	,565	,725029	1,000	,811			
,049018	1,000	,568	,753514	1,000	,816			
,065536	1,000	,573	,785030	1,000	,820			
,067502	1,000	,578	,791327	1,000	,822			
,085622	1,000	,584	,814918	1,000	,827			
,106115	1,000	,589	,848710	1,000	,832			
,119427	1,000	,595	,891319	1,000	,838			
,132889	1,000	,600	,917153	1,000	,843			
,137919	1,000	,605	,931213	1,000	,849			
,139351	1,000	,611	,938051	1,000	,854			

a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Tab. 7.7: Daten KKG (mm<sup>2</sup>)

Koordinaten für Testergebnis: TwKKG								
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-3,0437	,000	,000	-4,157	,333	,434	,6206	,667	,855
-1,9550	,000	,013	-3,729	,333	,447	,6535	,692	,855
-1,7061	,026	,013	-3,172	,333	,461	,6734	,718	,855
-1,5113	,051	,013	-2,514	,333	,474	,7745	,769	,855
-1,4621	,077	,013	-2,206	,359	,474	,8937	,769	,865
-1,4454	,077	,026	-1,689	,359	,487	1,0206	,769	,868
-1,4055	,077	,039	-1,485	,385	,487	1,1720	,769	,882
-1,3676	,077	,053	-1,180	,385	,500	1,2211	,795	,882
-1,3643	,077	,066	-0,874	,385	,513	1,2729	,795	,895
-1,3277	,077	,079	-0,730	,410	,513	1,2927	,795	,908
-1,2881	,077	,092	-0,590	,410	,526	1,3061	,821	,908
-1,2753	,077	,105	-0,471	,410	,539	1,3300	,821	,921
-1,2412	,077	,118	-0,355	,410	,553	1,3883	,846	,921
-1,1824	,077	,132	-0,001	,436	,553	1,4679	,846	,934
-1,1427	,103	,132	,0403	,436	,566	1,5257	,872	,934
-1,1338	,103	,145	,0518	,436	,579	1,5519	,872	,947
-1,1286	,103	,158	,0582	,462	,579	1,6204	,872	,961
-1,1035	,103	,171	,0896	,462	,592	1,6838	,897	,961
-1,0599	,128	,171	,1234	,487	,592	1,7168	,923	,961
-1,0245	,154	,171	,1337	,487	,605	1,8413	,949	,961
-9,998	,154	,184	,1816	,487	,618	1,9634	,949	,974
-9,9409	,179	,184	,2386	,487	,632	2,0708	,974	,974
-8,890	,179	,197	,2562	,487	,645	2,2588	,974	,987
-8,590	,179	,211	,2659	,487	,658	2,7256	1,000	,987
-8,280	,179	,224	,2736	,487	,671	2,8957	1,000	,988
-8,107	,205	,224	,2820	,513	,671	3,4597	1,000	,993
-7,933	,205	,237	,3114	,513	,684	4,0891	1,000	1,000
-7,863	,205	,250	,3501	,538	,684			
-7,762	,205	,263	,3662	,538	,697			
-7,662	,231	,263	,3799	,538	,711			
-7,637	,231	,276	,3948	,538	,724			
-7,595	,231	,289	,4145	,564	,724			
-7,390	,231	,303	,4380	,564	,737			
-7,000	,256	,303	,4502	,564	,750			
-6,554	,256	,316	,4605	,564	,763			
-6,281	,256	,329	,4677	,590	,763			
-6,219	,256	,342	,4888	,590	,776			
-5,989	,282	,342	,5068	,590	,789			
-5,532	,282	,355	,5203	,615	,789			
-5,276	,282	,368	,5418	,615	,803			
-5,142	,282	,382	,5514	,641	,803			
-4,994	,308	,382	,5650	,641	,816			
-4,920	,333	,382	,5866	,641	,829			
-4,4849	,333	,395	,5987	,667	,829			
-4,4798	,333	,408	,6039	,667	,842			
-4,4545	,333	,421						

a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Koordinaten für Testergebnis: TmKKG								
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-3,0984	,000	,000	-,3858	,367	,459	,2835	,700	,697
-2,0523	,000	,009	-,3722	,367	,468	,3019	,733	,697
-1,8597	,033	,009	-,3266	,367	,477	,3299	,767	,697
-1,6268	,033	,018	-,2749	,367	,486	,3370	,767	,706
-1,4734	,033	,028	-,2632	,400	,486	,3418	,767	,716
-1,3579	,067	,028	-,2587	,433	,486	,3516	,767	,725
-1,2903	,100	,028	-,2539	,433	,495	,3695	,767	,734
-1,2639	,100	,037	-,2505	,467	,495	,4059	,767	,743
-1,2514	,100	,046	-,2261	,467	,505	,4518	,767	,752
-1,2196	,133	,046	-,2015	,467	,514	,4798	,800	,752
-1,1909	,167	,046	-,1843	,473	,514	,5069	,800	,761
-1,1804	,167	,055	-,1799	,486	,520	,5279	,800	,771
-1,1369	,167	,064	-,1563	,500	,523	,5542	,800	,780
-1,0646	,167	,073	-,1466	,500	,532	,5944	,800	,789
-,9633	,167	,083	-,1331	,510	,541	,6253	,833	,789
-,8883	,167	,092	-,1212	,512	,550	,6433	,833	,798
-,8731	,167	,101	-,1150	,512	,560	,6597	,833	,807
-,8509	,167	,110	-,1097	,515	,569	,7102	,867	,807
-,8276	,167	,119	-,0941	,517	,578	,7489	,900	,807
-,8120	,167	,128	-,0643	,518	,578	,7543	,933	,807
-,8001	,167	,138	-,0537	,533	,578	,8173	,967	,807
-,7921	,167	,147	-,0440	,533	,580	,9212	,967	,817
-,7829	,167	,156	-,0353	,542	,580	,9761	,967	,826
-,7721	,167	,165	-,0183	,545	,587	1,0057	,967	,835
-,7559	,167	,174	,0026	,551	,596	1,0254	,967	,844
-,7460	,167	,183	,0225	,551	,606	1,1761	,967	,853
-,7366	,167	,193	,0409	,567	,606	1,3320	,967	,862
-,7278	,167	,202	,0554	,567	,615	1,3620	,967	,872
-,7258	,167	,211	,0713	,600	,618	1,4191	,967	,881
-,7232	,200	,211	,0873	,600	,624	1,5267	,967	,887
-,7087	,200	,220	,1042	,600	,633	1,6452	,967	,890
-,6927	,200	,229	,1081	,600	,642	1,8443	1,000	,890
-,6702	,233	,229	,1109	,600	,651	1,8667	1,000	,899
-,6477	,233	,239	,1239	,600	,661	1,9232	1,000	,908
-,6437	,267	,239	,1384	,626	,661	1,9740	1,000	,917
-,6423	,267	,257	,1453	,633	,661	2,0333	1,000	,927
-,6400	,267	,266	,1660	,633	,670	2,0852	1,000	,936
-,6346	,267	,275	,1885	,633	,679	2,1391	1,000	,945
-,6265	,267	,284	,2082	,633	,688	2,3253	1,000	,954
-,5959	,267	,294	,2199	,633	,699	2,4658	1,000	,963
-,5679	,267	,303	,2287	,633	,690	2,4768	1,000	,972
-,5582	,267	,312	,2407	,633	,697	2,5249	1,000	,982
-,5376	,267	,321	,2534	,666	,697	2,8467	1,000	,988
-,5139	,267	,330	,2678	,667	,697	3,1869	1,000	,991
-,4980	,300	,330	,2746	,700	,697	3,8642	1,000	,993
-,4930	,300	,339				4,6712	1,000	1,000
						4,8072	1,000	1,000

a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1.

Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

b Geschlecht = **Männlich**



Koordinaten für Testergebnis: TmwKKG								
Koordinaten für Testergebnis: TmwKKG								
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-3,2357	,014	,000	-2,166438	,667	,005	-1,013415	,957	,141
-3,1497	,043	,000	-2,158169	,681	,005	-1,008415	,957	,142
-3,0596	,058	,000	-2,149622	,696	,005	-1,001093	,957	,144
-2,9698	,072	,000	-2,138489	,710	,005	-,961276	,957	,146
-2,9130	,087	,000	-2,126779	,725	,005	-,942749	,957	,151
-2,8619	,101	,000	-2,118744	,725	,011	-,932754	,957	,157
-2,8264	,116	,000	-2,107590	,739	,011	-,925686	,971	,157
-2,8186	,130	,000	-2,090922	,754	,011	-,920558	,971	,162
-2,8003	,145	,000	-1,993098	,768	,011	-,914981	,971	,168
-2,7790	,159	,000	-1,903778	,783	,011	-,913677	,971	,173
-2,7667	,174	,000	-1,887025	,797	,011	-,894205	,971	,178
-2,7510	,188	,000	-1,866169	,812	,011	-,871576	,971	,184
-2,7338	,203	,000	-1,847109	,826	,011	-,863243	,971	,189
-2,7239	,217	,000	-1,827599	,826	,016	-,839695	,971	,195
-2,7105	,232	,000	-1,798367	,826	,022	-,808924	,971	,200
-2,6782	,246	,000	-1,764904	,841	,022	-,794009	,971	,205
-2,6569	,261	,000	-1,727211	,841	,027	-,784585	,971	,211
-2,6348	,275	,000	-1,679260	,855	,027	-,777085	,971	,216
-2,6118	,290	,000	-1,645070	,870	,027	-,774863	,971	,222
-2,5971	,304	,000	-1,588658	,870	,032	-,773068	,986	,222
-2,5749	,333	,000	-1,545408	,870	,038	-,770845	,986	,227
-2,5599	,348	,000	-1,523228	,884	,038	-,745139	,986	,232
-2,5524	,362	,000	-1,496132	,884	,043	-,717531	,986	,238
-2,5473	,377	,000	-1,488974	,899	,043	-,698257	,986	,243
-2,5420	,391	,000	-1,481965	,913	,043	-,682167	,986	,249
-2,5239	,406	,000	-1,464443	,913	,049	-,678491	,986	,254
-2,5057	,420	,000	-1,418800	,913	,054	-,674859	,986	,259
-2,4969	,435	,000	-1,377324	,913	,059	-,661076	,986	,265
-2,4842	,449	,000	-1,360913	,913	,065	-,646866	,986	,270
-2,4719	,464	,000	-1,350272	,928	,065	-,633276	,986	,276
-2,4425	,478	,000	-1,349331	,928	,070	-,618809	,986	,281
-2,4175	,493	,000	-1,295547	,928	,076	-,613275	,986	,286
-2,4141	,507	,000	-1,235053	,928	,081	-,603894	,986	,292
-2,4071	,522	,000	-1,221976	,928	,086	-,564491	,986	,297
-2,3905	,536	,000	-1,208018	,942	,086	-,521908	,986	,303
-2,3739	,551	,000	-1,163977	,957	,086	-,513018	,986	,308
-2,3596	,565	,000	-1,124835	,957	,092	-,509211	,986	,314
-2,3478	,580	,000	-1,111629	,957	,097	-,505022	,986	,319
-2,3367	,580	,005	-1,099983	,957	,103	-,504125	,986	,324
-2,3139	,594	,005	-1,098616	,957	,108	-,496817	,986	,330
-2,2934	,609	,005	-1,097953	,957	,114	-,482137	,986	,335
-2,2736	,623	,005	-1,080859	,957	,119	-,470470	,986	,341
-2,2634	,629	,005	-1,059918	,957	,124	-,457905	,986	,346
-2,2428	,634	,005	-1,048186	,957	,130	-,439133	,986	,351
-2,2247	,638	,005	-1,040532	,957	,135	-,426248	,986	,357
-2,1799	,652	,005	-1,025461	,957	,141			

Koordinaten für Testergebnis: TmwKKG								
Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität	Positiv, wenn $\leq$ (a)	Sensi- tivität	1 – Spezifität
-,423096	,986	,362	,139351	1,000	,611	,938051	1,000	,854
-,418715	,986	,368	,156197	1,000	,616	,975660	1,000	,859
-,408971	,986	,373	,193378	1,000	,622	1,041068	1,000	,865
-,401813	,986	,378	,223876	1,000	,627	1,081070	1,000	,870
-,396620	,986	,384	,245586	1,000	,632	1,177100	1,000	,876
-,379632	,986	,389	,259946	1,000	,638	1,292199	1,000	,881
-,357516	,986	,395	,290135	1,000	,643	1,344701	1,000	,886
-,340550	,986	,400	,320329	1,000	,649	1,386019	1,000	,892
-,329139	,986	,405	,325461	1,000	,654	1,432367	1,000	,897
-,325122	,986	,411	,335740	1,000	,659	1,470488	1,000	,903
-,312514	,986	,416	,347343	1,000	,665	1,505490	1,000	,908
-,290483	,986	,422	,365207	1,000	,670	1,534423	1,000	,914
-,277192	,986	,427	,387857	1,000	,676	1,537435	1,000	,919
-,265076	1,000	,427	,401106	1,000	,681	1,540833	1,000	,924
-,255973	1,000	,438	,407431	1,000	,686	1,558718	1,000	,930
-,255418	1,000	,443	,412773	1,000	,692	1,631435	1,000	,935
-,241443	1,000	,449	,421747	1,000	,697	1,694258	1,000	,941
-,227511	1,000	,454	,436685	1,000	,703	1,702891	1,000	,946
-,218066	1,000	,459	,446797	1,000	,708	1,743179	1,000	,951
-,190869	1,000	,465	,448143	1,000	,714	1,875300	1,000	,957
-,168710	1,000	,470	,448988	1,000	,719	2,017819	1,000	,962
-,157615	1,000	,476	,450441	1,000	,724	2,194771	1,000	,968
-,142357	1,000	,481	,455125	1,000	,730	2,398647	1,000	,973
-,133404	1,000	,486	,470852	1,000	,735	2,490104	1,000	,978
-,124323	1,000	,492	,506559	1,000	,741	2,531623	1,000	,984
-,100860	1,000	,497	,534573	1,000	,746	2,900100	1,000	,989
-,085453	1,000	,503	,552330	1,000	,751	3,252935	1,000	,995
-,083167	1,000	,508	,567843	1,000	,757	3,807213	1,000	,997
-,056008	1,000	,514	,585921	1,000	,762	4,541311	1,000	1,000
-,029663	1,000	,519	,602396	1,000	,768			
-,025411	1,000	,524	,626243	1,000	,773			
-,020707	1,000	,530	,658911	1,000	,778			
-,017838	1,000	,535	,674040	1,000	,784			
-,013227	1,000	,541	,680669	1,000	,789			
-,002121	1,000	,546	,684002	1,000	,795			
,007243	1,000	,551	,694879	1,000	,800			
,013910	1,000	,557	,710328	1,000	,805			
,025962	1,000	,562	,725029	1,000	,811			
,049018	1,000	,568	,753514	1,000	,816			
,065536	1,000	,573	,791327	1,000	,822			
,067502	1,000	,578	,814918	1,000	,827			
,085622	1,000	,584	,848710	1,000	,832			
,106115	1,000	,589	,891319	1,000	,838			
,119427	1,000	,595	,917153	1,000	,843			
,132889	1,000	,600	,931213	1,000	,849			
,137919	1,000	,605						

a Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

## 8 Literaturverzeichnis

1. **Abadie et al**; Recommendations for the use of new methods to assess the efficacy of DMOAD's; OsteoArthritis Research Society International; Osteoarthritis and Cartilage, Vol 7, 1999; 430-433
2. **Beatti K. A. et al**; Minimum joint space width and tibial cartilage morphology in the knees of healthy individuals - A cross-sectional study; BMC Musculoskeletal Disorders; 2008; 9/119; 1-9
3. **Bedson J, Croft P**; The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis- A systematic search and summary of the literature; BMC Musculoskeletal Disorders; 2008; 9/116; 1-11;
4. **Bellamy N., et al**; Validation study of WOMAC, a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patient with osteoarthritis of the hip or knee; J. Rheumatol; 1988; 15; 1833-1840
5. **Benz K. et al**; Gelenkknorpel, Arthrose und zelluläre Reparatur; Trauma und Berufskrankheit; 2007; 4; 235-241
6. **Boergard T et al**, Correlation between radiographically diagnosed osteophytes and magnetic resonance detected cartilage defects in the patellofemoral joint; Ann. Rheum. Dis.; 1998; 57; 395-400
7. **Brandt, K D, et al**; Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease; Annals of the Rheumatic Diseases; 2006; 65; 1261-1264
8. **Bruder, E. et al**; Pathologie degenerativer Gelenkerkrankungen; Urban und Fischer Verlag; 2008; 1089-1092
9. **Buckland-Wright C**; Radiographic assessment of osteoarthritis: comparison between existing methodologies; Osteoarthritis and Cartilage; 1999; 7; 430-433
10. **Burgkart R., Glaser C.**; Feasibility of T and Z Score from Magnetic Resonanz Imaging Data for Quantification of Cartilage Loss in Osteoarthritis; Arthritis and Rheumatism; 2003; 48; 2829-2835
11. **Cicuttini F. M. et al**; Factors affecting knee cartilage volume in healthy men; Rheumatology; 2003; 42; 258-262
12. **Croft P, Coggon D, Cruddas M, Coper C**; Osteoarthritis of the hip: an occupational disease of farmers; BMJ; 1992; 304; 1269-1272
13. **Dreinhöfer, K.**; Erkrankungen der Haltungs- und Bewegungsorgane – Epidemiologie; karsten.dreinhoefen@uni-ulm.de; 2007; 1-6
14. **Drenckhan D.**; Allgemeine Gelenk- und Knochenlehre; Benninghof - Anatomie 1; Urban und Fischer Verlag; 2008; 254-260
15. **Drees P. et al**; Das gemeinsame Auftreten von Osteoporose und Arthrose und der Nutzen von Knochenstoffwechselmarker; Rheumatologie; 2005; 64; 488-498

16. **Eckstein et al**; MR-Chondrovolumetrie mittels fettunterdrückter FLASH-3D-Sequenz; Radiologe; 1995; 35; 87-93
17. **Eckstein F. et al**; Aktuelle Aspekte der funktionellen Anpassung und der mechanisch bedingten Degeneration des Gelenkknorpels: Teil I; Sportorthopädie und Sporttraumatologie; 1996; 12.3; 197-205
18. **Eckstein F. et al**; Aktuelle Aspekte der funktionellen Anpassung und der mechanisch bedingten Degeneration des Gelenkknorpels, Teil II: neue Perspektiven durch die Magnetresonanztherapie; Sportorthopädie und Sporttraumatologie; 1997; 13.1; 28-36
19. **Eckstein F., M. Felsch**; Interindividual variability and correlation among morphological parameters of knee joint cartilage plates: analysis with three-dimensional MR-imaging; Osteoarthritis and Cartilage; 2001; 9; 101-111
20. **Eckstein, F., et al**; Neue Möglichkeiten mit der Magnetresonanztherapie; Der Allgemeinarzt; 2001; 13; 959-963
21. **Eckstein F, Englmeier KH, Reiser M.**; Quantitative Knorpelanalyse mit der Magnetresonanztomographie; Rheumatologie; 2002; 61; 250-259
22. **Eckstein F., Glaser C.**; Measuring Cartilage Morphology with quantitative Magnetic Resonance Imaging; Seminars in Musculoskeletal Radiology; 2004; Vol.8, No 4; 329-353
23. **Eckstein F. et al**; Magnetic Resonance Imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis: morphological assessments; Osteoarthritis Research Society International; Elsevier Ltd; 2006; 1-44
24. **Eckstein, F. et al**; Imaging of knee osteoarthritis: data beyond the beauty; Current Opinion in Rheumatology; 2007; 19/5; 435-443
25. **Engelhardt M.**; Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa; Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin; 2003; 54/6; 171-175
26. **Emrani B.S. et al**; Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis; Osteoarthritis and Cartilage; 2008; 16; 873-882
27. **Engelhardt M.**; Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa; Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin; 2003; 54/6; 171-175
28. **Farber S.C. et al**; Messungen von Knorpelvolumen und -dicke mit der MRT; Medizin im Bild; 1998; 5; 7-11
29. **Felson, D.T. et al**; Osteoarthritis: Is it a Disease of Cartilage or Bone?; Arthritis & Rheumatism; 2004; 50; 341-344
30. **Freiwald, J.**; Bewegung und Sport bei Arthrose; Sportorthopädie, Sporttraumatologie; 2003; 19; 197-206
31. **Gavazzeni, A. et al**; Die Bestimmung der quantitativen Verteilung des hyalinen Knorpelgewebes mittels Magnetresonanztomographie: Welches ist die geeignete Sequenz?; Sportorthopädie/Sporttraumatologie - Grundlagen/ Diagnostik; 1995; 11.3; 176-182

32. **Gesundheitsbericht für Deutschland**; Kapitel Arthrose; Statistisches Bundesamt, Krankenhausdiagnosestatistik; 1998; 1-6
33. **Gesundheitsberichterstattung des Bundes**; Gesundheit in Deutschland, 2006 – Kapitel Arthrose; 2007; 1-26
34. **Glaser C. et al**; Volumen und Dicke des Gelenkknorpels – Quantitative Analyse mit Hilfe der MRT; Das Patellofemorale Schmerzsyndrom; Referate des Internationalen Symposiums der Medizinischen Hochschule Hannover; Steinkopff Verlag; 2000; 39- 50
35. **Glaser C., Faber S. et al**; Optimization and validation of a rapid high resolution T1-w 3D FLASH water excitation MRI sequence for the quantitative assessment of articular volume and thickness; Magnetic Resonance Imaging; 2001;19; 177-185
36. **Glaser C., R. Burgkart**; Femoral-Tibial Cartilage Metrics from coronal MR-Image Data: Technique, Test-Retest Reproducibility and Findings in Osteoarthritis; Magnetic Resonance in Medicine; 2003; 50; 1229-1236
37. **Glaser, C.**; Knorpelbildung; Radiologe; 2006;46, 16-25
38. **Glaser C.**; Quantitative 3D MR evaluation of autologous chondrocyte implantation in the knee: feasibility and initial results; Osteoarthritis and cartilage; 2007; 2; 1-10
39. **Graichen H. et al**; Quantitative Assessment of Cartilage Status in Osteoarthritis by Magnetic Resonance Imaging: Technical Validation for Use in Analysis of Cartilage Volume and further Morphologic Parameters; Arthritis and Rheumatism; 2004; 50/3; 811-816
40. **Graichen H. et al**; Accuracy of quantitative MRI in the detection of ex vivo focal cartilage defects; Ann. Rheum. Dis; 2005; 64; 1120-1125
41. **Haase A., Frahm J., Matthaei D.**; FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip angle pulses; J Magn. Reson.; 1986; 67; 258-266
42. **Hannan M.T. et al**; Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee; J. Rheumatol.; 2000; 27; 1513-1517
43. **Heudorfer, L. et.al**; Präzision MRT-basierter Gelenkflächen- und Knorpeldickenanalyse im Kniegelenk.; Biomed. Technik; 2000; 45; 304-310
44. **Hudelmaier M.**; Altersabhängige Veränderungen der Morphologie und des Deformationsverhaltens der Kniegelenkknorpels; Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades; Med. Fakultät der LMU, München; 2001; 1–64
45. **Hudelmaier, M., Glaser C., et al**; Age-Related Changes in the Morphology and Deformational Behavior of Knee Joint Cartilage; Arthritis & Rheumatism, 2001; 44/11; 2556-2561
46. **Hunter, D. J. et al**; The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis Knee MRI and the validity of bone-marrow lesion assessment: BLOKS (Boston-Leeds Osteoarthritis Knee Score); Ann. Rheum. Dis.; 2008; 67; 206-211
47. **Hunter, J.**; Advanced Imaging in Osteoarthritis; Bulletin of the NYU Hospital for Joint Disease; 2008; 66/3; 251-260

48. **Hunter, D. J. et al**; Review: Radiologic markers of osteoarthritis progression; *Curr Opin Rheumatol.*; 2009; 21/2; 110-117
49. **Hunter, D. J. et al**; Relation of regional cartilage morphometrie and meniscal position by MRI to joint space width in knee radiographs; *Osteoarthritis Cartilage*; 2009; 09; 1170-1176
50. **Hunter, D. J. et al**; Region of interest analysis: By selecting regions with denuded areas can we detected greater amounts of change?; *Osteoarthritis Cartilage*; 2010; 18/2; 175-183
51. **Hunter, D. J. et al**; Can cartilage loss can be detected in knee osteoarthritis patients with 3-6 months observation using advantage image analysis of 3T MRI?; *Osteoarthritis Cartilage*; 2010; 18/5; 677-683
52. **Hutton C.W.**; Generalised osteoarthritis an evolutionary problem; *Lancet*; 1987; 27; 1463-1465
53. **Hyhlik-Dürr A., Burgkart R.**; MR-basierte Quantifizierung des Knorpelverlustes bei Gonarthrose; *Sportorthopädie/Sporttraumatologie - Grundlagen/ Diagnostik*; 1999; 15.1; 44-46
54. **Imhof, H. et al**; Degenerative joint disease: Cartilage or vascular disease?; *Skeletal Radiology*; 1997; 26; 398-403
55. **Jones G. et al**; Early radiographic osteoarthritis is associated with substantial changes in cartilage volume and tibial bone surface area in both males and females; *Osteoarthritis and Cartilage*; 2004; 12; 169-174
56. **Kellgren J. H., Lawrence J. S.**; Radiological assessment of osteoarthritis; *Ann. Rheum. Dis.*; 1957; 16; 494-501
57. “**Kölner Symposium**”, Thema Arthrose; Script verschiedener Autoren; 2002; 1-49
58. **Kornat, P. R. et al**; MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS) – inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system; *Skeletal Radiology*; 2005/34; 95-102
59. **Kramer, J. et al** ; Bildgebende Untersuchungen des Patellofemoralgelenks; *Der Orthopäde* 9/2008 (37); 818-834
60. **Kudlacek S.**; *Journal für Mineralstoffwechsel*; 1998; 5/4; 21-26
61. **Le Graverand M.-P. et al**; Change in regional morphology and joint space width in osteoarthritis participants versus healthy controls: a multicentre study using 3.0 Tesla MRI and Lyon-Schuss radiography; *Ann Rheum Dis.*; 2010; 69/1; 155-162
62. **Link, Th. et al**; Osteoarthritis: MR Imaging Findings in Different Stages of Disease and Correlation with clinical Findings; *Radiology*; 2003; 226; 373-381
63. **Lösch et al**; 3D-MR-Chondro-Grassometrie – eine Methode zur nichtinvasiven, automatisierten, dreidimensionalen Bestimmung der Knorpeldicke mittels Magnetresonanztomographie; *Sportorthopädie/Sporttraumatologie*; 1995; 11.3; 183-186

64. **Mansmann, Prof. Dr. U.**; Medizinische Biometrie: Der diagnostische Test; Institut f. Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie LMU München; 1-34
65. **Marti C. et al**; Cartilage Oligometric Matrix Protein (COMP): Die Rolle eines nichtkollagenen Knorpel-Matrix-Proteins als Marker der Krankheitsaktivität und Gelenkzerstörung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Arthrose; Zeitschrift für Rheumatologie; 1991; 58; 79-87
66. **Martinek, V.**; Anatomie und Pathophysiologie des hyalinen Knorpels; Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin; 2003; 54/6; 166-170
67. **Mazzuca St. et al**; Riskfactor for early radiographic changes of tibiofemoral osteoarthritis; Ann Rheum Dis.; 2007; 66; 394-399
68. **Mcalindon, T. E.**; Regional musculoskeletal pain - the knee; Baillieres Best Pract. Res.; Clin. Rheumatol.; 1999; 13; 329-344
69. **Merx H. et al**; Sozialmedizinische Bedeutung der Arthrose in Deutschland; Orthopädie und Unfallchirurgie; 2007; 145; 421-429
70. **Mühlbauer R. et al**; Knorpelvolumina im Kniegelenk von Sportlern und Nicht-Sportlern – eine quantitative Analyse mittels Magnetresonanztomografie; Sportorthopäde/ Sporttraumatologie; 1998; 14.3; 117-121
71. **Nuki G.**; Osteoarthritis, a problem of joint failure; Zeitschrift für Rheumatologie; 1999; 58; 142-147
72. **Peterfy, C.**; Imaging of disease process; Current Opinion in Rheumatology; 2002; 14; 590-596
73. **Peterfy, C. G. et al**; Whole organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis; Osteoarthritis Cartilage; 2004; 12; 177-190
74. **Peterfy C. et al**; Workshop for consensus on osteoarthritis imaging; Osteoarthritis Cartilage; 2006; 14 (Suppl 1); 1-4
75. **Pykett II. et al**; Principles of nuclear magnetic resonance imaging; Radiologie, 1982, 143; 157-168
76. **Rauscher I. et al**; Meniscal Measurement of T1 and T2 at MR Imaging in healthy Subjects and Patients with Osteoarthritis; Radiology; 2008; 249; 591-611
77. **Raynauld J.-P. et al**; Quantitative Magnetic Resonance Imaging; Evaluation of Knee Osteoarthritis Progression over two Years and Correlation with clinical Symptoms and radiologic Chances; Arthritis and Rheumatism; 2004; 50/2
78. **Reginster J. Y., Khaltsev N. G.**; Introduction and WHO perspective on the global burden of musculoskeletal conditions; Rheumatology; 2002; 41/Suppl. 1, 1-2
79. **Reichenbach S. et al**; Prevalence of bone attrition on knee radiographs and MRI in a communitybased cohort; Osteoarthritis Cartilage; 2008; 16; 1005- 1010

80. **Roemer F. W., Eckstein F., Guermazi A.;** Magnetic resonance imaging based semiquantitative and quantitative assessment in osteoarthritis; *Rheum. Dis. Clin. North Am.*; 2009; 35/3; 521-555
81. **Saal A. et al;** Macroscopic and radiological grading of osteoarthritis correlates inadequately with cartilage height and histologically demonstrable damage to cartilage structure; *Rheumatol Int.*; 2005; 25; 161-168
82. **Samuels, J. et al;** Osteoarthritis – A tale of Three Tissues; *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Disease*; 2008; 66/3; 244-250 .
83. **Schild, Prof. H.;** MRI made easy; 2. Auflage; Schering Deutschland GmbH; 1997, 1-104
84. **Schiphof, D.;** Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis; *Ann Rheum Dis.*; 2008; 67; 1034-1036
85. **Schiphof D., et al;** Good reliability, questionable validity of 25 classification criteria of knee osteoarthritis: a systematic appraisal; *Journal of Clinical Epidemiology*; 2008; 61/12; 1205-1215
86. **Schnier M. et al;** Relevanz suszeptibilitätsinduzierter geometrischer Fehlkodierungen für die Validität MR-basierter Knorpelvolumen und Dickenmessungen in Kniegelenk; *Bio-medizinische Technik*; 1998; 43/9; 243-248
87. **Sittek H. et al;** Assessment of normal patellar cartilage volume and thickness using MRI: an analysis of currently available pulse sequences; *Skeletal Radiol.*; 1996; 25; 55-62
88. **Stammburger T.;** Entwicklung von Bildverarbeitungsmethoden zur quantitativen Analyse des Gelenkknorpels in der Magnetresonanztomographie; Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades, Med. Fakultät der LMU München; 1999; 1-165
89. **Stammburger, Th. et. al;** Determination of 3D Cartilage Thickness Data from MR Imaging: Computational Method and Reproducibility in the living; *Magnetic Resonanz in Medizin*; 1999; 41; 529-536
90. **Statistisches Bundesamt und Gesundheitsberichterstattung des Bundes;** Gesundheit in Deutschland; 2006; 1-23
91. **Swoboda B.;** Aspekte der epidemiologischen Arthroseforschung; *Orthopäde*; 2001; 30; 834-840
92. **Tarhan S., Unlu Z.;** Magnetic resonance imaging and ultrasonographic evaluation of the patients with knee osteoarthritis: a comparative study; *Clin. Rheumatol*; 2003; 22; 181-188
93. **Theiler, R.;** Arthrose, Epidemiologie, Diagnose und Differenzialdiagnose, Abklärung und Dokumentation; *PRAXIS Schweiz Med. Forum*; 2002; 23; 555-561
94. **„Ulmer-Osteoarthrose-Studie“ -** Klinisch Epidemiologie von Hüft- und Kniegelenksarthrosen: Eine Übersicht über die Ergebnisse; *Zeitschrift für Rheumatologie*; 2002; 61/3; 244-249
95. **Van Sasse et al;** Epidemiology of osteoarthrosis; *Ann. Rheum Dis.*; 1998; 48; 271-281



96. **Watt, I.**; Arthrose – eine oder viele Erkrankungen?; *Der Radiologe*; 2000; 40; 1134-1140
97. **WHO Scientific Group**; Prevention and Management of Osteoporosis; WHO Technical Report Series; 2000; 921; 1-166
98. **Wijayarante S. P. et al**; The determinants of change in patella cartilage volume – a cohort study of middle-age women; *Rheumatology*; 2008; 47/9; 1426-1429
99. **Wluka A. E., Hanna F. S. et al**; Osteoarthritis and the postmenopausal woman: Epidemiological, magnetic resonance and radiological findings; *Semin. Arthritis Rheum.*; 2004; 34/3; 631-636
100. **Woolf, Anthony D.**; „Burden of major musculoskeletal conditions“; *Bulletin of the World Health Organization*; 2003; 81; 646-656 .
101. **Zacher, J. et al**; Imaging of osteoarthritis of the peripheral joints; *Zeitschrift für Rheumatologie*; 2007; 66; 257-266

## 9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<u>Abbildungen:</u>	Seite	
Abb. 1.1:	Der histologische Aufbau des hyalinen Knorpels	2
Abb. 1.2:	Schematische Darstellung eines Proteoglykan-Hyaluronsäurekomplexes gebunden an eine Kollagenfibrille	2
Abb. 1.3:	Die 4 Zonen des hyalinen Knorpels	3
Abb. 1.4:	Schematische Darstellung von Knorpelläsionen	4
Abb. 1.5:	Molekulare Pathogenese der Osteoarthritis	4
Abb. 1.7:	Sagittaler Schnitt durch ein Kniegelenk dieser Studie	10
Abb. 1.8:	Die AUC-Kurve	13
Abb. 1.9:	Der Schwellenwert	14
Abb. 2.1:	Sag. Darstellung des patellaren Knorpels eines Gesunden, vor dem Segmentierungsprozess	20
Abb. 2.2:	Darstellung des gesunden patellaren Knorpels nach Durchführung des Segmentierungsprozesses.	20
Abb. 2.3:	Sag. Darstellung des patellaren Knorpels eines Arthrosepatienten vor dem Segmentierungsprozess	20
Abb. 2.4:	Darstellung des arthrotisch veränderten Knorpels nach Durchführung des Segmentierungsprozesses	20
Abb. 2.5:	Verfahren zur Berechnung der Knorpeldicke (a)	21
Abb. 2.6:	Verfahren zur Berechnung der Knorpeldicke (b)	21
Abb. 2.7:	Triangulierung	21
Abb. 2.8:	3D-Bild einer in dieser Studie segmentierten Patella-Knorpeloberfläche	21
Abb. 2.9:	Ermittlung des kostengünstigsten Schwellenwertes über die Steigung der ROC-Kurve	24
Abb. 3.1:	Häufigkeitsverteilung des Parameters Volumen, aufgeteilt nach Diagnose	25
Abb. 3.2:	Häufigkeitsverteilung des Parameters Volumen, aufgeteilt nach Diagnose und Geschlecht	25
Abb. 3.3:	Häufigkeitsverteilung des Parameters Mittlere Dicke, aufgeteilt nach Diagnose	25
Abb. 3.4:	Häufigkeitsverteilung des Parameters Mittlere Dicke, aufgeteilt nach Diagnose und Geschlecht	25
Abb. 3.5:	Häufigkeitsverteilung des Parameters KKG, aufgeteilt nach Diagnose	26
Abb. 3.6:	Häufigkeitsverteilung des Parameters KKG, aufgeteilt nach Diagnose und Geschlecht	26
Abb. 3.7:	Häufigkeitsverteilung des Parameters Vol/KKG, aufgeteilt nach Diagnose	27
Abb. 3.8:	Häufigkeitsverteilung des Parameters Vol/KKG, aufgeteilt nach Diagnose und Geschlecht	27
Abb. 3.9:	Häufigkeitsverteilung der T-Werte des Volumen, aufgeteilt nach Diagnose	28
Abb. 3.10:	Häufigkeitsverteilung der T-Werte des Volumen, aufgeteilt nach Diagnose und Geschlecht	28
Abb. 3.11:	Häufigkeitsverteilung der T-Werte der Mittleren Dicke, aufgeteilt nach Diagnose	28
Abb. 3.12:	Häufigkeitsverteilung der T-Werte der Mittleren Dicke, aufgeteilt nach Diagnose und Geschlecht	28
Abb. 3.13:	Häufigkeitsverteilung der T-Werte des Vol/KKG, aufgeteilt nach Diagnose	29
Abb. 3.14:	Häufigkeitsverteilung der T-Werte des Vol/KKG, aufgeteilt nach Diagnose und Geschlecht	29
Abb. 3.15:	ROC-Kurven der verschiedenen Parameter mit Untergruppen	30
Abb. 3.16:	Die KKG-ROC-Kurve mit der AUC von annähernd 0,5	31

Tabellen:

Tab. 1.1:	Original Tabelle der Arthrose-Stadien nach Kellgren und Lawrence	6
Tab. 1.2:	Originaltabelle von Schiphof zur Darstellung der unterschiedlichen Interpretationen des KL-Score	7
Tab. 2.1:	Stichprobenbeschreibung	18
Tab. 2.2:	Arthrose-Stadien nach der originalen Kellgren-Lawrence-Tabelle	18
Tab. 2.3:	Verteilung der Arthrotiker gemäß ihrem Kellgren-Lawrence-Score	18
Tab. 2.4:	Wertegruppen mit ihren entsprechenden Kürzeln und den Bezeichnungen der Einzelwerte	23
Tab. 3.1:	Übersicht der gemessenen Daten	27
Tab. 3.2:	Berechnete Vol/KKG-Werte	27
Tab. 3.3:	Übersicht der errechneten T-Werte	29
Tab. 3.4:	Statistische Aussagen der Parameter Volumen, Mittlere Dicke und Vol/KKG	32
Tab. 3.5:	Statistische Aussagen des Parameters KKG	32
Tab. 3.6:	Ausgewählte Koordinaten des Parameters Volumen	34
Tab. 3.7:	Ausgewählte Koordinaten des Parameters Mittlere Dicke	35
Tab. 3.8:	Ausgewählte Koordinaten des normierten Volumens	36
Tab. 3.9:	Überblick über die wesentlichsten Schwellenwert-Möglichkeiten	39
Tab. 7.1:	Gemessene und errechnete Daten	65
Tab. 7.2:	Häufigkeitsverteilung der gemessenen Daten und der errechneten T-Werte (grafische Darstellung)	66
Tab. 7.3:	ROC-Kurven der gemessenen Daten + errechneten T-Werte (grafische Darstellung)	67
Tab. 7.4:	Statistische Aussagen der AUC	68
Tab. 7.5:	Übersicht über verschiedene Schwellenwertmöglichkeiten	69
Tab. 7.6:	Sensitivität und Spezifität der Koordinaten	70
Tab. 7.7:	Daten der KKG	85

### III Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Herrn Privatdozenten Dr. med. Christian Glaser, Oberarzt des Instituts für klinische Radiologie des Universitätsklinikums Großhadern, München und derzeit Visiting Associate Professor, NYU Medical Center, Department of Radiology, dafür bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, dieses interessante Thema zu bearbeiten.

Ganz besonderen Dank an Frau Privatdozentin Dr. med. Sabine Weckbach, Oberärztin des Instituts für klinische Radiologie des Universitätsklinikums Großhadern, München, für ihre ausdauernde, stets nette und freundschaftliche Betreuung dieser Arbeit und ihre konstruktive Kritikpunkte, die zu der Güte dieser Arbeit geführt haben.

Bei meinem statistischen Berater Dr. Crispin möchte ich mich für die Beantwortung meiner Fragen und die Überprüfung der Auswertung ebenfalls ganz herzlich bedanken.

Herrn Axel Müller-Brachmann gilt ein ganz besonderer Dank. Nicht nur, dass er mir von Anfang an den Mut und die Kraft gab meine Pläne umzusetzen und durchzuhalten, auch dafür, dass er meine Arbeit Korrektur gelesen hat und geduldig mit mir so manche rhetrische Klippe gemeistert hat.

Auch bei meinen Eltern und meinen Freunden möchte ich mich für ihre Unterstützung und den Zuspruch in schwierigen Stunden ganz herzlich bedanken.

Gudrun Pforte

Augsburg, März 2011